



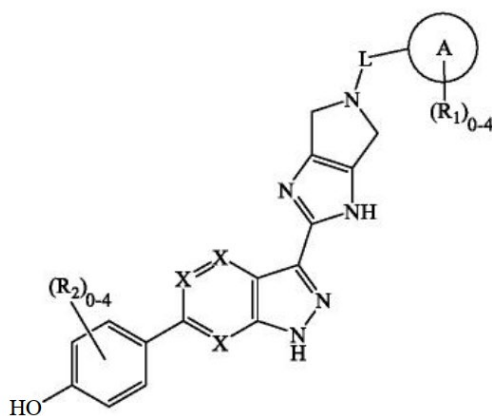
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0044306
(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61K 31/55; C07D (13) B
487/04; A61K 31/437; A61P 11/00
-

- (21) 1-2021-05946 (22) 21/02/2020
(86) PCT/CN2020/076231 21/02/2020 (87) WO2020/173400 03/09/2020
(30) 201910137984.0 25/02/2019 CN; 201910877661.5 17/09/2019 CN
(45) 25/03/2025 444 (43) 27/12/2021 405A
(71) HENAN MEDINNO PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD. (CN)
5th Floor, Block A, Building 1, Innovation Park, East District, University Science
and Technology Park No. 289 West Third Ring Road High-tech Industrial
Development Zone Zhengzhou, Henan 450000, China
(72) LU, Liang (CN); HUANG, Hai (CN); ZHANG, Longzheng (CN); ZHAO, Saisai
(CN); ZHANG, Jixuan (CN).
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)
-

- (54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ JANUS KINAZA (JAK) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP
CHẤT NÀY

(21) 1-2021-05946

(57) Sáng chế đề cập đến nhóm hợp chất ức chế Janus kinase (JAK) và dược phẩm chứa chúng. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (G), hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền chất của chúng, hoặc chất chuyển hóa của chúng.



(I)

(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến nhóm hợp chất có hoạt tính dược lý, có thể được sử dụng để ức chế Janus kinaza (JAK). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và dược phẩm này trong bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là một họ các enzym xúc tác quá trình phosphoryl hóa các đuôi cụ thể trong protein, và được phân loại rộng rãi thành tyrosin và serin/threonin kinaza. Các hoạt tính kinaza không thích hợp gây ra bởi đột biến, biểu hiện quá mức hoặc điều tiết không phù hợp, điều tiết bất thường hoặc rối loạn điều tiết, và sản xuất quá nhiều hoặc không đủ các yếu tố tăng trưởng hoặc xytokin có liên quan đến nhiều bệnh, bao gồm, nhưng không giới hạn, ung thư, bệnh tim mạch, dị ứng, hen suyễn và các bệnh hô hấp khác, bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh về xương, rối loạn chuyển hóa và rối loạn thần kinh, và thoái hóa thần kinh (như bệnh Alzheimer). Hoạt tính kinaza không thích hợp gây ra một loạt các phản ứng tế bào sinh học liên quan đến sự phát triển của tế bào, sự biệt hóa tế bào, chức năng tế bào, sự sống sót, quá trình chết theo chương trình, và sự di động của tế bào liên quan đến các bệnh nói trên và các bệnh liên quan khác. Do đó, protein kinaza đã trở thành một loại enzym quan trọng dưới dạng mục tiêu cho can thiệp điều trị. Cụ thể, họ JAK của protein tyrosin kinaza tế bào đóng một vai trò quan trọng trong việc truyền tín hiệu xytokin (Kisseleva et al., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka et al., Genome Biology 2004, 5, 253).

Kể từ khi chất ức chế JAK đầu tiên được phát hiện vào đầu những năm 1990, sự phát triển của chất ức chế JAK đã trải qua gần 30 năm. JAK là một họ các tyrosin kinaza không thụ thể nội bào, đóng vai trò quan trọng trong con đường truyền tín hiệu của thụ thể xytokin bằng cách tương tác với yếu tố dẫn truyền tín hiệu và yếu tố hoạt hoá phiên mã (STAT). Con đường tín hiệu JAK/STAT tham gia vào nhiều quá trình sinh học quan trọng như tăng sinh tế bào, biệt hóa, chết theo chương trình và điều hòa miễn dịch. So với các con đường tín hiệu khác, quá trình truyền dẫn của con đường tín hiệu này tương đối đơn

giản. Nó chủ yếu bao gồm ba thành phần, đó là thụ thể liên kết tyrosin kinaza, tyrosin kinaza JAK, yếu tố dẫn truyền tín hiệu và yếu tố hoạt hoá phiên mã STAT.

Nhiều xytokin và các yếu tố tăng trưởng truyền tín hiệu qua con đường tín hiệu JAK-STAT, bao gồm các intolokin (interleukin, IL) (cụ thể như IL-2 đến IL-7, IL-9, IL-10, IL-15, IL-21, v.v...), GM-CSF (yếu tố kích thích tế bào hạt/đại thực bào), GH (hormon tăng trưởng), EGF (yếu tố tăng trưởng biểu bì), PRL (prolactin), EPO (erythropoietin), TPO (thrombopoietin), PDGF (yếu tố có nguồn gốc từ tiểu cầu) và interferon (bao gồm IFN- α , IFN- β , IFN- γ và tương tự), v.v... Các xytokin và các yếu tố tăng trưởng này có các thụ thể tương ứng trên màng tế bào. Đặc điểm chung của các thụ thể này là bản thân thụ thể không có hoạt tính kinaza, nhưng đoạn nội bào của nó có vị trí liên kết với tyrosin kinaza JAK. Sau khi thụ thể liên kết với phối tử, các gốc tyrosin của các protein đích khác nhau được phosphoryl hóa bằng cách hoạt hoá JAK liên kết với thụ thể để nhận ra tín hiệu truyền từ ngoại bào vào nội bào.

JAK là tyrosin kinaza trong tế bào chất có chức năng truyền tín hiệu xytokin từ các thụ thể màng đến các yếu tố phiên mã STAT. Như đã nói ở trên, JAK là tên viết tắt của Janus kinaza trong tiếng Anh. Trong thần thoại La Mã, Janus là vị thần hai mặt phụ trách sự khởi đầu và kết thúc. Lý do tại sao nó được gọi là Janus kinaza vì JAK có thể phosphoryl hóa các thụ thể xytokin mà nó liên kết, và cũng phosphoryl hóa nhiều phân tử tín hiệu có chứa các miền SH2 đặc hiệu. Họ protein JAK bao gồm 4 thành viên: JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2. Chúng có cấu trúc 7 miền tương đồng JAK (JH) trong đó miền JH1 là miền kinaza có chức năng mã hóa protein kinaza; miền JH2 là miền kinaza “giả”, miền này quy định hoạt động của JH1; và JH3-JH7 tạo thành miền bốn trong một, điều chỉnh sự liên kết của các protein JAK với các thụ thể.

STAT là loại protein tế bào chất có thể liên kết với ADN trong vùng điều hòa của các gen mục tiêu, và là cơ chất phía sau của JAK. Bảy thành viên của họ STAT đã được phát hiện, đó là STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B và STAT6. Protein STAT có thể được chia thành các phân đoạn chức năng sau trong cấu trúc bao gồm trình tự bảo thủ đầu N, vùng liên kết ADN, vùng SH3, vùng SH2 và vùng hoạt hóa phiên mã ở đầu C. Trong số đó, phân đoạn của trình tự bảo thủ nhất và quan trọng nhất về chức năng là miền SH2, có cùng trình tự lõi “GTFLRRFSS” như miền SH2 của tyrosin kinaza Src.

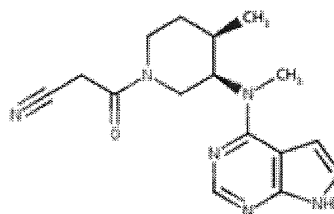
Đường truyền tín hiệu JAK-STAT có nhiều chức năng và tham gia vào nhiều quá trình sinh học quan trọng như tăng sinh tế bào, biệt hóa, quá trình chết theo chương trình (apoptosis) và điều hòa miễn dịch. Hiện tại, các nghiên cứu liên quan đến bệnh tật và đổi mới thuốc chủ yếu tập trung vào các bệnh viêm và bệnh ung thư trong đó các bệnh viêm chủ yếu bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm da cơ địa, vẩy nến, viêm loét đại tràng và bệnh Crohn; và các bệnh ung thư chủ yếu liên quan đến bệnh xơ tủy, bệnh đa hồng cầu và tăng sản tiểu cầu nguyên phát. Ngoài ra, các đột biến trong bản thân phân tử JAK cũng có thể gây ra bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho cấp tính (ALL), ung thư biểu mô vú, và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), bệnh đa hồng cầu (PV), bệnh tăng tiểu cầu thiết yếu (ET), bệnh xơ hóa tủy vô căn (IMF), bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (CML), và tương tự.

JAK là đích tác dụng của thuốc rất quan trọng. Các chất ức chế JAK được phát triển cho mục tiêu này chủ yếu được sử dụng để sàng lọc các loại thuốc điều trị cho các bệnh về hệ tuần hoàn, khối u, viêm khớp dạng thấp, và bệnh vẩy nến. JAK-1, JAK-2 và TYK-2 được biểu hiện trong các tế bào mô khác nhau của cơ thể người. JAK-3 chủ yếu được biểu hiện trong các tế bào mô tạo máu khác nhau, chủ yếu ở các tế bào tủy xương, tế bào tuyến giáp, tế bào giết tự nhiên (Natural kill, NK) cũng như tế bào lympho B và tế bào lympho T hoạt hóa. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng chất ức chế JAK2 phù hợp với các bệnh tăng sinh tủy (Santos và cộng sự, Blood, 2010, 115:1131; Barosi G. and Rosti V., Curr. Opin. Hematol., 2009, 16:129; Atallah E. and Versotvsek S., 2009 Exp. Rev. Anticancer Ther. 9:663), và các chất ức chế JAK3 thích hợp làm tác nhân ức chế miễn dịch (cụ thể như sáng chế Mỹ số 6,313, 129; Borie và cộng sự, Curr. Opin. Investigational Drugs, 2003, 4 :1297).

Hiện tại, các chất ức chế JAK được FDA và EMA phê duyệt bao gồm Tofacitinib, Ruxolitinib và Oclacitinib. Các chất ức chế JAK trong giai đoạn giữa và cuối của nghiên cứu lâm sàng bao gồm Filgotinib, Peficitinib, v.v...

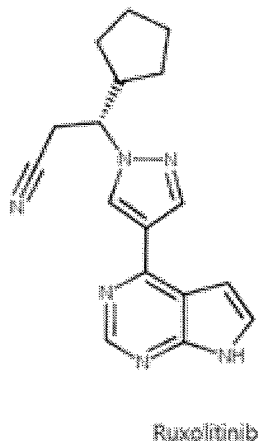
Tofacitinib, một chất ức chế JAK3, được phát triển bởi Pfizer và được FDA phê duyệt vào tháng 11 năm 2012 để điều trị viêm khớp dạng thấp vừa đến nặng (RA) do không đáp ứng đầy đủ hoặc không dung nạp methotrexat ở bệnh nhân người lớn. Đây là chất ức chế JAK đường uống đầu tiên được phê duyệt để điều trị RA. Sau đó, nó đã được PMDA Nhật Bản phê duyệt cho niêm yết vào tháng 3 năm 2013 với tên thương mại Xeljanz. Vào ngày 16 tháng 3 năm 2017, Pfizer Trung Quốc thông báo rằng CFDA đã chính thức phê

duyet đơn đăng ký của Pfizer cho việc tiếp thị chất ức chế JAK dạng uống. Có báo cáo rằng thuốc đã được phê duyệt để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị viêm khớp dạng thấp từ trung bình đến nặng có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với methotrexat. Hiện tại, Tofacitinib gần được phê duyệt cho các chỉ định như bệnh vẩy nến, viêm loét đại tràng, viêm khớp vô căn ở trẻ vị thành niên; và các thử nghiệm lâm sàng để điều trị các chỉ định như bệnh Crohn và rụng tóc từng mảng cũng đã bước vào giai đoạn giữa đến cuối. Các tác dụng phụ chính của Tofacitinib là tỷ lệ nhiễm trùng nghiêm trọng và tăng mức độ lipoprotein mật độ thấp. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhức đầu, tiêu chảy, nghẹt mũi, đau họng, và viêm mũi họng. Ngoài ra, đã có báo cáo rằng Tofacitinib có thể gây ra các tác dụng phụ như thiếu máu và giảm bạch cầu trong các nghiên cứu lâm sàng.

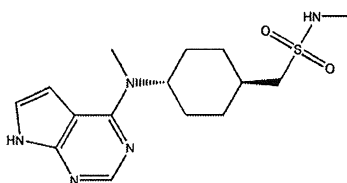


Tofacitinib

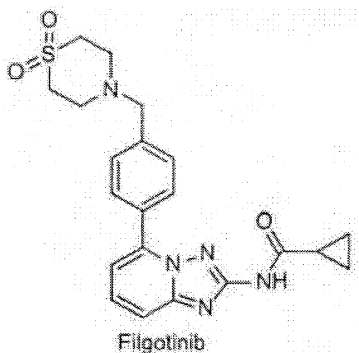
Ruxolitinib, một chất ức chế JAK1 và JAK2, được phát triển bởi Incyte và Novartis và được FDA Mỹ phê duyệt vào tháng 11 năm 2011. Đây cũng là loại thuốc đặc hiệu đầu tiên được phê duyệt để điều trị bệnh xơ tủy. Nó đã được EMA phê duyệt vào tháng 8 năm 2012 và được PMDA Nhật Bản phê duyệt để liệt kê vào tháng 7 năm 2014. Thuốc được Incyte bán tại Mỹ dưới tên thương mại Jakafi; và được Novartis bán ở Châu Âu và Nhật Bản dưới tên thương mại Jakavi. Ruxolitinib đang được thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn giữa và giai đoạn cuối, trong đó các chỉ định bao gồm nhiều loại ung thư, GVHD (phản ứng thải ghép), rụng tóc từng mảng, viêm da dị ứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh bạch biến, bệnh vẩy nến, và tương tự. Các tác dụng ngoại ý huyết học thường gặp nhất với tỷ lệ > 20% của Ruxolitinib là số lượng tiểu cầu thấp và thiếu máu. Các tác dụng ngoại ý không liên quan đến huyết học thường gặp nhất với tỷ lệ >10% là bầm máu, chóng mặt và nhức đầu.



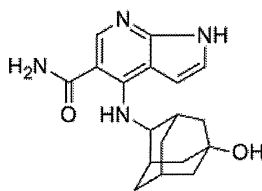
Oclacitinib, được FDA Mỹ phê duyệt vào năm 2013, được sử dụng để kiểm soát ngứa và viêm da dị ứng do viêm da dị ứng ở chó. Oclacitinib là một loại của chất ức chế xytokin phụ thuộc JAK và JAK1. Oclacitinib không chỉ là chất ức chế JAK1 rất hiệu quả, mà còn có thể ức chế chức năng của các xytokin phụ thuộc JAK1 trong một số phản ứng chống dị ứng, viêm và ngứa. Nó có ít ảnh hưởng đến các xytokin không tham gia vào quá trình hoạt hóa JAK1. Uống 0,4-0,6 mg/kg Oclacitinib hai lần một ngày là an toàn và hiệu quả để điều trị ngứa do viêm da dị ứng. Trong quá trình điều trị, Oclacitinib có thể giảm ngứa trong vòng 24 giờ. Trong các thí nghiệm, hơn 70% động vật thí nghiệm (chó) đã giảm bớt phản ứng ngứa hơn 50% vào ngày thứ 7. Tuy nhiên, Oclacitinib vẫn chưa thể được sử dụng để chữa bệnh cho con người.



Filgotinib, một chất ức chế JAK1, đã vượt qua thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III vào tháng 9 năm 2018 để điều trị viêm khớp dạng thấp. Đồng thời, việc nghiên cứu Filgotinib điều trị viêm loét đại tràng và bệnh Crohn hiện đang trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II/III. Filgotinib là chất ức chế chọn lọc JAK1 với IC_{50} tương ứng là 10 nM, 28 nM, 810 nM và 116 nM đối với JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2.



Peficitinib, một chất ức chế JAK1 và JAK3, được phát triển bởi Astellas, hiện đang trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III để điều trị viêm khớp dạng thấp. Nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II để điều trị bệnh vẩy nến đã được hoàn thành. Peficitinib là một chất ức chế JAK dùng để uống. Peficitinib ức chế hoạt động của enzym JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2 với IC_{50} tương ứng là 3,9 nM, 5,0 nM, 0,71 nM và 4,8 nM.



Peficitinip

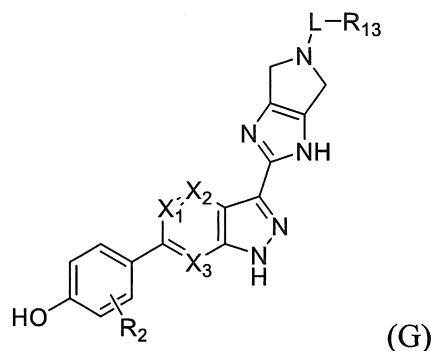
Mặc dù một số chất ức chế JAK đã được phê duyệt để đưa vào danh mục sử dụng, và một số lượng lớn chất ức chế JAK vẫn đang được nghiên cứu lâm sàng, những chất ức chế JAK này vẫn chưa đạt yêu cầu về mặt hiệu quả hoặc độ an toàn. Do đó, yêu cầu đặt ra là cần các chất ức chế JAK với hiệu quả tốt hơn và/hoặc ít tác dụng phụ hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất chất ức chế JAK thay thế cho các chất ức chế JAK hiện có, để cung cấp nhiều lựa chọn hơn cho việc điều trị các bệnh liên quan đến JAK.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất chất ức chế JAK với hiệu quả tốt hơn và/hoặc độ an toàn tốt hơn so với chất ức chế JAK hiện có.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (G) làm chất ức chế JAK



hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến (tautome) của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền chất của chúng, hoặc chất chuyển hóa của chúng,

trong đó

L là C=O, O=S=O, CH₂ hoặc một liên kết; và

X₁ là N hoặc CR₁₄; và

X₂ là N hoặc CR₁₅; và

X₃ là N hoặc CR₁₆; và

R₁₄, R₁₅, R₁₆ được chọn độc lập với nhau từ H, -OH, -SH, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl (heteroxycloalkyl) có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl (heteroaryl) có 5-7 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn từ halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -S-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-O-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -N(C₁₋₄ alkyl)(C(=O) C₁₋₄ alkyl), C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy và C₁₋₄ haloalkoxy; và

R₁₃ là H, -N(R₁₇)(R₁₈), C₁₋₆ alkoxy, -SR₁₂, -OR₁₂, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl hoặc C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có

5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C₅₋₁₁ alkyl vòng đôi, hoặc dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, và R₁₃ được thế bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁, trong đó R₁₇ và R₁₈ được chọn độc lập với nhau từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ heteroxycloalkyl, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C₅₋₁₁ alkyl vòng đôi, và dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn độc lập từ -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, -SF₅, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂; hoặc R₁₇, R₁₈ và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 3-14 phần tử; và

0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₂ có trong công thức (G), và R₂ được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂; và

R_1 được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C₅₋₁₁ alkyl vòng đôi, dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, và C₁₋₈ alkoxy được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄; và

R_3 và R_4 được chọn độc lập với nhau từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, -N(R₅)(R₆), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -CON(R₇)(R₈), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂; và

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , và R_{12} độc lập với nhau là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-14 phần tử, C₆₋₁₀ aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, (C₃₋₇ xycloalkyl)-C₁₋₄ alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, (C₆₋₁₀ aryl)-C₁₋₄ alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó nhóm thể thuộc nhóm trên đây được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CF₃, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -S-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-O-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(C₁₋₄ alkyl)₂, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy và C₁₋₄ haloalkoxy.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất được đề cập trên đây có công thức (G) được đề xuất. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G) được đề xuất, trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thể tùy ý bởi D.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là N. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là N. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là N. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là CR₁₄, X_2 là N hoặc CR₁₅, và X_3 là CR₁₆. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là CR₁₄, X_2 là CR₁₅, và X_3 là CR₁₆. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là CR₁₄, X_2 là CR₁₅, X_3 là CR₁₆, và R₁₄, R₁₅, và R₁₆ được chọn độc lập với nhau từ H, -OH, -CN, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là CR₁₄, X_2 là N, X_3 là CR₁₆, và R₁₄ và R₁₆ được chọn độc lập với nhau từ H, -OH, -CN, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 , và X_3 giống nhau. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 là N. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là C(CH₃), X_2 và X_3 là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là C(CH₃), X_1 và X_3 là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là C(CH₃), X_1 và X_2 là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là N, X_2 và X_3 là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là N, X_1 và X_3 là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là N, X_1 và X_2 là CH.

Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thể tùy ý bởi D, và X_1 , X_2 và X_3 giống nhau. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thể tùy ý bởi D, và X_1 , X_2 và X_3

đều là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thế tùy ý bởi D, và X_1 , X_2 và X_3 là N. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thế tùy ý bởi D, và X_1 là $C(CH_3)$, cả X_2 và X_3 là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thế tùy ý bởi D, và X_2 là $C(CH_3)$, cả X_1 và X_3 là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thế tùy ý bởi D, và X_3 là $C(CH_3)$, và X_1 và X_2 đều là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thế tùy ý bởi D, và X_1 là N, X_2 và X_3 đều là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thế tùy ý bởi D, và X_2 là N, X_1 và X_3 đều là CH. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thế tùy ý bởi D, và X_3 là N, và X_1 và X_2 đều là CH.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), L là $C=O$, $O=S=O$ hoặc CH_2 . Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là $C=O$. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là $O=S=O$. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là CH_2 . Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, trong công thức (G), L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là CH, và L là $C=O$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là CH, và L là $O=S=O$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là CH, và L là CH_2 .

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là CH, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là N, và L là C=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là N, và L là O=S=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là N, và L là CH₂.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là N, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là CR₁₄, trong đó R₁₄ được chọn từ -OH, -CN, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, và L là C=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là CR₁₄, trong đó R₁₄ được chọn từ -OH, -CN, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, và L là O=S=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là CR₁₄, trong đó R₁₄ được chọn từ -OH, -CN, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, và L là CH₂.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 , X_2 và X_3 đều là CR₁₄, trong đó R₁₄ được chọn từ -OH, -CN, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là C(CH₃), X_2 và X_3 đều là CH, và L là C=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là C(CH₃), X_2 và X_3 đều là CH, và L là O=S=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là $C(CH_3)$, X_2 và X_3 đều là CH , và L là CH_2 .

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là $C(CH_3)$, X_2 và X_3 đều là CH , và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là $C(CH_3)$, X_1 và X_3 đều là CH , và L là $C=O$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là $C(CH_3)$, X_1 và X_3 đều là CH , và L là $O=S=O$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là $C(CH_3)$, X_1 và X_3 đều là CH , và L là CH_2 .

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là $C(CH_3)$, X_1 và X_3 đều là CH , và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là $C(CH_3)$, X_1 và X_2 đều là CH , và L là $C=O$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là $C(CH_3)$, X_1 và X_2 đều là CH , và L là $O=S=O$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là $C(CH_3)$, X_1 và X_2 đều là CH , và L là CH_2 .

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là $C(CH_3)$, X_1 và X_2 đều là CH , và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là N , X_2 và X_3 đều là CH , và L là $C=O$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là N , X_2 và X_3 đều là CH , và L là $O=S=O$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là N , X_2 và X_3 đều là CH , và L là CH_2 .

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_1 là N, X_2 và X_3 đều là CH, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là N, X_1 và X_3 đều là CH, và L là C=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là N, X_1 và X_3 đều là CH, và L là O=S=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là N, X_1 và X_3 đều là CH, và L là CH₂.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_2 là N, X_1 và X_3 đều là CH, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là N, X_1 và X_2 đều là CH, và L là C=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là N, X_1 và X_2 đều là CH, và L là O=S=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là N, X_1 và X_2 đều là CH, và L là CH₂.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), X_3 là N, X_1 và X_2 đều là CH, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là H, -N(R_{17})(R_{18}), C₁₋₆ alkoxy, -OH, -SH, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C₅₋₁₁alkyl vòng đôi, hoặc dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, trong đó R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ heteroxycloalkyl, C₅₋₇ aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅, trong đó R_{13} được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là H, -N(R_{17})(R_{18}), C₁₋₆ alkoxy, -OH, -SH, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7

phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, hoặc vòng ba có 11-15 phần tử, và R₁₇ và R₁₈ được định nghĩa như trên, trong đó R₁₃ được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là H, -N(R₁₇)(R₁₈), C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, hoặc dị aryl có 5-7 phần tử, và R₁₇ và R₁₈ được định nghĩa như trên, trong đó R₁₃ được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là -N(R₁₇)(R₁₈), C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-6 phần tử, phenyl, hoặc dị aryl có 5-6 phần tử, và R₁₇ và R₁₈ được định nghĩa như trên, trong đó R₁₃ được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là -N(R₁₇)(R₁₈), C₁₋₃ alkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-6 phần tử, phenyl, dị aryl có 5-6 phần tử hoặc C₁₋₄ alkyl, và R₁₇ và R₁₈ được định nghĩa như trên, trong đó R₁₃ được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là -N(H)(C₁₋₃ alkyl), -N(H)(xycloalkyl có 3-6 phần tử), -N(H) (dị xycloalkyl có 4-6 phần tử), -N(C₁₋₃ alkyl)(C₁₋₃ alkyl), C₁₋₃ alkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, azaxycloalkyl có 4-6 phần tử hoặc oxaxycloalkyl, phenyl, azaaryl có 5-6 phần tử hoặc C₁₋₄ alkyl; hoặc R₁₃ là -N(R₁₇)(R₁₈), và R₁₇ và R₁₈ và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 4-10 phần tử (trong đó R₁₃ được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R₁). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, -N(H)(CH₃), -N(H)(CH₂CH₃), -N(H)(CH₂CH₂OH), -N(H)(CH₂CH₂CN), -N(CH₃)(CH₃), -N(H)(xyclopropyl), -N(H)(xyclobutyl), -N(H)(tetrahydrofuranyl), pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, piperidinyl, phenyl, azetidiny, morpholinyl, piperazinyl hoặc tetrahydropyranyl; hoặc R₁₃ là -N(R₁₇)(R₁₈), và R₁₇ và R₁₈ và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 7 phần tử (trong đó R₁₃ được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R₁). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là xyclopropyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là xyclobutyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là xyclopentyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là xyclohexyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R₁₃ là nhóm metyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong

công thức (G), R_{13} là nhóm etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là propyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là nhóm butyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là pyrazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là a pyridazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là a pyrrolidinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là pyrazolyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là piperidinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là phenyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là azetidiny. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là morpholinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là piperazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là tetrahydropyranyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là metoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là etoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là -N(H)(CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là -N(H)(CH₂CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là -N(H)(CH₂CH₂OH). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là -N(H)(CH₂CH₂CN). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là -N(CH₃)(CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là -N(H) (xyclopropyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là -N(H) (xyclobutyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là -N(H) (tetrahydrofuranyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} là -N(R₁₇)(R₁₈), và R₁₇ và R₁₈ và nguyên tử N được kết nối với nhau tạo thành vòng 7 phần tử.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R₁₇ và R₁₈ được chọn độc lập với nhau từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ heteroxycloalkyl, C₅₋₇ aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅. Theo phương án thực hiện ưu tiên

cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH và -CN. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, metyl, etyl, propyl, xycloalkyl có 3 phần tử, xycloalkyl có 4 phần tử, xycloalkyl có 5 phần tử, dị xycloalkyl có 5 phần tử, và dị xycloalkyl có 6 phần tử, và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH và -CN. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 4-10 phần tử. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 7 phần tử.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R_{13} là -N(R_{17})(R_{18}), C_{1-6} alkoxy, -OH, -SH, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, hoặc -S- C_{1-4} alkyl, và R_{13} được thế bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 trong đó R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{5-7} aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅, hoặc R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 3-14 phần tử. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R_{13} là -N(R_{17})(R_{18}), hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅, hoặc R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành a 3-10 membered ring. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R_{13} là metoxy, etoxy, propoxy, -N(H)(CH₃), -N(H)(CH₂CH₃), -N(H)(CH₂CH₂OH), -N(H)(CH₂CH₂CN), -N(CH₃)(CH₃), -N(H)(xyclopropyl), -N(H) (xyclobutyl), -N(H) (tetrahydrofuranyl); hoặc R_{13} là -N(R_{17})(R_{18}), và R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 7 phần tử. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R_{13} là metoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R_{13} là etoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R_{13} là -N(H)(CH₃). Theo

phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(CH₂CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(CH₂CH₂OH). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(CH₂CH₂CN). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R₁₃ là -N(CH₃)(CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(xyclopropyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(xyclobutyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(tetrahydrofuranyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), L là C=O, và R₁₃ là -N(R₁₇)(R₁₈), và R₁₇, R₁₈ và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 7 phần tử.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), một, hai hoặc ba R₂ có mặt và R₂ được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), một, hai hoặc ba R₂ có mặt và R₂ được chọn từ halogen, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), một, hai hoặc ba R₂ có mặt và R₂ được chọn từ halogen, và C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), một, hoặc hai R₂ có mặt và R₂ được chọn từ halogen, và C₁₋₆ alkyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), một hoặc hai R₂ có mặt và R₂ được chọn từ flo, clo, brom, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, và isobutyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), một hoặc hai R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo, clo, metyl, etyl,

n-propyl, và isopropyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), một hoặc hai R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ flo, metyl, và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), một hoặc hai R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), một R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), hai R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), hai R_2 có mặt tương ứng là flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), một R_2 có mặt, và R_2 là nhóm etyl.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} được thể bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 , và mỗi R_1 được chọn độc lập từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, và C₁₋₈ alkoxy được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R_3 , và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_4 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} được thể bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 , và mỗi R_1 được chọn độc lập từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, và C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_3 , và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R_4 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} được thể bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 , và mỗi R_1 được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_3 , và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_4 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} được thể bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 , và mỗi R_1 được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_3 , và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_4 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} được thể bởi

0 hoặc 1 R_1 , và mỗi R_1 được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_3 , và trong đó C_{3-7} xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_4 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} được thể bởi 0 hoặc 1 R_1 , và mỗi R_1 được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C_{1-4} alkyl được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 R_3 , và trong đó C_{3-6} xycloalkyl và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_4 . Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} được thể bởi 0 hoặc 1 R_1 , và mỗi R_1 được chọn độc lập từ metyl, etyl, hydroxyl, -CN, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, và xyclopropyl, trong đó piperidinyl, morpholinyl, và piperazinyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 C_{1-3} alkyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_{13} được thể bởi 0 hoặc 1 R_1 , và mỗi R_1 được chọn độc lập từ metyl, etyl, hydroxy, -CN, piperidinyl, morpholinyl, 1-metylpiperazinyl, và xyclopropyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_1 không có mặt. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_1 là 1-metylpiperazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_1 là metyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_1 là etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_1 là piperidinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_1 là morpholinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_1 là hydroxyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_1 là -CN. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G), R_1 là xyclopropyl.

Các tùy chọn ưu tiên của các nhóm thể tương ứng được đề cập trong các phương án thực hiện ưu tiên khác nhau trên đây có thể được kết hợp với nhau theo cách bất kỳ, các tổ hợp bất kỳ của chúng thuộc phạm vi của sáng chế. Theo các phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, từng hợp chất có công thức (G) được trình bày cụ thể trong các Ví dụ 1 đến Ví dụ 58 sau đây. Cụ thể, hợp chất có công thức (G) được chọn từ:

(2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-morpholinylpyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrido[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)(1-metyl piperidin-4-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrido[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)(5-(4-metyl piperzin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrido[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metyl piperzin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

5-ethyl-2-flo-4-(3-(5-(benzenesulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

5-ethyl-2-flo-4-(3-(5-(pyrazin-2ylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

4-(3-(5-(xyclopropylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-flophenol;

Xyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrido[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)keton;

4-(3-(5-(xyclobutylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-flophenol;

Xyclobutyl(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrido[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrido[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(3-hydroxylxyclobutyl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-pyrido[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-4-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-pyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-3-yl)ketone;

(S)-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ketone;

5-ethyl-2-fluoro-4-(3-(5-(4-hydroxycyclohexyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

4-(3-(5-(cyclopropylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-fluorophenol;

4-(3-(5-(cyclobutylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-fluorophenol;

4-(3-(5-(cyclopentylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-fluorophenol;

5-ethyl-2-fluoro-4-(3-(5-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

4-(3-(5-(cyclopentyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-fluorophenol;

5-ethyl-2-fluoro-4-(3-(5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)ethan-1-one;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)propan-1-one;

(1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-2-methylpropan-1-one);

2-cyclopropyl-1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)ethan-1-one;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-3-methylbutan-1-ol;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(pyrrolidin-1-yl)ketone;

Azetidin-1-yl((2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(piperidin-1-yl)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(morpholino)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)ketone;

Xyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)ketone;

Xyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)ketone;

(S)-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ketone;

Xyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)ketone;

(R)-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxyazetidin-1-yl)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(4-hydroxypiperidin-1-yl)keton;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-methyl-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxamid;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-ethyl-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxamid;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamid;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)azetidin-3-nitril;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)pyrolidin-3-nitril;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamid;

Methyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat;

Ethyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat;

(S)-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)keton;

3-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)-3-oxopropionitril;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N,N-dimethyl-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamid;

N-(2-cyanoethyl)-2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamid;

N-xyclopropyl-2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit;

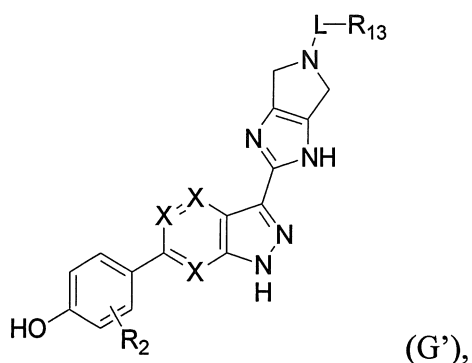
N-xyclobutyl-2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4- d]imidazol-5(1H)-carboxamit;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)keton;

(S)-6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-3-(5-prolyl-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)- 1H-indazol; và

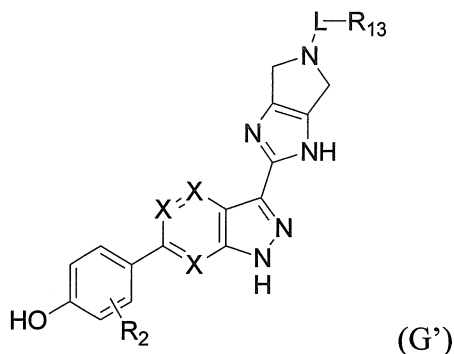
(R)-6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-3-(5-prolyl-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)- 1H-indazol.

Trong hợp chất có công thức (G), khi X_1 , X_2 , và X_3 giống nhau, hợp chất có công thức (G) cũng được biểu diễn dưới dạng hợp chất có công thức (G'):



trong đó X là N hoặc CR_{14} , và R_{14} , R_{13} , R_1 , L, và R_2 như được định nghĩa trong hợp chất có công thức (G).

Theo phương án thực hiện ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (G)'



hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng,

trong đó

X là N hoặc CH;

L là C=O, O=S=O, CH₂ hoặc một liên kết; và

R_{13} là H, -N(R_{17})(R_{18}), C_{1-6} alkoxy, -SR₁₂, -OR₁₂, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, -S- C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C_{5-11} alkyl vòng đôi, hoặc dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, và R_{13} được thế bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 , trong đó R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C_{5-11} alkyl vòng đôi, và dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn độc lập từ -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, -SF₅, -S- C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, -N(R_9)(R_{10}), -N(R_{11})(C(=O) R_{12}), -C(=O)-N(R_9)(R_{10}), -C(=O)- R_{12} , -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O) R_{12} , -N(R_{11})(S(=O)₂ R_{12}), -S(=O)₂-N(R_9)(R_{10}), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó -S- C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C_{5-7}

aryl, dị aaryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aaryl vòng đôi, và dị aaryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂; hoặc R₁₇, R₁₈ và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 3-14 phần tử; và

0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₂ có trong công thức (G'), và R₂ được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C₅₋₇ aaryl, dị aaryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aaryl vòng đôi, dị aaryl vòng đôi có 7-11 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C₅₋₇ aaryl, dị aaryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aaryl vòng đôi, và dị aaryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂; và

R₁ được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aaryl, dị aaryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aaryl vòng đôi, dị aaryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C₅₋₁₁ alkyl vòng đôi, dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, và C₁₋₈ alkoxy được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aaryl, dị aaryl có 5-7 phần tử,

C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄; và

R₃ và R₄ được chọn độc lập với nhau từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, -N(R₅)(R₆), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -CON(R₇)(R₈), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂; và

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, và R₁₂ độc lập với nhau là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-14 phần tử, C₆₋₁₀ aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, (C₃₋₇ xycloalkyl)-C₁₋₄ alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, (C₆₋₁₀ aryl)-C₁₋₄ alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó nhóm thể thuộc nhóm trên đây được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CF₃, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -S-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-O-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(C₁₋₄ alkyl)₂, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy và C₁₋₄ haloalkoxy.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất được đề cập trên đây có công thức (G') được đề xuất. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G') được đề xuất, trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thể tùy ý bởi D.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), X là N. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác của sáng chế, trong công thức (G'), X là CH.

Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G'), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thế tùy ý bởi D, và X là N. Theo phương án thực hiện ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G'), trong đó tất cả H độc lập với nhau và được thế tùy ý bởi D, và X là CH.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, O=S=O hoặc CH₂. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là O=S=O. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là CH₂. Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, trong công thức (G'), L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), X là CH, và L là C=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), X là CH, và L là O=S=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), X là CH, và L là CH₂.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), X là CH, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), X là N, và L là C=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), X là N, và L là O=S=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), X là N, và L là CH₂.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), X là N, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là H, $-N(R_{17})(R_{18})$, C_{1-6} alkoxy, $-OH$, $-SH$, $-CN$, halogen, $-NO_2$, $-SF_5$, $-S-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C_{5-11} alkyl vòng đôi, hoặc dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, trong đó R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{5-7} aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, và được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số $-OH$, $-CN$, $-SH$, halogen, $-NO_2$, và $-SF_5$, trong đó R_{13} được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là H, $-N(R_{17})(R_{18})$, C_{1-6} alkoxy, $-OH$, $-SH$, $-CN$, halogen, $-NO_2$, $-SF_5$, $-S-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, hoặc vòng ba có 11-15 phần tử và R_{17} và R_{18} được định nghĩa như trên, trong đó R_{13} được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là H, $-N(R_{17})(R_{18})$, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl, hoặc dị aryl có 5-7 phần tử, và R_{17} và R_{18} được định nghĩa như trên, trong đó R_{13} được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là $-N(R_{17})(R_{18})$, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-6 phần tử, phenyl, hoặc dị aryl có 5-6 phần tử, và R_{17} và R_{18} được định nghĩa như trên, trong đó R_{13} được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_1 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là $-N(R_{17})(R_{18})$, C_{1-3} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-6 phần tử, phenyl, dị aryl có 5-6 phần tử hoặc C_{1-4} alkyl, và R_{17} và R_{18} được định nghĩa như trên, trong đó R_{13} được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_1 . Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là $-N(H)(C_{1-3}$ alkyl), $-N(H)$ (xycloalkyl có 3-6 phần tử), $-N(H)$ (dị xycloalkyl có 4-6 phần tử), $-N(C_{1-3}$ alkyl)(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, azaxycloalkyl có 4-6 phần tử hoặc oxaxycloalkyl, phenyl, azaaryl có 5-6 phần tử hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc R_{13} là $-N(R_{17})(R_{18})$, và R_{17} và R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 4-10 phần tử (trong đó R_{13} được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_1). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, $-N(H)(CH_3)$,

-N(H)(CH₂CH₃), -N(H)(CH₂CH₂OH), -N(H)(CH₂CH₂CN), -N(CH₃)(CH₃), -N(H)(xyclopropyl), -N(H)(xyclobutyl), -N(H)(tetrahydrofuranyl), pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, piperidinyl, phenyl, azetidiny, morpholinyl, piperazinyl hoặc tetrahydropyranyl; hoặc R₁₃ là -N(R₁₇)(R₁₈), và R₁₇ và R₁₈ và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 7 phần tử (trong đó R₁₃ được thế tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_{1s}). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là xyclopropyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là xyclobutyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là xyclopentyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là xyclohexyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là nhóm metyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là nhóm etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là propyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là nhóm butyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là pyrazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là a pyridazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là a pyrrolidinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là pyrazolyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là piperidinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là phenyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là azetidiny. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là morpholinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là piperazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là tetrahydropyranyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là metoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là etoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là -N(H)(CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là -N(H)(CH₂CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là -N(H)(CH₂CH₂OH). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là -N(H)(CH₂CH₂CN). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ là -N(CH₃)(CH₃). Theo phương

án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là -N(H) (xyclopropyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là -N(H) (xyclobutyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là -N(H) (tetrahydrofuranyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R_{13} là -N(R_{17})(R_{18}), và R_{17} và R_{18} và nguyên tử N được kết nối với nhau tạo thành vòng 7 phần tử.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{5-7} aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH và -CN. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, metyl, etyl, propyl, xycloalkyl có 3 phần tử, xycloalkyl có 4 phần tử, xycloalkyl có 5 phần tử, dị xycloalkyl có 5 phần tử, và dị xycloalkyl có 6 phần tử, và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH và -CN. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 4-10 phần tử. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 7 phần tử.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R_{13} là -N(R_{17})(R_{18}), C_{1-6} alkoxy, -OH, -SH, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, hoặc -S- C_{1-4} alkyl, và R_{13} được thế bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 trong đó R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{5-7} aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅, hoặc R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 3-14 phần tử. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R_{13} là -N(R_{17})(R_{18}), hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó R_{17} và R_{18}

được chọn độc lập với nhau từ H, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, và C₃₋₇ heteroxycloalkyl và được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅, hoặc R₁₇, R₁₈ và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 3-10 phần tử. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là metoxy, etoxy, propoxy, -N(H)(CH₃), -N(H)(CH₂CH₃), -N(H)(CH₂CH₂OH), -N(H)(CH₂CH₂CN), -N(CH₃)(CH₃), -N(H)(xyclopropyl), -N(H) (xyclobutyl), -N(H) (tetrahydrofuranyl); hoặc R₁₃ là -N(R₁₇)(R₁₈), và R₁₇, R₁₈ và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 7 phần tử. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là metoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là etoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(CH₂CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(CH₂CH₂OH). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(CH₂CH₂CN). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là -N(CH₃)(CH₃). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(xyclopropyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(xyclobutyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là -N(H)(tetrahydrofuranyl). Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), L là C=O, và R₁₃ là -N(R₁₇)(R₁₈), và R₁₇, R₁₈ và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 7 phần tử.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), một, hai hoặc ba R₂ có mặt và R₂ được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), một, hai hoặc ba R₂ có mặt và R₂ được chọn từ halogen, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl được thể tùy ý bởi 1, 2

hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), một, hai hoặc ba R₂ có mặt và R₂ được chọn từ halogen, và C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), một, hoặc hai R₂ có mặt và R₂ được chọn từ halogen, và C₁₋₆ alkyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), một hoặc hai R₂ có mặt và R₂ được chọn từ flo, clo, brom, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, và isobutyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), một hoặc hai R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo, clo, metyl, etyl, n-propyl, và isopropyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), một hoặc hai R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo, metyl, và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), một hoặc hai R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), một R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), hai R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), hai R₂ có mặt tương ứng là flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), một R₂ có mặt, và R₂ là nhóm etyl.

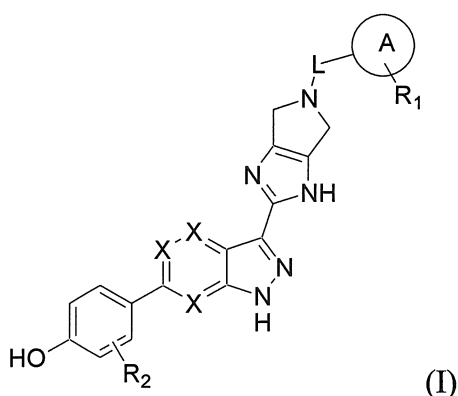
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ được thể bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁, và mỗi R₁ được chọn độc lập từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, và C₁₋₈ alkoxy được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ được thể bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁, và mỗi R₁ được chọn độc lập từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, và C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị

xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ được thể bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁, và mỗi R₁ được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ được thể bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁, và mỗi R₁ được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ được thể bởi 0 hoặc 1 R₁, và mỗi R₁ được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ được thể bởi 0 hoặc 1 R₁, và mỗi R₁ được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₄ alkyl được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 R₃, và trong đó C₃₋₆ xycloalkyl và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ được thể bởi 0 hoặc 1 R₁, và mỗi R₁ được chọn độc lập từ metyl, etyl, hydroxyl, -CN, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, và xyclopropyl, trong đó piperidinyl, morpholinyl, và piperazinyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 C₁₋₃ alkyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁₃ được thể bởi 0 hoặc 1 R₁, và mỗi R₁ được chọn độc lập từ metyl, etyl, hydroxy, -CN, piperidinyl, morpholinyl, 1-metylpiperazinyl, và xyclopropyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁ không có mặt. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁ là 1-metylpiperazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁ là metyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁ là etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁ là piperidinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁ là morpholinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R₁ là hydroxyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể

của sáng chế, trong công thức (G'), R_1 là -CN. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (G'), R_1 là xyclopropyl.

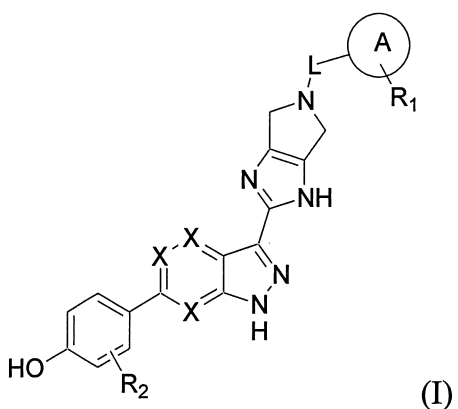
Tuỳ chọn ưu tiên của nhóm thế được đề cập trong các phương án thực hiện ưu tiên khác nhau trên đây có thể được kết hợp với nhau theo cách bất kỳ, và các tổ hợp khác nhau của chúng vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

Trong hợp chất có công thức (G'), khi R_{13} là vòng, hợp chất có công thức (G') cũng được biểu diễn dưới dạng hợp chất có công thức (I) sau đây:



trong đó vòng A là C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, nhóm alkyl vòng đôi C_{5-11} hoặc dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, có thể được thế tuỳ ý bởi R_1 , và L, R_1 , R_2 , và X được định nghĩa như trên trong hợp chất có công thức (G').

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) làm chất ức chế JAK:



Hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng, hoặc

hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng,

trong đó

L là C=O, O=S=O, CH₂ hoặc một liên kết; và

X là CH hoặc N;

Vòng A là C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, hoặc vòng ba có 11-15 phần tử;

0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁ có trong công thức (I), và R₁ được chọn từ H, halogen, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, trong đó C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, và C₁₋₈ alkoxy được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₄,

0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₂ có trong công thức (I), và R₂ được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂;

R₃ được chọn từ halogen, xyano, C₁₋₃ alkyl, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, -N(R₅)(R₆), -CON(R₇)(R₈) hoặc dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₄;

R₄ được chọn từ halogen, C₁₋₃ alkyl, hydroxyl, C₁₋₆ alkoxy, -NH₂, -NHCH₃ hoặc -N(CH₃)₂;

R₅, R₆, R₇, R₈ độc lập với nhau là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl;

R₉ được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl hoặc C₃₋₇ xycloalkyl;

R₁₀ là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C₆₋₁₀ aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, (C₃₋₇ xycloalkyl)-C₁₋₄ alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, (C₆₋₁₀ aryl)-C₁₋₄ alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó mỗi nhóm thế thuộc nhóm trên đây được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -S-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-O-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(C₁₋₄ alkyl)₂, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy và C₁₋₄ haloalkoxy;

R₁₁ được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl và C₃₋₇ xycloalkyl; và

R₁₂ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-14 phần tử, C₆₋₁₀ aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, (C₃₋₇ xycloalkyl)-C₁₋₄ alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, (C₆₋₁₀ aryl)-C₁₋₄ alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó mỗi nhóm thế thuộc nhóm trên đây được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, oxo, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₁₋₄ alkoxy và C₁₋₄ haloalkoxy.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), L là C=O, O=S=O hoặc CH₂. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), L là C=O. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), L là O=S=O. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), L là CH₂. Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, trong công thức (I), L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), X là CH. Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, trong công thức (I), X là N.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), X là CH, và L là C=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), X là CH, và L là O=S=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), X là CH, và L là CH₂.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), X là CH, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), X là N, và L là C=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), X là N, và L là O=S=O.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), X là N, và L là CH₂.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), X là N, và L là một liên kết.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, trong đó vòng A được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là C₅₋₆ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 5-6 phần tử, phenyl, dị aryl có 5-6 phần tử trong đó vòng A được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là dị xycloalkyl có 5-6 phần tử, phenyl, dị aryl có 5-6 phần tử trong đó vòng A được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là azaxycloalkyl có 5-6 phần tử, phenyl, azaaryl có 5-6 phần tử, where vòng A được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là pyrazinyl, pyrazolyl, piperidinyl hoặc phenyl, where vòng A được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), vòng A

là pyrazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là pyrazolyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là piperidinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là phenyl.

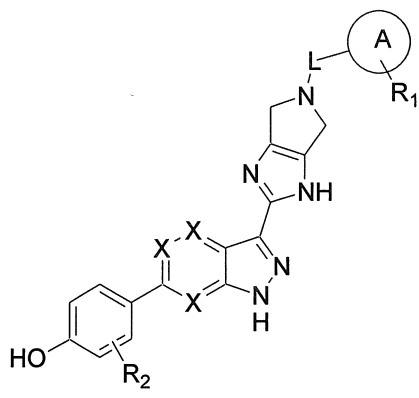
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, và C₁₋₈ alkoxy được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, và nhóm dị aryl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, trong đó nhóm alkyl C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₃, và trong đó nhóm xycloalkyl C₃₋₇, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₈ alkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₃, và trong đó dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₆ alkyl, dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₃, và trong đó dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₆ alkyl, dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 R₃, và trong đó dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 C₁₋₃ alkyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₄ alkyl, và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₄ alkyl được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 R₃, và trong đó dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 C₁₋₃ alkyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ metyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, trong đó piperidinyl, morpholinyl, và piperazinyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm alkyl C₁₋₃. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ metyl, piperidinyl, morpholinyl, và 1-metylpiperazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức

(I), R_1 không có mặt. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), R_1 là 1-methylpiperazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), R_1 là methyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), R_1 là piperidinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), R_1 là morpholinyl.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), một, hai hoặc ba R_2 có mặt và R_2 được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl, và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, và C_{3-6} xycloalkyl được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), một, hai hoặc ba R_2 có mặt và R_2 được chọn từ halogen, và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), một hoặc hai R_2 có mặt và R_2 được chọn từ flo, clo, brom, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, và isobutyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), một hoặc hai R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ flo, clo, methyl, ethyl, n-propyl, và isopropyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), một hoặc hai R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ flo, methyl, và ethyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), một hoặc hai R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ flo và ethyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), một R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ flo và ethyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), hai R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ flo và ethyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), hai R_2 có mặt tương ứng là flo và ethyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), một R_2 có mặt, và R_2 là nhóm ethyl.

Tùy chọn ưu tiên của nhóm thế được đề cập trong các phương án thực hiện ưu tiên khác nhau trên đây có thể được kết hợp với nhau theo cách bất kỳ, và các tổ hợp khác nhau của chúng vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) làm chất ức chế JAK:



hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng,

trong đó

L là C=O, và O=S=O;

X là CH;

Vòng A là dị aryl có 5-7 phần tử hoặc C₅₋₇ aryl;

0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁ có trong công thức (I), và R₁ được chọn từ C₁₋₈ alkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₃, và trong đó dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₄,

1, 2, hoặc 3 R₂ có trong công thức (I), và R₂ được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆

xycloalkyl, $-N(R_9)(R_{10})$, $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$, $-C(=O)-OR_{12}$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$, $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$, $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$, $-SR_{12}$ và $-OR_{12}$;

R_3 được chọn từ halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, $-N(R_5)(R_6)$, $-CON(R_7)(R_8)$ hoặc dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_4 ;

R_4 được chọn từ halogen, C_{1-3} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, $-NH_2$, $-NHCH_3$ hoặc $-N(CH_3)_2$;

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 độc lập với nhau là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R_9 được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{10} là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C_{6-10} aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, $(C_{3-7}$ xycloalkyl)- C_{1-4} alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-, $(C_{6-10}$ aryl)- C_{1-4} alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm thể thuộc nhóm trên đây được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, $-S-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)H$, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{1-4} haloalkoxy;

R_{11} được chọn từ H, C_{1-4} alkyl và C_{3-7} xycloalkyl; và

R_{12} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-14 phần tử, C_{6-10} aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, $(C_{3-7}$ xycloalkyl)- C_{1-4} alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-, $(C_{6-10}$ aryl)- C_{1-4} alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm thể thuộc nhóm trên đây được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, oxo, $-S-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{1-4} haloalkoxy.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), L là $O=S=O$.
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), L là $C=O$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là dị aryl có 5-6 phần tử hoặc phenyl trong đó vòng A được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là pyrazinyl, pyrazolyl, hoặc phenyl, trong đó vòng A được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₁. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là pyrazinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), vòng A là phenyl.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₈ alkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó C₁₋₈ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₃, và trong đó dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₆ alkyl, dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₃, và trong đó dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₆ alkyl, dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 R₃, và trong đó dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 C₁₋₃ alkyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ C₁₋₄ alkyl, và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C₁₋₄ alkyl được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 R₃, và trong đó dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 C₁₋₃ alkyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ metyl, piperidinyl, morpholinyl, trong đó piperidinyl, và morpholinyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm alkyl C₁₋₃. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt hoặc R₁ được chọn từ metyl, piperidinyl, và morpholinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), R₁ không có mặt. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), R₁ là metyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), R₁ là piperidinyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), R₁ là morpholinyl.

Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), một hoặc hai R₂ có mặt và R₂ được chọn từ halogen, C₁₋₆ alkyl, và C₃₋₆ xycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl, và C₃₋₆ xycloalkyl được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ

nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), một, hoặc hai R₂ có mặt và R₂ được chọn từ halogen, và C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), hai R₂s có mặt và R₂ được chọn từ flo, clo, brom, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, và isobutyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), hai R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo, clo, metyl, etyl, n-propyl, và isopropyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), hai R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo, metyl, và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), hai R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong công thức (I), hai R₂ có mặt, và R₂ được chọn từ flo và etyl. Theo phương án thực hiện ưu tiên cụ thể của sáng chế, trong công thức (I), hai R₂ có mặt tương ứng là flo và etyl.

Tuỳ chọn ưu tiên của nhóm thể được đề cập trong các phương án thực hiện ưu tiên khác nhau trên đây có thể được kết hợp với nhau theo cách bất kỳ, và các tổ hợp khác nhau của chúng vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo phương án thực hiện ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) được chọn từ

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-morpholinylpyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)(1-metyl piperidin-4-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-methylpiperzin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-methylpiperzin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

5-ethyl-2-flo-4-(3-(5-(benzenesulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

5-ethyl-2-flo-4-(3-(5-(pyrazin-2-ylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

4-(3-(5-(xyclopropylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-flophenol;

Xyclopropyl (2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)keton;

4-(3-(5-(xyclobutylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-flophenol;

Xyclobutyl (2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-4-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-3-yl)keton;

4-(3-(5-(xyclopropansulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-flophenol;

4-(3-(5-(xyclobutylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-flophenol;

4-(3-(5-(xyclopentylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-flophenol;

5-ethyl-2-flo-4-(3-(5-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

4-(3-(5-(xyclopentyl-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-flophenol;

5-ethyl-2-flo-4-(3-(5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(pyrolidin-1-yl)keton;

Azetidin-1-yl ((2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(piperidin-1-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(morpholino)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-methylpiperzin-1-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-ethylpiperzin-1-yl)keton;

Xyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton;

Xyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton;

(S)-(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton;

Xyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton;

(R)-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxyazetidin-1-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(4-hydroxypiperidin-1-yl)keton;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)azetidin-3-nitril;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)pyrrolidin-3-nitril;

(S)-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)keton;

(S)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(5-propyl-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol; và

(R)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(5-propyl-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol.

Theo phương án thực hiện ưu tiên nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là từng hợp chất cụ thể được trình bày trong các Ví dụ 1 đến Ví dụ 8 sau đây. Cụ thể, hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-morpholinpyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)keton;

5-ethyl-2-flo-4-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-carbonyl)-1H,4H,5H,6H-pyrol[3,4-d]imidazol-2-yl]-1H-indazol-6-yl}phenol;

5-ethyl-2-flo-4-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-1H,4H,5H,6H-pyrol[3,4-d]imidazol-2-yl]-1H-indazol-6-yl}phenol;

3-ethyl-4-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-1H,4H,5H,6H-pyrol[3,4-d]imidazol-2-yl]-1H-indazol-6-yl}phenol;

5-ethyl-2-flo-4-(3-(5-(benzensulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol; và

5-ethyl-2-flo-4-(3-(5-(pyrazin-2-metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol.

Để đơn giản, sau đây, thuật ngữ “hợp chất như được minh họa bởi Công thức (G)” hoặc “hợp chất có Công thức (G)” hoặc “hợp chất của sáng chế” hoặc “hợp chất theo sáng chế” cũng bao gồm bất kỳ đồng phân quang học, đồng phân hình học, đồng phân hỗn hợp hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau của hợp chất có công thức (G); thuật ngữ “hợp chất như được minh họa bởi Công thức (G’)” hoặc “hợp chất có công thức (G’)” hoặc “hợp chất của sáng chế” hoặc “hợp chất theo sáng chế” cũng bao gồm bất kỳ đồng phân quang học, đồng phân hình học, đồng phân hỗn hợp hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau của hợp chất có công thức (G’); và thuật ngữ “hợp chất như được minh họa bởi Công thức (I)” hoặc “hợp chất có Công thức (I)” hoặc “hợp chất của sáng chế” hoặc “hợp chất theo sáng chế” cũng bao gồm mọi đồng phân quang học, đồng phân hình học, đồng phân hỗn hợp hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau của hợp chất có công thức (I).

Thuật ngữ “đồng phân quang học” đề cập đến khi một hợp chất có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng, mỗi tâm bất đối có thể có cấu hình R hoặc cấu hình S, và các đồng phân khác nhau được tạo thành được gọi là đồng phân quang học. Đồng phân quang học bao gồm tất cả các đồng phân không đối quang, đồng phân đối quang, dạng meso, chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, các đồng phân quang học có thể được phân tách bằng sắc ký bất đối xứng hoặc tổng hợp bất đối xứng.

Thuật ngữ “đồng phân hình học” dùng để chỉ khi có một liên kết đôi trong hợp chất, hợp chất đó có thể tồn tại dưới dạng đồng phân cis, đồng phân trans, đồng phân E hoặc

đồng phân Z. Đồng phân hình học bao gồm đồng phân cis, đồng phân trans, đồng phân E, đồng phân Z hoặc hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “đồng phân hỗn biến” dùng để chỉ đồng phân được hình thành do chuyển động nhanh của nguyên tử ở hai vị trí trong một phân tử. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng các đồng phân hỗn biến có thể được chuyển hóa lẫn nhau, và ở một trạng thái nhất định, có thể cùng tồn tại bằng cách đạt đến trạng thái cân bằng. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất như được minh họa bởi Công thức (G)” cũng bao gồm bất kỳ đồng phân hỗn biến nào của hợp chất có Công thức (G); “hợp chất như được minh họa bởi Công thức (G’)” cũng bao gồm bất kỳ đồng phân hỗn biến nào của hợp chất có Công thức (G’); và “hợp chất như được minh họa bởi Công thức (I)” cũng bao gồm bất kỳ đồng phân hỗn biến nào của hợp chất có Công thức (I).

Trừ khi có chỉ định khác, “hợp chất như được minh họa bởi Công thức (G)” hoặc “hợp chất có công thức (G)” hoặc “hợp chất của sáng chế” hoặc “hợp chất theo sáng chế” ở đây cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị thu được bằng cách thay thế bất kỳ nguyên tử nào của hợp chất bằng nguyên tử đồng vị của nó; “hợp chất như được minh họa bởi Công thức (G’)” hoặc “hợp chất có công thức (G’)” hoặc “hợp chất của sáng chế” hoặc “hợp chất theo sáng chế” ở đây cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị thu được bằng cách thay thế bất kỳ nguyên tử nào của hợp chất bằng nguyên tử đồng vị của nó; và “hợp chất như được minh họa bởi Công thức (I)” hoặc “hợp chất có công thức (I)” hoặc “hợp chất của sáng chế” hoặc “hợp chất theo sáng chế” ở đây cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị thu được bằng cách thay thế bất kỳ nguyên tử nào của hợp chất bằng nguyên tử đồng vị của nó.

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ được dụng có Công thức (G’), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với nguyên tử thường thấy trong tự nhiên. Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ được dụng có Công thức (I), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với nguyên tử thường thấy trong tự nhiên.

Ví dụ về các đồng vị thích hợp để đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cụ thể như ^2H (D) và ^3H (T), của cacbon, cụ thể như ^{11}C , ^{13}C và ^{14}C , của clo, cụ thể như ^{36}Cl , của flo, cụ thể như ^{18}F , của iốt, cụ thể như ^{123}I và ^{125}I , của nitơ, cụ thể như ^{13}N và ^{15}N , của ôxy, cụ thể như ^{15}O , ^{17}O và ^{18}O , và của lưu huỳnh, cụ thể như ^{35}S .

Một số hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ có công thức (G), ví dụ, những hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, rất hữu ích trong các nghiên cứu phân bố mô thuốc và/hoặc chất nền. Một số hợp chất được đánh dấu đồng vị nhất định có công thức (G'), ví dụ, những hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, rất hữu ích trong các nghiên cứu phân bố mô thuốc và/hoặc chất nền. Một số hợp chất được đánh dấu đồng vị nhất định có công thức (I), ví dụ, những hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, rất hữu ích trong các nghiên cứu phân bố mô thuốc và/hoặc chất nền. Đồng vị phóng xạ đơteri, tức là ^2H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , đặc biệt hữu ích cho mục đích này do chúng dễ kết hợp và sẵn sàng phát hiện.

Việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể mang lại một số lợi ích điều trị nhất định do sự ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều lượng, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp.

Việc thay thế bằng các đồng vị phát ra positron, cụ thể như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu ích trong các nghiên cứu về chụp cắt lớp phát xạ Positron (PET) để kiểm tra sự chiếm giữ của thụ thể chất nền.

Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (G) thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, hoặc bằng các quy trình tương tự như được mô tả trong các Ví dụ và quy trình sản xuất kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đã được sử dụng trước đây. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (G') thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, hoặc bằng các quy trình tương tự như được mô tả trong các Ví dụ và quy trình sản xuất kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đã được sử dụng trước đây. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được

biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, hoặc bằng các quy trình tương tự như được mô tả trong các Ví dụ và quy trình sản xuất kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đã được sử dụng trước đây

Hợp chất có công thức (G) có thể tồn tại ở dạng muối được dụng, ví dụ, muối cộng axit và/hoặc muối cộng bazơ của hợp chất có công thức (G). Trừ khi có chỉ định khác, “muối được dụng” khi được sử dụng ở đây bao gồm muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ có thể xuất hiện trong hợp chất có công thức (G). Hợp chất có công thức (G') có thể tồn tại ở dạng muối được dụng, ví dụ, muối cộng axit và/hoặc muối cộng bazơ của hợp chất có công thức (G'). Trừ khi được chỉ định khác, “muối được dụng” khi được sử dụng ở đây bao gồm muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ có thể xuất hiện trong hợp chất có công thức (G'). Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng muối được dụng, ví dụ, muối cộng axit và/hoặc muối cộng bazơ của hợp chất có công thức (I). Trừ khi được chỉ định khác, “muối được dụng” khi được sử dụng ở đây bao gồm muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ có thể xuất hiện trong hợp chất có công thức (I).

Muối được dụng của hợp chất có công thức (G), hợp chất có công thức (G') và hợp chất có công thức (I) bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ của chúng. Các muối cộng axit thích hợp được tạo thành từ axit tạo thành muối không độc. Ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở: axetat, adipat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sunfat, borat, long não sulfonat, xitrat, xyclohexamin sulfonat, etandisulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, gluconat, glucuronat, hexaflophonat, 2-(4-hydroxybenzyl) benzoat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiotua/iotua, 2-isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, metyl sulfat, naphtalat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, photphat/hydro photphat/dihydro photphat, pyroglutamat, glucarat, stearat, salixylat, tanat, tartrat, tosylat và trifloaxetat. Muối cộng bazơ thích hợp được tạo thành từ bazơ tạo thành muối không độc. Ví dụ về chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở: nhôm, arginin, canxi, cholin, dietylamin, dietanolamin, glyxin, lysin, magie, meglumin, etanolamin, muối kali, natri, tromethamin và kẽm. Nó cũng có thể tạo thành một nửa muối của axit và bazơ, cụ thể như muối hemisulfat và hemicanxi. Để xem xét các loại muối phù hợp, tham khảo Sổ tay Dược phẩm: Đặc tính, Lựa chọn và Sử dụng của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Các phương pháp điều chế muối được

dụng của các hợp chất được mô tả ở đây được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat cũng như dạng solvat hóa, bao gồm cả dạng ngậm nước. Nói chung, các hợp chất có công thức (G), các hợp chất có công thức (G') và các hợp chất có công thức (I), cho dù ở dạng solvat hóa hay ở dạng không solvat, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng tinh thể hoặc vô định hình khác nhau, và các hợp chất có công thức (G), các hợp chất có công thức (G') và các hợp chất có Công thức (I) có ở dạng bất kỳ, đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Để tránh sự mơ hồ, định nghĩa của một số thuật ngữ được sử dụng ở đây được trình bày bên dưới. Trừ khi có quy định khác, nghĩa của các thuật ngữ được sử dụng ở đây như sau.

Thuật ngữ “dược dụng” có nghĩa là hợp chất, chất mang hoặc phân tử tương ứng thích hợp để sử dụng cho người. Tốt hơn là thuật ngữ đề cập đến nó được phê duyệt bởi các cơ quan quản lý như CFDA (Trung Quốc), EMEA (Châu Âu), FDA (Mỹ) và các cơ quan quản lý quốc gia khác để phù hợp với động vật có vú, tốt nhất là con người.

“Tiền chất” dùng để chỉ dẫn xuất được chuyển đổi thành hợp chất theo sáng chế bằng phản ứng với các enzym, axit dịch vị và các chất tương tự trong cơ thể sống trong các điều kiện sinh lý, ví dụ, thông qua quá trình oxy hóa, khử, thủy phân, và tương tự được xúc tác bởi các enzym.

“Chất chuyển hóa” dùng để chỉ tất cả các phân tử có nguồn gốc từ hợp chất bất kỳ theo sáng chế trong tế bào hoặc sinh vật, tốt hơn là ở người.

Thuật ngữ “hydroxy” dùng để chỉ -OH.

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” dùng để chỉ -F, -Cl, -Br, hoặc -I.

Thuật ngữ “xyano” dùng để chỉ -CN.

Theo sáng chế, khi có nhiều nhóm thế thuộc một loại nhất định, mỗi nhóm thế được chọn độc lập với nhau, và các nhóm thế này có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ, khi

có 2, 3 hoặc 4 R_1 , các R_1 này có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ, khi có 2, 3 hoặc 4 R_2 , các R_2 này có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ: khi R_1 và R_2 đều là $-N(R_9)(R_{10})$, R_9 và R_{10} có trong R_1 và R_2 có thể được chọn độc lập, nghĩa là R_9 trong R_1 và R_9 trong R_2 có thể giống hoặc khác nhau, và R_{10} trong R_1 và R_{10} trong R_2 có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ: khi có hai R_1 và hai R_1 đều là $-N(R_9)(R_{10})$, R_9 và R_{10} trong hai R_1 có thể được chọn độc lập, nghĩa là R_9 trong R_1 thứ nhất và R_9 trong R_1 thứ hai có thể giống nhau hoặc khác nhau, và R_{10} trong R_1 thứ nhất và R_{10} trong R_1 thứ hai có thể giống hoặc khác nhau. Thuyết minh trên cũng áp dụng cho $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}$.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều (tốt hơn là từ 1 đến 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3) nguyên tử hydro trong một nhóm được thay thế độc lập bởi số nhóm thế tương ứng.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “độc lập” có nghĩa là khi số lượng nhóm thế nhiều hơn một, các nhóm thế này có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tùy chọn” hoặc “tùy ý” có nghĩa là sự kiện được mô tả có thể xảy ra hoặc không. Ví dụ: nhóm “được thế tùy ý” có nghĩa là nhóm có thể không được thế hoặc được thế.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dị nguyên tử” được sử dụng ở đây để chỉ oxy (O), nitơ (N) hoặc lưu huỳnh (S), trong đó m có thể là 0, 1 hoặc 2, tức là nguyên tử lưu huỳnh S, hoặc nhóm sulfoxit SO, hoặc nhóm sulfonyl S(O)₂.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ các hydrocarbon béo no, bao gồm các mạch thẳng và mạch nhánh. Theo một số phương án thực hiện, nhóm alkyl có 1-8, hoặc 1-6, hoặc 1-3 nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ “C₁₋₈ alkyl” đề cập đến một nhóm nguyên tử mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1-8 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “C₁₋₈ alkyl” bao gồm các thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl”, “C₁₋₃ alkyl” và “C₁₋₄ alkyl” trong định nghĩa của nó. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, isopentyl, neopentyl, (R)-2-metylbutyl, (S)-2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,3-dimetylpropyl, 2,3-dimetylbutyl, hexyl, và các chất tương tự. Nhóm alkyl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 5) nhóm thế thích hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkenyl” dùng để chỉ một hydrocacbon béo có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, bao gồm các mạch thẳng và mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo phương án thực hiện, nhóm alkenyl có 2-8 nguyên tử cacbon, 2-6 nguyên tử cacbon, 3-6 nguyên tử cacbon hoặc 2-4 nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ “C₂₋₈ alkenyl” dùng để chỉ nhóm nguyên tử không no mạch thẳng hoặc phân nhánh (có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon) có 2-8 nguyên tử cacbon. Liên kết đôi có thể là điểm gắn của nhóm khác. Các nhóm ankyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, butenyl, pentenyl, 3-hexenyl, và tương tự. Các nhóm ankyl có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 5) nhóm thế thích hợp. Khi hợp chất có công thức (I) chứa nhóm alkenyl, thì nhóm alkenyl có thể có ở dạng E tinh khiết, dạng Z tinh khiết hoặc bất kỳ hỗn hợp nào của chúng.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkynyl” dùng để chỉ hydrocacbon béo có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, bao gồm các mạch thẳng và mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Theo một số phương án thực hiện, nhóm alkynyl có 2-8 nguyên tử cacbon, 2-6 nguyên tử cacbon, 3-6 nguyên tử cacbon, hoặc 2-4 nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ “C₂₋₈ alkynyl” dùng để chỉ nhóm nguyên tử không no mạch thẳng hoặc phân nhánh (có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon) có 2-8 nguyên tử cacbon. Liên kết ba có thể là điểm gắn kết của nhóm khác hoặc không. Các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 2-metyl-2-propynyl, butynyl, pentynyl, 3-hexynyl, và các loại tương tự. Nhóm alkynyl có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 5) nhóm thế thích hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₃₋₇ xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm xycloalkyl có 3-7 nguyên tử cacbon tạo thành vòng, cụ thể như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl. Xycloalkyl có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế thích hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dị vòng có n phần tử” dùng để chỉ nhóm xycloalkyl có m nguyên tử cacbon tạo vòng và (n-m) dị nguyên tử tạo vòng, các dị nguyên tử được chọn từ O, S và N. Ví dụ, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oxetan, thietan, azetidin, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, pyrrolidin, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran, piperidin, morpholin, piperazin, oxepan, thiepan và azepin. Dị xycloalkyl có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế thích hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₅₋₇ aryl” dùng để chỉ nhóm aryl có vòng thơm chứa 5-7 nguyên tử cacbon, tốt nhất là phenyl.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dị aryl có n phần tử” dùng để chỉ nhóm dị aryl có m nguyên tử cacbon tạo thành vòng và (n-m) dị nguyên tử tạo thành vòng thơm, các dị nguyên tử được chọn từ O, S và N. Cụ thể như, dị aryl có 5-7 phần tử bao gồm nhưng không giới hạn ở pyrazin, pyrazol, pyrrol, furan, thiophen, thiazol và pyridin. Dị aryl có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế thích hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₇₋₁₁ aryl vòng đôi” dùng để chỉ nhóm aryl vòng đôi có 7-11 nguyên tử cacbon, cụ thể như naphthalen, inden và tương tự. Aryl vòng đôi có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế thích hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dị aryl vòng đôi có n phần tử” dùng để chỉ nhóm dị aryl vòng đôi có m nguyên tử cacbon tạo thành vòng thơm đôi và (n-m) dị nguyên tử tạo thành vòng thơm đôi, và các dị nguyên tử được chọn từ O, S và N. Cụ thể như, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử bao gồm, nhưng không giới hạn, quinolin, isoquinolin, benzothiazol, và tương tự. Dị aryl vòng đôi có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế thích hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “vòng ba có 11-15 phần tử” bao gồm nhưng không giới hạn ở acridin và các loại tương tự. Vòng ba có 11-15 phần tử có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế thích hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “haloalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều nhóm thế halogen (lên đến perhaloalkyl, nghĩa là mỗi nguyên tử hydro của alkyl được thay thế bằng một nguyên tử halogen). Ví dụ, thuật ngữ “C₁₋₆ haloalkyl” dùng để chỉ nhóm C₁₋₆ alkyl với một hoặc nhiều nhóm thế halogen (lên đến perhaloalkyl, nghĩa là mỗi nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng một nguyên tử halogen). Ví dụ khác, thuật ngữ “C₁₋₄ haloalkyl” dùng để chỉ nhóm C₁₋₄ alkyl với một hoặc nhiều nhóm thế halogen (lên đến perhaloalkyl, nghĩa là mỗi nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng một nguyên tử halogen); thuật ngữ “C₁₋₃ haloalkyl” dùng để chỉ nhóm C₁₋₃ alkyl với một hoặc nhiều nhóm thế halogen (lên đến perhaloalkyl, nghĩa là mỗi nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng một nguyên tử halogen); và thuật ngữ “C₁₋₂ haloalkyl” dùng để chỉ nhóm C₁₋₂ alkyl (tức là metyl hoặc etyl) với một hoặc nhiều nhóm thế halogen (lên

đến perhaloalkyl, nghĩa là, mỗi nguyên tử hydro của nhóm ankyl được thay thế bằng một nguyên tử halogen). Một ví dụ khác, thuật ngữ “C1 haloalkyl” dùng để chỉ nhóm metyl với nhóm thế halogen 1, 2 hoặc 3. Ví dụ về các nhóm haloalkyl bao gồm: CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂Cl, và các loại tương tự.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ ankyl có liên kết đơn gắn với nguyên tử oxy. Điểm gắn của nhóm alkoxy vào phân tử là thông qua nguyên tử oxy. Alkoxy có thể được mô tả là alkyl-O-. Thuật ngữ “C₁₋₆ alkoxy” dùng để chỉ một nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “C₁₋₆ alkoxy” bao gồm thuật ngữ “C₁₋₃ alkoxy” trong định nghĩa của nó. Alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, hexoxy, và các loại tương tự. Nhóm alkoxy có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế thích hợp.

Ở đây, phạm vi số liên quan đến số nhóm thế, số nguyên tử cacbon, hoặc số phần tử vòng biểu thị sự liệt kê tất cả các số nguyên trong phạm vi, và phạm vi chỉ là đại diện đơn giản của chúng. Ví dụ:

“1-4 nhóm thế” có nghĩa là 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế;

“1-3 nhóm thế” có nghĩa là 1, 2 hoặc 3 nhóm thế;

“Vòng có 3 đến 12 phần tử” có nghĩa là vòng có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 phần tử;

“Vòng có 3 đến 14 phần tử” có nghĩa là vòng có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 phần tử;

“Vòng có 3 đến 8 phần tử” có nghĩa là vòng có 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 có phần tử;

“1-12 nguyên tử cacbon” hoặc “C₁₋₁₂” có nghĩa là 1 (C₁), 2 (C₂), 3 (C₃), 4 (C₄), 5 (C₅), 6 (C₆), 7 (C₇), 8 (C₈), 9 (C₉), 10 (C₁₀), 11 (C₁₁) hoặc 12 (C₁₂) nguyên tử cacbon;

“1-6 nguyên tử cacbon” hoặc “C₁₋₆” có nghĩa là 1 (C₁), 2 (C₂), 3 (C₃), 4 (C₄), 5 (C₅) hoặc 6 (C₆) nguyên tử cacbon;

“1-4 nguyên tử cacbon” hoặc “C₁₋₄” có nghĩa là 1 (C₁), 2 (C₂), 3 (C₃), 4 (C₄) nguyên tử cacbon;

“2-6 nguyên tử cacbon” hoặc “C₂₋₆” có nghĩa 2 (C₂), 3 (C₃), 4 (C₄), 5 (C₅) hoặc 6 (C₆) nguyên tử cacbon;

“C₃₋₈” có nghĩa là 3 (C₃), 4 (C₄), 5 (C₅), 6 (C₆), 7 (C₇), 8 (C₈) nguyên tử cacbon; và

“vòng có 3 đến 8 phần tử” có nghĩa là vòng có 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 thành phần.

Do đó, phạm vi số liên quan đến số nhóm thế, số nguyên tử cacbon, hoặc số phần tử vòng cũng bao gồm bất kỳ một trong các phạm vi nhỏ của nó, và mỗi phạm vi nhỏ cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các hợp chất được đề cập ở trên, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hồ biến của chúng, hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng, và một hoặc nhiều chất mang, phụ gia hoặc tá dược được dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng liều lượng thích hợp để uống, bôi ngoài (bao gồm, nhưng không giới hạn, dạng bôi bên ngoài, xịt, và các loại tương tự), tiêm (bao gồm tiêm dưới da, tiêm bắp, trong da, và tiêm tĩnh mạch), sử dụng qua đường phế quản hoặc mũi như mong muốn. Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng liều lượng thích hợp để uống hoặc bôi ngoài. Tốt hơn nữa là, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng liều lượng thích hợp để uống.

Nếu sử dụng chất mang dạng rắn, chế phẩm có thể được đóng thành viên, đặt trong viên nang gelatin cứng ở dạng bột hoặc viên, hoặc ở dạng viên nén hoặc hình thoi. Chất mang rắn có thể chứa các tá dược thông thường như chất kết dính, chất độn, chất làm trơn đóng viên, chất phân rã, chất làm ướt và các chất tương tự. Nếu muốn, viên nén có thể được bọc màng bằng các kỹ thuật thông thường. Nếu sử dụng chất mang dạng lỏng, chế phẩm có thể ở dạng xi-rô, nhũ tương, bột nhão, viên nang gelatin mềm, dạng vô trùng để tiêm, hỗn dịch lỏng có nước hoặc không chứa nước, hoặc có thể là sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc dạng phù hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm dạng lỏng có thể chứa các chất phụ gia thông thường như chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ, chất làm ướt, chất dẫn thuốc không chứa nước (kể cả dầu ăn), chất bảo quản, cũng như hương liệu

và/hoặc chất tạo màu. Đối với việc sử dụng đường tiêm, một phương tiện thông thường sẽ bao gồm nước vô trùng, ít nhất là một phần lớn, chất dẫn có thể sử dụng các dung dịch muối, dung dịch glucoza và các chất tương tự. Hỗn dịch tiêm cũng có thể được sử dụng, trong trường hợp đó có thể sử dụng các chất tạo huyền phù thông thường. Các chất bảo quản thông thường, chất đệm và các chất tương tự cũng có thể được thêm vào các dạng thuốc tiêm. Dược phẩm được bào chế bằng các kỹ thuật thông thường thích hợp với chế phẩm mong muốn có chứa lượng thành phần hoạt tính thích hợp, nghĩa là hợp chất có công thức (G), hợp chất có công thức (G') hoặc hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Các chế phẩm thích hợp để tiêm có thể bao gồm dung dịch nước hoặc dung dịch nước vô trùng tương thích về mặt sinh lý, chất phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương và bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch tiêm hoặc chất phân tán vô trùng. Ví dụ về các chất mang, chất pha loãng, dung môi hoặc chất dẫn chứa nước và không chứa nước thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (propylenglycol, polyetylen glycol, glyxerol, và tương tự), hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ô liu), và các este hữu cơ có thể tiêm được như etyl oleat.

Các chế phẩm này cũng có thể chứa tá dược như chất bảo quản, chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất pha loãng. Có thể đảm bảo ngăn ngừa hoạt động của vi sinh vật bằng các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự. Chế phẩm cũng có thể bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ như đường, natri clorua, và tương tự. Sự hấp thu kéo dài của dạng dược phẩm tiêm có thể được tạo ra do việc sử dụng các chất làm chậm sự hấp thu, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Các dạng bào chế rắn để uống bao gồm viên nang, viên nén, thuốc viên, bột và hạt. Ở các dạng bào chế rắn như vậy, hợp chất hoạt tính được trộn với ít nhất một tá dược trợ (hoặc chất mang) như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat hoặc (a) chất độn, ví dụ, tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silixic; (b) chất kết dính, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alignat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza và acacia; (c) chất giữ ẩm, ví dụ, glyxerol; (d) các chất phân rã, ví dụ, thạch agar, canxi cacbonat, khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số silicat phức và natri cacbonat; (e) chất làm đặc dung dịch, ví dụ như parafin; (f) chất tăng tốc hấp thụ, ví dụ, hợp chất amoni bậc bốn; (g) chất làm ướt, ví dụ, rượu xetyl và glyxerol monostearat; (h) chất hấp phụ, ví dụ, cao lanh và

bentonit; và (i) chất bôi trơn, cụ thể như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol, natri lauryl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các chế phẩm rắn thuộc loại tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang gelatin mềm và cứng bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao, và các loại tương tự.

Các dạng bào chế rắn như viên nén, viên nang, thuốc viên và hạt có thể được bào chế với lớp bọc và vỏ, cụ thể như lớp bọc trong ruột và các dạng khác phổ biến trong lĩnh vực này. Chúng có thể chứa các chất làm trắng đục, và cũng có thể có thành phần như vậy mà chúng giải phóng hợp chất hoạt động hoặc các hợp chất trong một phần nhất định của đường ruột một cách chậm rãi. Ví dụ về các chế phẩm nhúng có thể được sử dụng là các chất cao phân tử và sáp. Các hợp chất hoạt động cũng có thể ở dạng vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược nêu trên.

Các dạng bào chế dạng lỏng để uống bao gồm nhũ tương được dụng, dung dịch, hỗn dịch, xi-rô và thuốc tiên (elixir). Ngoài các hợp chất hoạt động, các dạng bào chế lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể như nước hoặc các dung môi khác, chất hòa tan và chất nhũ hóa, ví dụ, rượu etylic, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylenglycol, 1,3-butylenglycol, dimetylformamit, dầu, cụ thể là dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu mè, glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen glycol và các este axit béo của sorbitan hoặc hỗn hợp của chúng, và tương tự.

Bên cạnh các chất pha loãng trợ, chế phẩm cũng có thể bao gồm các chất bổ trợ, cụ thể như chất làm ướt, chất tạo nhũ và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, hương liệu, và chất tạo mùi thơm.

Huyền dịch, ngoài các hợp chất hoạt động, có thể chứa các chất tạo huyền phù, ví dụ, rượu etoxylatdisostearyl, polyoxyetylen sorbitol và este sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, thạch agar-agar và tragacanth, hoặc hỗn hợp của chúng, và tương tự.

Các dạng bào chế để sử dụng tại chỗ hợp chất theo sáng chế bao gồm thuốc dán, bột, thuốc xịt, và thuốc hít. Thành phần hoạt tính được trộn lẫn với chất mang tương thích

sinh lý trong điều kiện vô trùng và chất bảo quản bất kỳ, chất đệm, hoặc chất đẩy nếu cần thiết. Các chế phẩm dùng cho mắt, thuốc mỡ tra mắt, bột và dung dịch cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Dạng bào chế dùng bên ngoài của hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng nhũ tương nước trong dầu (W/O) hoặc dầu trong nước (O/W), dạng đa nhũ tương, cụ thể như dạng nước trong dầu trong nước (W/O/W) hoặc dạng nhũ tương dầu trong nước trong dầu (O/W/O), hoặc ở dạng phân tán nước hoặc phân tán lipit, gel hoặc dạng xịt.

Dạng bào chế để sử dụng bên ngoài của hợp chất theo sáng chế có thể chứa các chất phụ gia và chất hỗ trợ, cụ thể như chất nhũ hóa, chất làm đặc, chất tạo keo, chất cố định nước, chất làm căng, chất ổn định, thuốc nhuộm, nước hoa, và chất bảo quản. Chất nhũ hóa thích hợp bao gồm axit stearic, trietanolamin và PEG-40-stearat. Chất làm đặc thích hợp bao gồm glyxeryl monostearat và PEG600. Các chất bảo quản thích hợp bao gồm propyl paraben và cloresol. Các chất làm căng thích hợp bao gồm dimethicon và polydimethylxyclosiloxan. Các chất cố định nước thích hợp bao gồm polyetylen glycol, tốt nhất là polyetylen glycol 600.

Dạng bào chế để sử dụng bên ngoài của hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bột nhão, kem dưỡng da, gel, nhũ tương, vi nhũ tương, thuốc xịt, miếng dán da và các loại tương tự, có thể được dùng tại chỗ để điều trị viêm da dị ứng, bệnh chàm, bệnh vẩy nến và xơ cứng bì, ngứa, bạch biến, rụng tóc, và các bệnh ngoài da khác. Đặc biệt, dạng bào chế bên ngoài của hợp chất theo sáng chế là bột nhão, có thể được dùng tại chỗ để điều trị các bệnh ngoài da như viêm da dị ứng, bệnh chàm, bệnh vẩy nến, xơ cứng bì, ngứa, bạch biến, rụng tóc, và các bệnh ngoài da khác.

Lượng hợp chất có công thức (G), hợp chất có công thức (G') hoặc hợp chất có công thức (I) trong dược phẩm và dạng bào chế có thể được xác định một cách thích hợp bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật khi cần thiết. Ví dụ, hợp chất có công thức (G), hợp chất có công thức (G') hoặc hợp chất có công thức (I) có thể có trong dược phẩm hoặc dạng bào chế với một lượng có hiệu quả điều trị.

“Các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK” bao gồm nhưng không giới hạn ở:

Viêm khớp, bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm khớp thiếu niên và viêm khớp vảy nến;

Các bệnh hoặc rối loạn tự miễn, bao gồm rối loạn tự miễn cơ quan đơn hoặc loại tế bào đơn, cụ thể như viêm tuyến giáp Hashimoto, thiếu máu tan máu tự miễn, thiếu máu ác tính của viêm teo dạ dày tự miễn, viêm cơ não tự miễn, viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh Goodpasture, giảm tiểu cầu tự miễn, bệnh nhãn khoa giao cảm, bệnh nhược cơ, bệnh Grave, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan nặng mạn tính, viêm loét đại tràng và bệnh cầu thận màng, những bệnh liên quan đến rối loạn tự miễn hệ thống (ví dụ như lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, hội chứng Reiter, viêm đa cơ-viêm cơ da, xơ cứng toàn thân, viêm nút quanh động mạch, đa xơ cứng và pemphigoid bóng nước) và các bệnh tự miễn tế bào O (thể dịch) hoặc tế bào T khác (bao gồm hội chứng Kogan), viêm cột sống dính khớp, U hạt Wegener, rụng tóc tự miễn, bệnh tiểu đường tuýp I hoặc bệnh tiểu đường thời niên thiếu hoặc viêm tuyến giáp;

Ung thư hoặc khối u, bao gồm ung thư dạ dày-ruột/đường tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, ung thư gan, ung thư da (bao gồm khối u tế bào chồi và ung thư biểu mô tế bào vảy), ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư hạch, bệnh bạch cầu (bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính và bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính), ung thư thận, ung thư phổi, ung thư cơ, ung thư xương, ung thư bàng quang, ung thư não, khối u ác tính (bao gồm khối u ác tính ở miệng và di căn), sarcoma Kaposi, u tủy (bao gồm đa u tủy), rối loạn tăng sinh tủy, bệnh vồng mạc tiểu đường tăng sinh hoặc các rối loạn liên quan đến hình thành mạch (bao gồm cả u đặc);

Bệnh tiểu đường, bao gồm bệnh tiểu đường tuýp I hoặc các biến chứng của bệnh tiểu đường;

Các bệnh về mắt, rối loạn hoặc tình trạng, bao gồm các bệnh tự miễn về mắt, viêm kết mạc mắt, viêm kết mạc mùa xuân, viêm màng bồ đào (bao gồm viêm màng bồ đào và viêm màng bồ đào thấu kính liên quan đến bệnh Behcet), viêm giác mạc, viêm giác mạc herpetic, viêm giác mạc chóp, loạn dưỡng biểu mô giác mạc, bạch sản, loét mắt, viêm củng mạc, bệnh mắt Grave, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, viêm giác kết mạc khô (khô mắt), mụn nước, viêm móng mắt-thể mi, bệnh u hạt, bệnh nhãn khoa nội tiết, bệnh nhãn khoa giao cảm, viêm kết mạc dị ứng hoặc tân mạch mắt;

Viêm đường ruột, dị ứng hoặc các tình trạng bệnh, bao gồm bệnh Crohn và/hoặc viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột, bệnh không dung nạp gluten, viêm tuyến tiền liệt, viêm dạ dày ruột tăng bạch cầu ái toan hoặc chứng loạn sản;

Các bệnh thoái hóa thần kinh, bao gồm bệnh thần kinh vận động, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ bên, bệnh Huntington, bệnh thoái hóa thần kinh do thiếu máu cục bộ não hoặc chấn thương, đột quỵ, nhiễm độc thần kinh glutamat hoặc thiếu oxy; đột quỵ do thiếu máu cục bộ/chấn thương tái tưới máu, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ ở thận, đau tim, phì đại tim, xơ vữa động mạch và xơ cứng động mạch, thiếu oxy cơ quan hoặc kết tập tiểu cầu;

Các bệnh, tình trạng hoặc rối loạn về da, bao gồm viêm da dị ứng, chàm, vẩy nến, xơ cứng bì, ngứa hoặc các tình trạng ngứa khác, bệnh bạch biến, rụng tóc;

Dị ứng, bao gồm viêm da dị ứng ở động vật có vú (bao gồm các bệnh dị ứng ở ngựa, cụ thể như dị ứng vết cắn), chàm mùa hè, hội chứng ngứa do muỗi Culex (ngứa ngọt), khí phế thũng, bệnh viêm đường thở, tắc nghẽn đường thở tái phát, phản ứng quá mức đường thở hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính;

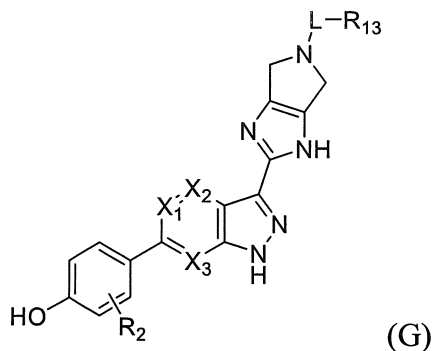
Hen suyễn và các bệnh tắc nghẽn đường thở khác, bao gồm hen suyễn mạn tính hoặc khó chữa, hen suyễn tiến triển, viêm phế quản, hen phế quản, hen suyễn dị ứng, hen suyễn nội sinh, hen suyễn ngoại sinh hoặc hen suyễn bụi; và

Thải ghép, bao gồm thải ghép đảo nhỏ, thải ghép tủy xương, bệnh ghép so với vật chủ, thải ghép cơ quan và tế bào (ví dụ: tủy xương, sụn, giác mạc, tim, đĩa đệm, đảo tụy, thận, tay, chân, gan, phổi, cơ, nguyên bào, thần kinh, tuyến tụy, da, ruột non hoặc khí quản) hoặc ghép dị chủng.

Kết quả là, hợp chất theo sáng chế đã chứng minh hiệu quả làm chất ức chế JAK kinaza trong các thử nghiệm vượt trội hơn so với các chất ức chế JAK kinaza hiện có, cụ thể như Filgotinib, và độ an toàn cao.

Tốt hơn là, sáng chế đề xuất các phương án thực hiện sau:

1. Hợp chất có công thức (G),



hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng,

trong đó

L là C=O, O=S=O, CH₂ hoặc một liên kết; và

X₁ là N hoặc CR₁₄; và

X₂ là N hoặc CR₁₅; và

X₃ là N hoặc CR₁₆; và

R₁₄, R₁₅, R₁₆ được chọn độc lập với nhau từ H, -OH, -SH, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn từ halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -S-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-O-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -N(C₁₋₄ alkyl)(C(=O) C₁₋₄ alkyl), C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy và C₁₋₄ haloalkoxy; và

R_{13} là H, $-N(R_{17})(R_{18})$, C_{1-6} alkoxy, $-SR_{12}$, $-OR_{12}$, $-CN$, halogen, $-NO_2$, $-SF_5$, $-S-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C_{5-11} alkyl vòng đôi, hoặc dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, và R_{13} được thế bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 , trong đó R_{17} , và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C_{5-11} alkyl vòng đôi, và dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn độc lập từ $-OH$, $-CN$, $-SH$, halogen, $-NO_2$, $-SF_5$, $-S-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, $-N(R_9)(R_{10})$, $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$, $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$, $-C(=O)-R_{12}$, $-C(=O)-OR_{12}$, $-OC(=O)R_{12}$, $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$, $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$, $-SR_{12}$ và $-OR_{12}$, trong đó $-S-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, $-CN$, $-OH$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, $-N(R_9)(R_{10})$, $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$, $-C(=O)-OR_{12}$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$, $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$, $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$, $-SR_{12}$ và $-OR_{12}$; hoặc R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 3-14 phần tử; và

0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_2 có trong công thức (G), và R_2 được chọn từ H, halogen, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-SH$, $-S-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C_{5-7} aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, $-N(R_9)(R_{10})$, $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$, $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$, $-C(=O)-R_{12}$, $-C(=O)-OR_{12}$, $-OC(=O)R_{12}$, $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$, $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$, $-SR_{12}$ và $-OR_{12}$, trong đó $-S-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C_{5-7}

aryl, dị aaryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aaryl vòng đôi, và dị aaryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂; và

R₁ được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aaryl, dị aaryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aaryl vòng đôi, dị aaryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C₅₋₁₁ alkyl vòng đôi, dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, và C₁₋₈ alkoxy được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aaryl, dị aaryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aaryl vòng đôi, và dị aaryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 R₄; và

R₃ và R₄ được chọn độc lập với nhau từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aaryl, dị aaryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aaryl vòng đôi, dị aaryl vòng đôi có 7-11 phần tử, -N(R₅)(R₆), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -CON(R₇)(R₈), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-10 phần tử, C₅₋₇ aaryl, dị aaryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aaryl vòng đôi, và dị aaryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂; và

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, và R₁₂ độc lập với nhau là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-14 phần tử, C₆₋₁₀ aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, (C₃₋₇ xycloalkyl)-C₁₋₄ alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, (C₆₋₁₀ aryl)-C₁₋₄ alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó từng nhóm thể thuộc nhóm trên đây được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CF₃, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, oxo, C₁₋₄ alkyl,

C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -S-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-O-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(C₁₋₄ alkyl)₂, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy và C₁₋₄ haloalkoxy.

2. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 1, là hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của hợp chất có công thức (G), trong đó tất cả H độc lập với nhau được thể tùy ý bởi D.

3. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 1, trong đó X₁ là N.

4. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 1, trong đó X₂ là N.

5. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc

tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 1, trong đó X_3 là N.

6. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo điểm 1, trong đó X_1 là CR_{14} , X_2 là N hoặc CR_{15} , và X_3 là CR_{16} .

7. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 1, trong đó X_1 , X_2 và X_3 giống nhau.

8. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 2, trong đó X_1 , X_2 và X_3 giống nhau.

9. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 1, trong đó X_1 , X_2 và X_3 là CH.

10. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 8, trong đó X_1 , X_2 và X_3 là CH.

11. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của

chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó L là C=O, O=S=O hoặc CH₂.

12. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hõ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó R₁₃ là H, -N(R₁₇)(R₁₈), C₁₋₆ alkoxy, -OH, -SH, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, vòng ba có 11-15 phần tử, C₅₋₁₁ alkyl vòng đôi, hoặc dị alkyl vòng đôi có 5-11 phần tử, và R₁₃ được thế bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁, trong đó R₁₇ và R₁₈ được chọn độc lập với nhau từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ heteroxycloalkyl, C₅₋₇ aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, và được thế tuỳ ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅.

13. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hõ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó R₁₃ là H, -N(R₁₇)(R₁₈), C₁₋₆ alkoxy, -OH, -SH, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, hoặc vòng ba có 11-15 phần tử, và R₁₃ được thế bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁.

14. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hõ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó R₁₃ là H, -N(R₁₇)(R₁₈), C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, hoặc dị aryl có 5-7 phần tử, và R₁₃ được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 R₁.

15. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hồ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó R_{13} là $-N(R_{17})(R_{18})$, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-6 phần tử, phenyl, hoặc dị aryl có 5-6 phần tử, và R_{13} được thế bởi 0, 1, 2, hoặc 3 R_1 .

16. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hồ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl, và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅.

17. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hồ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 4-10 phần tử.

18. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hồ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó L là C=O, và R_{13} là $-N(R_{17})(R_{18})$, C_{1-6} alkoxy, -OH, -SH, -CN, halogen, -NO₂, -SF₅, hoặc -S- C_{1-4} alkyl, và R_{13} được thế bởi 0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 trong đó R_{17} và R_{18} được chọn độc lập với nhau từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{5-7} aryl, và dị aryl có 5-7 phần tử, và được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm trong số -OH, -CN, -SH, halogen, -NO₂, và -SF₅, hoặc R_{17} , R_{18} và nguyên tử N được liên kết với nhau tạo thành vòng 4-10 phần tử.

19. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó 1, 2 hoặc 3 R_2 có mặt và R_2 được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, -SH, -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, trong đó -S-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy.

20. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó 1, 2 hoặc 3 R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ halogen, C₁₋₆ alkyl, và C₃₋₆ xycloalkyl trong đó C₁₋₆ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy.

21. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 15, trong đó 1 hoặc 2 R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ halogen, và C₁₋₆ alkyl.

22. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó R_{13} được thể bởi 0 hoặc 1 R_1 , và R_1 được chọn từ halogen, -OH, C₁₋₆ alkyl, dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, và C₃₋₇ xycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, hoặc 3 R_3 và trong đó dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, và C₃₋₇ xycloalkyl được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 C₁₋₃ alkyl.

23. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-10, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-morpholinylylpyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrol[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)(1-metylpiperidin-4-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrol[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)(5-(4-metylpiperzin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrol[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metylpiperzin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(benzenesulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(pyrazin-2ylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

4-(3-(5-(xyclopropylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol;

Xyclopropyl(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrol[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)keton;

4-(3-(5-(xyclobutylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol;

Xyclobutyl(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(3-hydroxylxyclobutyl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-pyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-4-yl)keton;

(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-pyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-3-yl)keton;

(S)-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton;

5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(4-hydroxylxyclohexyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

4-(3-(5-(xyclopropansulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol;

4-(3-(5-(xyclobutylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol;

4-(3-(5-(xyclopentylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol;

5-etyl-2-flo-4-(3-(5-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

4-(3-(5-(xyclopentyl-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol;

5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)ethan-1-one;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)propan-1-one;

(1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-2-methylpropan-1-one);

2-cyclopropyl-1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)ethan-1-one;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-3-methylbutan-1-one;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(pyrrolidin-1-yl)ketone;

Azetidin-1-yl((2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)ketone);

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(piperidin-1-yl)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(morpholino)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)ketone;

Cyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo [4,3-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)ketone;

Cyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)ketone;

(S)-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxypyrolidin-1-yl)ketone;

Xyclopropyl(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)ketone;

(R)-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxypyrolidin-1-yl)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxyazetidin-1-yl)ketone;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(4-hydroxypiperidin-1-yl)ketone;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-methyl-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamide;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-ethyl-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamide;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamide;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)azetidin-3-nitrile;

1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)pyrolidin-3-nitrile;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamide;

Methyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylate;

Ethyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylate;

(S)-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton;

3-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)-3-oxypropionitril;

2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N,N-dimethyl-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamid;

N-(2-cyanoethyl)-2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamid;

N-cyclopropyl-2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamid;

N-cyclobutyl-2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamid;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)keton;

(S)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(5-propyl-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol; và

(R)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(5-propyl-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol.

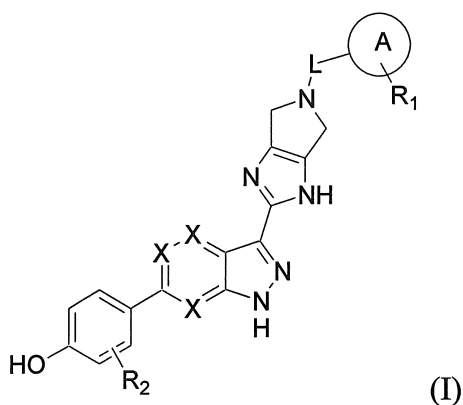
24. Dược phẩm, bao gồm hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân đồng phân của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 1-23, và một hoặc nhiều chất mang, phụ gia, hoặc tá dược dược dụng.

25. Sử dụng hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân đồng phân của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực

hiện bất kỳ 1-23 hoặc được phẩm theo phương án thực hiện 23 trong sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK.

26. Sử dụng theo phương án thực hiện 25, trong đó bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp, bệnh hoặc rối loạn tự miễn dịch, ung thư hoặc khối u, tiểu đường, bệnh rối loạn hoặc tình trạng bệnh về mắt, viêm ruột, dị ứng hoặc tình trạng, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn về da, dị ứng, hen suyễn và các bệnh đường thở tắc nghẽn khác, và thải ghép.

27. Hợp chất có công thức (I),



hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng,

trong đó

L là C=O, O=S=O, CH₂ hoặc một liên kết; và

X là CH hoặc N;

vòng A là C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, hoặc vòng ba có 11-15 phần tử;

0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₁ có trong công thức (I), và R₁ được chọn từ H, halogen, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, trong

đó C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, và C₁₋₈ alkoxy được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₃, và trong đó C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C₅₋₇ aryl, dị aryl có 5-7 phần tử, C₇₋₁₁ aryl vòng đôi, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₄,

0, 1, 2, 3 hoặc 4 R₂ có trong công thức (I), và R₂ được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₂, -OC(=O)R₁₂, -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, -N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂), -C(=O)-OR₁₂, -C(=O)H, -C(=O)R₁₂, -C(=O)-N(R₉)(R₁₀), -N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂), -S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀), -SR₁₂ và -OR₁₂;

R₃ được chọn từ halogen, xyano, C₁₋₃ alkyl, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, -N(R₅)(R₆), -CON(R₇)(R₈) hoặc dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R₄;

R₄ được chọn từ halogen, C₁₋₃ alkyl, hydroxyl, C₁₋₆ alkoxy, -NH₂, -NHCH₃ hoặc -N(CH₃)₂;

R₅, R₆, R₇, R₈ độc lập với nhau là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl;

R₉ được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl hoặc C₃₋₇ xycloalkyl;

R₁₀ là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C₆₋₁₀ aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, (C₃₋₇ xycloalkyl)-C₁₋₄ alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, (C₆₋₁₀ aryl)-C₁₋₄ alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó mỗi nhóm thể thuộc nhóm trên đây được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -S-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-O-C₁₋₄ alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(C₁₋₄ alkyl)₂, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy và C₁₋₄ haloalkoxy;

R_{11} được chọn từ H, C_{1-4} alkyl và C_{3-7} xycloalkyl; và

R_{12} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-14 phần tử, C_{6-10} aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, (C_{3-7} xycloalkyl)- C_{1-4} alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)- C_{1-4} alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm thế thuộc nhóm trên đây được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, oxo, $-S-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{1-4} haloalkoxy.

28. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 27, trong đó L là $C=O$, $O=S=O$ hoặc CH_2 .

29. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 27, trong đó X là CH.

30. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 27-29, trong đó vòng A là C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl, hoặc dị aryl có 5-7 phần tử.

31. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 27-29, trong đó vòng A là dị aryl có 5-6 phần tử, hoặc phenyl.

32. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 27-29, trong đó 0, hoặc 1 R_1 có mặt, và R_1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử trong đó C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 hoặc 2 R_3 , và trong đó dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 C_{1-3} alkyl.

33. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 27-29, trong đó 1 hoặc 2 R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

34. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 27-29, trong đó

L là C=O, và O=S=O;

X là CH;

vòng A là dị aryl có 5-7 phần tử hoặc C_{5-7} aryl;

0, 1, 2, 3 hoặc 4 R_1 có trong công thức (I), và R_1 được chọn từ C_{1-8} alkyl, và dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó C_{1-8} alkyl được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_3 , và trong đó dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thế tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_4 ,

1, 2, hoặc 3 R_2 có trong công thức (I), và R_2 được chọn từ H, halogen, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7}

xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, $-N(R_9)(R_{10})$, $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$, $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$, $-C(=O)-R_{12}$, $-C(=O)-OR_{12}$, $-OC(=O)R_{12}$, $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$, $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$, $-SR_{12}$ và $-OR_{12}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl và dị xycloalkyl có 4-10 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, $-CN$, $-OH$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, $-N(R_9)(R_{10})$, $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$, $-C(=O)-OR_{12}$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$, $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$, $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$, $-SR_{12}$ và $-OR_{12}$;

R_3 được chọn từ halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, $-N(R_5)(R_6)$, $-CON(R_7)(R_8)$ hoặc dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 R_4 ;

R_4 được chọn từ halogen, C_{1-3} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, $-NH_2$, $-NHCH_3$ hoặc $-N(CH_3)_2$;

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 độc lập với nhau là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R_9 được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{10} là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-10 phần tử, C_{6-10} aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, $(C_{3-7}$ xycloalkyl)- C_{1-4} alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-, $(C_{6-10}$ aryl)- C_{1-4} alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm thể thuộc nhóm trên đây được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, $-S-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)H$, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{1-4} haloalkoxy;

R_{11} được chọn từ H, C_{1-4} alkyl và C_{3-7} xycloalkyl; và

R_{12} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 4-14 phần tử, C_{6-10} aryl, dị aryl có 5-10 phần tử, $(C_{3-7}$ xycloalkyl)- C_{1-4} alkyl-, (dị xycloalkyl có 4-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-, $(C_{6-10}$ aryl)- C_{1-4} alkyl- và (dị aryl có 5-10 phần tử)- C_{1-4} alkyl-,

trong đó mỗi nhóm thế thuộc nhóm trên đây được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, oxo, $-\text{S}-\text{C}_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{1-4} haloalkoxy.

35. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 34, trong đó vòng A là dị aryl có 5-6 phần tử, hoặc phenyl.

36. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 34, trong đó 0 hoặc 1 R_1 có mặt, và R_1 được chọn từ C_{1-6} alkyl, và dị xycloalkyl có 5-7 phần tử, trong đó C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 R_3 , và trong đó nhóm dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3, hoặc 4 C_{1-3} alkyl.

37. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện 34, trong đó 1 hoặc 2 R_2 có mặt, và R_2 được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{1-4} haloalkoxy.

38. Hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hổ biến của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 27- 29, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-morpholinpyrazin-2-yl)keton;

(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)keton;

5-ethyl-2-fluoro-4-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-carbonyl)-1H,4H,5H,6H-pyrido[3,4-d]imidazol-2-yl]-1H-indazol-6-yl}phenol;

5-ethyl-2-fluoro-4-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-1H,4H,5H,6H-pyrido[3,4-d]imidazol-2-yl]-1H-indazol-6-yl}phenol;

3-ethyl-4-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-1H,4H,5H,6H-pyrido[3,4-d]imidazol-2-yl]-1H-indazol-6-yl}phenol;

5-ethyl-2-fluoro-4-(3-(5-(benzensulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol; và

5-ethyl-2-fluoro-4-(3-(5-(pyrazin-2-methyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol.

39. Dược phẩm, bao gồm hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 27-38, và một hoặc nhiều chất mang, phụ gia hoặc tá dược dược dụng.

40. Sử dụng hợp chất, hoặc hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ của chúng, hoặc đồng phân quang học của chúng, đồng phân hình học của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng hoặc hỗn hợp của các đồng phân khác nhau, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc tiền thuốc của chúng, hoặc chất chuyển hoá của chúng theo phương án thực hiện bất kỳ 27-38 hoặc dược phẩm theo phương án thực hiện 39 trong sản xuất thuốc dùng để điều trị và/hoặc phòng bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK.

41. Sử dụng theo phương án thực hiện 40, trong đó bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp, bệnh hoặc rối loạn tự miễn, ung thư hoặc khối u, tiểu đường, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng về mắt, viêm, dị ứng hoặc tình trạng về ruột, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh, tình trạng hoặc rối loạn về da, hen suyễn và các bệnh đường thở tắc nghẽn khác, và thải ghép.

Sau đây, sáng chế sẽ được minh họa và mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ cụ thể cùng với các hình vẽ kèm theo.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình minh họa phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) của hợp chất Metylen diphenyl diisoxyanat (MDI)-2;

Fig.2 là hình minh họa phổ NMR của hợp chất MDI-201;

Fig.3 là hình minh họa phổ NMR của hợp chất MDI-202;

Fig.4 là hình minh họa phổ NMR của hợp chất MDI-206;

Fig.5 là hình minh họa đường cong IC₅₀ của các thí nghiệm JAK1 cho MDI-201, MDI-202 và MDI-206, trong đó Filgotinib được sử dụng làm đối chứng dương;

Fig.6 là hình minh họa đường cong IC₅₀ của các thí nghiệm JAK2 cho MDI-201, MDI-202 và MDI-206, trong đó Filgotinib được sử dụng làm đối chứng dương;

Fig.7 là hình minh họa đường cong IC₅₀ của các thí nghiệm JAK3 cho MDI-201, MDI-202 và MDI-206, trong đó Filgotinib được sử dụng làm đối chứng dương;

Fig.8 là hình minh họa đường cong IC₅₀ của các thí nghiệm TYK2 cho MDI-201, MDI-202 và MDI-206, trong đó Filgotinib được sử dụng làm đối chứng dương.

Mô tả chi tiết sáng chế

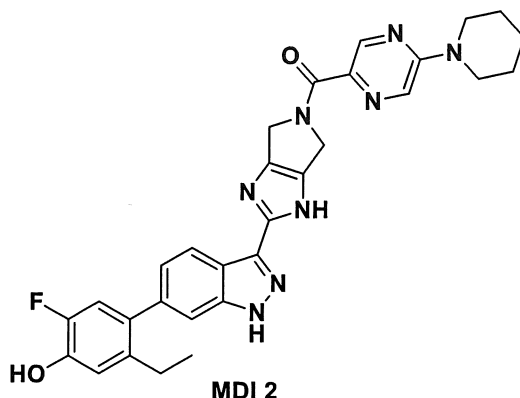
Các hợp chất có công thức (G), các hợp chất có công thức (G') hoặc các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng các phương pháp thông thường khác nhau được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Các ví dụ cụ thể sau đây đưa ra một số phương pháp tổng hợp mẫu các hợp chất có công thức

(G), các hợp chất có công thức (G') hoặc các hợp chất có công thức (I), và đây là các phương pháp phổ biến trong lĩnh vực hóa học tổng hợp. Rõ ràng, khi tham khảo các phương án thực hiện mẫu của sáng chế, người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể điều chỉnh thích hợp chất phản ứng, điều kiện phản ứng, và nhóm bảo vệ để dễ dàng thiết kế các con đường tổng hợp khác cho các hợp chất có công thức (G), công thức (G') hoặc công thức (I).

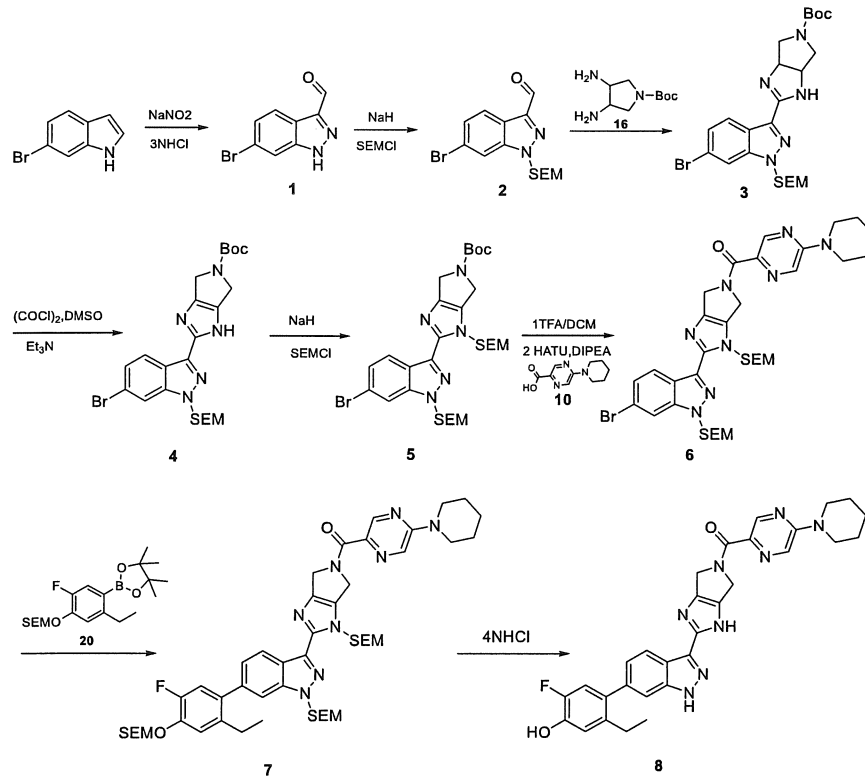
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả rõ ràng hơn thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ được mô tả không giới hạn phạm vi của sáng chế.

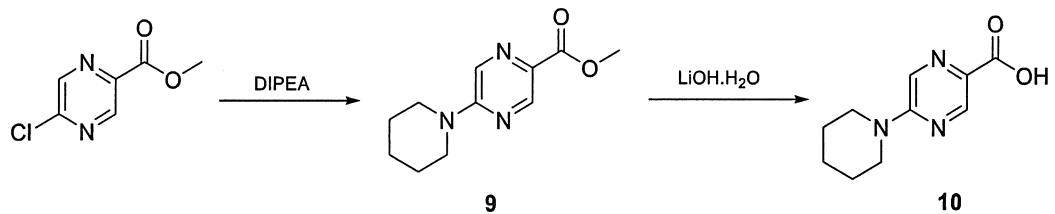
Ví dụ 1: (2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton (MDI-2)



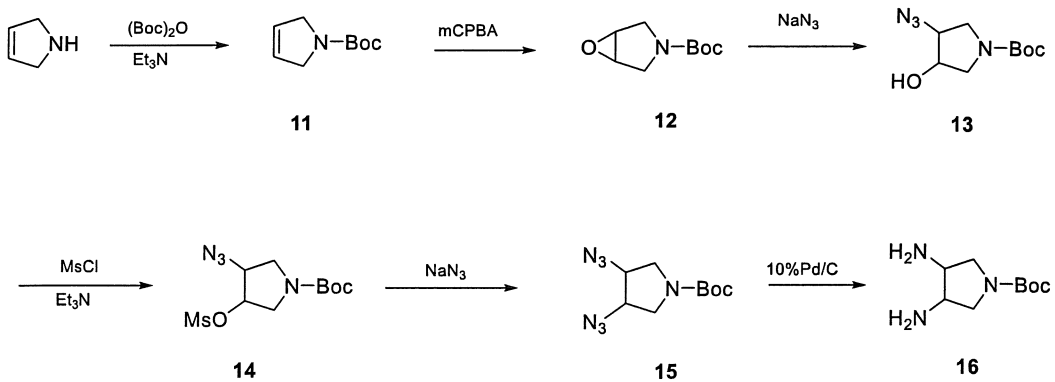
Con đường tổng hợp hợp chất mục tiêu 8 (cụ thể là MDI-2):



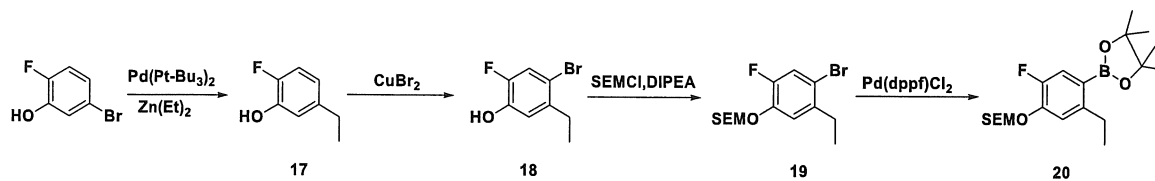
Con đường tổng hợp hợp chất trung gian 10



Con đường tổng hợp hợp chất trung gian 16



Con đường tổng hợp hợp chất trung gian 20



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian 1: 6-brom-1H-indazol-3-formaldehyt

Natri nitrit (14,00 g, 200 mmol) được hoà tan trong 75 ml dimetylformamit (DMF) và 100 ml nước, rồi tiếp đó được làm mát về 0°C. Trong điều kiện bảo vệ bởi nitơ, HCl 3N (23 ml, 68,9 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ và sau khi được bổ sung, phản ứng được thực hiện trong 10 phút. Ở 0°C, 6-bromindol (5,00 g, 25,5 mmol) trong DMF (35 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch phản ứng. Sau khi việc bổ sung nhỏ giọt hoàn tất, phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat 3 lần, rồi tiếp đó pha hữu cơ được kết hợp, được rửa 3 lần bằng nước, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 1, với hiệu suất 83,6%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,29 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H).

Tổng hợp chất trung gian 2: 6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-indazol-3-formaldehyt

Chất trung gian 1 (1,56 g, 6,93 mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran khan, rồi tiếp đó được làm mát về 0°C. Natri hydrua (0,33 g, 8,32 mmol) được bổ sung từ từ, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về 0°C. Sau đó, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (1,73 g, 10,40 mmol) được bổ sung nhỏ giọt và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 2, với hiệu suất 49,2%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,25 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz 1H), 7,88 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian 16: Tert-butyl 3,4-diaminpyrolidinyl-1-carboxylat

1. Tổng hợp chất trung gian 11: Tert-butyl 2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat

3-pyrolin (10,0 g, 0,15 mol) được hoà tan trong 400 ml diclometan và triethylamin (40,6 ml, 0,29 mol), rồi tiếp đó được làm mát về 0°C . $(\text{Boc})_2\text{O}$ (37,9 g, 0,17 mol) được bổ sung từ từ. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước ba lần, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 11 với hiệu suất 91,0%.

2. Tổng hợp chất trung gian 12: Tert-butyl 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0] hexan-3-carboxylat

Chất trung gian 11 (24,5 g, 0,15 mol) được hoà tan trong 450 ml diclometan, rồi tiếp đó được làm mát về 0°C . Axit M-cloperoxybenzoic (37,5 g, 0,22 mol) được bổ sung từ từ theo đợt. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, natri thiosulfat bão hoà (40 ml) được bổ sung, rồi tiếp đó được khuấy trong 30 phút. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, được rửa bằng dung dịch kali cacbonat bão hoà, nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 12 với hiệu suất 84,9%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

3. Tổng hợp chất trung gian 13: Tert-butyl 3-azido-4-hydroxyl pyrolidinyl-1-carboxylat

Chất trung gian 12 (20,8 g, 0,12 mol) được hoà tan trong 150 ml 1,4-dioxan và 50 ml nước, rồi tiếp đó natri azua (24,0 g, 0,37 mol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 106°C và được cho phản ứng trong 18 giờ, rồi được làm mát về nhiệt độ phòng, tiếp

đó bổ sung 100 ml nước muối bão hoà. Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (250 ml*4), và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được chất trung gian 13, với hiệu suất 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,27-4,24 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

4. Tổng hợp chất trung gian 14: Tert-butyl 3-azido-4-((metansulfonyl)oxy)pyrolidinyl-1-carboxylat

Chất trung gian 13 (28,0 g, 0,12 mol) được hoà tan trong 350 ml diclometan và triethylamin (37,3 g, 0,37 mol), và được làm mát về 0°C , sau đó bổ sung nhỏ giọt từ từ metansulfonyl clorua (16,9 g, 0,15 mol). Sau khi bổ sung, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, phản ứng được dừng lại bằng nước, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà, nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được chất trung gian 14, với hiệu suất 98,0%.

5. Tổng hợp chất trung gian 15: Tert-butyl 3,4-diazidopyrolidinyl-1-carboxylat

Chất trung gian 14 (36,9 g, 0,12 mol) được hoà tan trong 250 ml DMF, rồi được bổ sung natri azua (23,5 g, 0,36 mol). Hỗn hợp được làm nóng đến 90°C , được cho phản ứng trong 2 ngày, và được làm mát về nhiệt độ phòng, sau đó bổ sung 750 ml nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng butyl tert-butyl ete (400 ml*4), và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 15 với hiệu suất 62,2%.

6. Tổng hợp chất trung gian 16: Tert-butyl 3,4-diaminpyrolidinyl-1-carboxylat

Chất trung gian 15 (18,9 g, 0,08 mol) được hoà tan trong 200 ml metanol, và 10% Pd/C được bổ sung trong đó nó được thay thế bằng hydro 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 40°C , và được cho phản ứng trong 2 ngày. Hỗn hợp thu được được lọc và được cô đặc để thu được chất trung gian 16, với hiệu suất 78 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,51-3,49 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian 3: Tert-butyl 2-(6-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)3,4,6,6a-tetrahydropyrololo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian 2 (1,56 g, 6,93 mmol) và tert-butyl 3,4-diaminpyrolin-1-carboxylat (1,56 g, 6,93 mmol) được hoà tan trong 5 ml hexaflorisopropanol và được làm nóng đến 40°C trong 2 ngày. Hỗn hợp thu được được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 3 với hiệu suất 54,7%.

Tổng hợp chất trung gian 4: Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)4,6-dihydropyrololo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Oxalyl clorua (0,53 g, 4,20 mmol) được hoà tan trong 15 ml diclometan khan, và được làm mát về -78°C trong điều kiện bảo vệ bằng nitơ. DMSO (0,61 g, 7,84 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Sau khi việc bổ sung hoàn tất, phản ứng được thực hiện trong 30 phút. Chất trung gian 3 (1,00 g, 1,87 mmol) trong diclometan được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Sau khi bổ sung nhỏ giọt, phản ứng được thực hiện trong 30 phút. Trietylamin khan (1,89 g, 18,66 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ, và phản ứng được thực hiện trong 10 phút. Nhiệt độ được nâng từ từ và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch amoni clorua bão hoà và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 4 với hiệu suất 36,3%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,64-4,52 (m, 4H), 3,67-3,56 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian 5: Tert-butyl 2-(6-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrololo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian 4 (110 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran khan, và được làm mát về 0°C. Natri hydrua (12,3 mg, 0,31 mmol) được bổ sung và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được làm mát về 0°C. 2-(tri

metylsilyl)etoxymetyl clorua (41,2 mg, 0,25 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ, và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng nước và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel thành chất trung gian 5 với hiệu suất 73,1%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41-8,36 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,65-4,52 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 4H), 1,56 (s, 9H), 0,96-0,91 (m, 4H), 0,03 (s, 18H).

Tổng hợp chất trung gian 10: Axit 5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2 carboxylic

1. Tổng hợp chất trung gian 9: Metyl 5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxylat

Metyl 5-clo-pyrazin-2-carboxylat (1,72 g, 10 mmol) được hoà tan trong 10 ml DMF, và N,N-diisopropyletylamin (4,3 ml, 25,0 mmol) và piperidin hydroclorua (1,45 g, 12,0 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Trong điều kiện khuấy mạnh, nước được bổ sung. Chất rắn được kết tủa, được lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được chất trung gian 9 với hiệu suất 80,0%.

2. Tổng hợp chất trung gian 10: Axit 5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic

Chất trung gian 9 (430 mg, 1,95 mmol) được hoà tan trong 20 ml tetrahydrofuran và 20 ml nước, rồi lithi hydroxit (163 mg, 3,88 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc bằng cách chưng cất tetrahydrofuran dưới áp suất thấp, và pH được điều chỉnh về 4 bằng HCl 1 N. Chất rắn được kết tủa, được lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được chất trung gian 10 với hiệu suất 91,5%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 4H), 1,78-1,65 (m, 6H).

Tổng hợp chất trung gian 6 : (2-(6-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxymetyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxymetyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

Chất trung gian 10 (34,3 mg, 0,17 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (58,2 mg, 0,45 mmol) được hoà tan trong DMF, HATU (85,7 mg, 0,22 mmol) được bổ sung, và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất trung gian 5 (100 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong DMF rồi được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng trước đó. Phản ứng được thực hiện qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được dừng lại bằng nước, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 6 với hiệu suất 57,3%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,41-8,37 (m, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,74-3,68 (m, 4H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 6H), 0,95-0,91 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian 20: (2-((5-ethyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan

1. Tổng hợp chất trung gian 17: 5-ethyl-2-flophenol

5-brom-2-flophenol (200,0 mg, 1,05 mmol) và bis(tri-tert-butylphospho) paladi (10,7 mg, 0,02 mmol) được hoà tan trong 10 ml THF. Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp 3 lần. Nhiệt độ được hạ xuống 10-20°C. dung dịch kẽm dietyl 1 mol/l (2,3 ml, 2,30mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Sau khi việc bổ sung hoàn tất, nhiệt độ được nâng lên đến 50°C. Phản ứng được thực hiện qua đêm, và nhiệt độ được làm mát về 0°C. Phản ứng được dừng lại bằng nước, và được lọc bằng xê-lit. Tắm xê-lit được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được chiết bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, và được sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi sấy khô, sản phẩm được cô đặc và được tách bằng sắc ký cột để thu được dầu lỏng với hiệu suất 65,1%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,69 – 6,65 (m, 1H), 2,61 – 2,55 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

2. Tổng hợp chất trung gian 18: 4-brom-5-etyl-2-flophenol

Chất trung gian 17 (200,1 mg, 1,43mmol) được hoà tan trong 6 ml axetonitril, rồi CuBr₂ (957,5 mg, 4,29mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng nước, được chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà và được sấy khô bằng natri sulfat khan. Sản phẩm được cô đặc và được tách bằng sắc ký cột để thu được dầu không màu, hiệu suất: 78,1%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7,25 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,69 – 2,63 (m, 2H), 1,19 (t, J = 12,0 Hz, 3H).

3. Tổng hợp chất trung gian 19: 2-((4-brom-5-etyl-2-flophenoxy)methoxy)ethyltrimethylsilan

Chất trung gian 18 (220,0 mg, 1,00mmol) được hoà tan trong 6 ml DCM, DIPEA (130,5 mg, 1,10mmol) được bổ sung, và nhiệt độ được hạ xuống 0°C. SEMCl (168,2 mg, 1,10 mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C. Sau khi bổ sung, nhiệt độ được nâng lên nhiệt độ phòng, và phản ứng được thực hiện trong 8 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng nước, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, và được sấy khô bằng natri sulfat khan. Sản phẩm được cô đặc để thu được dầu không màu, hiệu suất thô: 99,1%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7,26 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H) 3,82 – 3,78 (m, 2H) 2,67 – 2,62 (m, 2H), 1,19 (t, J = 12,0 Hz, 3H), 0,98 – 0,94 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

4. Tổng hợp chất trung gian 20: (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)methoxy)ethyl)trimethylsilan

Hợp chất 19 (280,0mg, 0,80mmol), pinacol borat (206,1mg, 0,80mmol), Pd(dppf)Cl₂ (59,2mg, 0,08mmol) và KOAc (237,5mg, 2,40mmol) được hoà tan trong 1, 4-dioxan (6 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C và phản ứng được thực hiện qua đêm. Sau khi phản ứng hoàn tất, nó được dừng lại bằng nước, được chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, và được sấy khô bằng natri sulfat khan. Sản phẩm được cô đặc và được tách bằng sắc ký cột để thu được dầu không màu, hiệu suất: 56,2%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,82 – 3,78 (m, 2H) 2,89 – 2,83 (m, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,98 – 0,94 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian 7: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)hydroxyphenyl)1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

Chất trung gian 6 (65,0 mg, 0,09 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (40,9 mg, 0,10 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6,3 mg, 0,01 mmol) và kali phosphat (25,3 mg, 0,26 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 7 với hiệu suất 52,8%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 20,0$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,79 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,91 (t, $J = 8,0$ Hz, $J = 20,0$ Hz, 2H), 3,76-3,74 (m, 4H), 3,64-3,62 (m, 4H), 2,58 (t, $J = 8,0$ Hz, $J = 16,0$ Hz, 2H), 1,74 -1,72 (m, 6H), 1,10-1,06 (m, 3H), 0,95-0,91 (m, 6H), 0,06 (s, 9H), 0,04 (s, 9H), 0,03 (s, 9H).

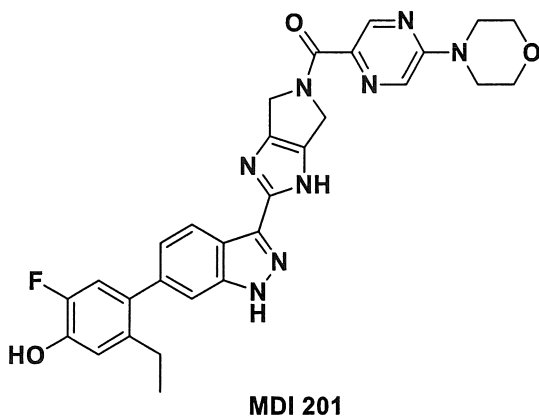
Tổng hợp hợp chất 8 (cụ thể là MDI-2): (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-(piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

Chất trung gian 7 (43,0 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan trong 1 ml metanol, pH được điều chỉnh về 8-9 bằng dung dịch natri bicacbonat, rồi tiếp đó hỗn hợp thu được được chiết 4 lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được kết hợp, được sấy khô bằng natri sulfat khan,

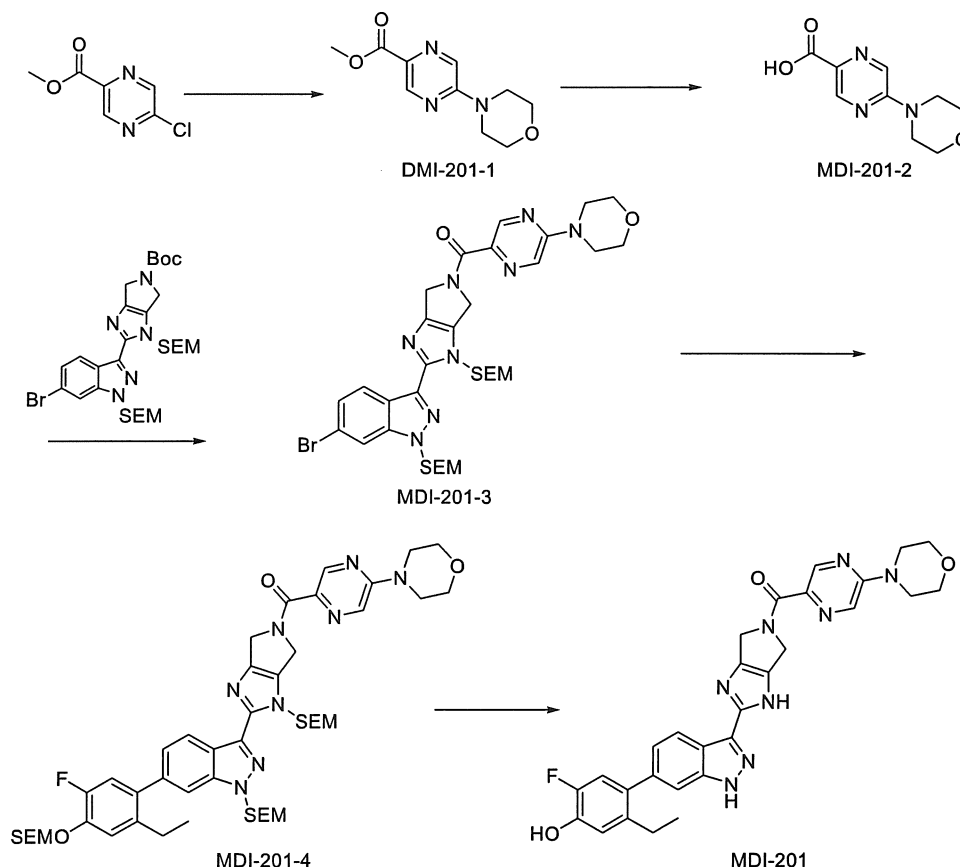
và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 4,5 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 18,0%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 6,96-6,89 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H), 2,58 (dd, J = 12,0 Hz, J = 8,0 Hz, 2H), 1,76-1,66 (m, 6H), 1,10 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Ví dụ 2: (2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-morpholinopyrazin-2-yl)keton (MDI-201)



Con đường tổng hợp MDI-201:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-201-1: Metyl 5-morpholin pyrazin-2-carboxylat

Metyl 5-clo-pyrazin-2-carboxylat (1,5 g, 8,7 mmol) được hoà tan trong 10 ml DMF, và N,N-diisopropyletylamin (3,0 ml, 17,4 mmol) và morpholin (0,91 g, 10,4 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Trong điều kiện khuấy mạnh, nước được bổ sung và chất rắn được kết tủa, và được lọc. Bánh lọc thu được được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được chất trung gian MDI-201-1 với hiệu suất 72,2%.

Tổng hợp chất trung gian MDI-201-2: axit 5-morpholinpyrazin-2-carboxylic

Chất trung gian MDI-201-1 (1,4 g, 6,27 mmol) được hoà tan trong 20 ml tetrahydrofuran và 20 ml nước, lithi hydroxit (0,32 g, 7,53 mmol) được bổ sung, và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc bằng cách chưng cất tetrahydrofuran dưới áp suất thấp và được điều chỉnh bằng HCl 1 N về pH=4. Chất rắn được kết tủa, và được lọc. Bánh lọc thu được được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được chất trung gian MDI-201-2 với hiệu suất 99,1%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,88-3,86 (m, 4H), 3,80-3,77 (m, 4H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-201-3: (2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-morpholinpyrazin-2-yl)keton

Chất trung gian MDI-201-2 (27,4 mg, 0,13 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (46,0 mg, 0,36 mmol) được hoà tan trong DMF, rồi HATU (67,8 mg, 0,18 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất trung gian tert-butyl 2-(6-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong DMF, rồi tiếp đó được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng trước đó. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế qua cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-201-3 với hiệu suất 47,8%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,44-8,36 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 -7,41 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,74 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,90-3,88 (m, 4H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,64-3,58 (m, 4H), 0,96-0,89 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-201-4: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)hydroxyphenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-morpholinpyrazin-2-yl)keton

Chất trung gian MDI-201-3 (43,0 mg, 0,06 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl) trimetylsilan (27,1 mg, 0,07 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (4,2 mg, 0,006 mmol) và kali phosphat (36,2 mg, 0,17 mmol)

được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C, được cho phản ứng qua đêm, được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat hai lần. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-201-4 với hiệu suất 40,9%.

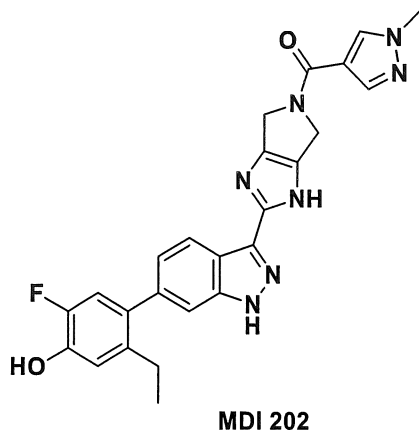
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 16,0$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,79 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,29 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,91-3,86 (m, 6H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,65-3,61 (m, 4H), 2,58 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,10-1,03 (m, 3H), 0,95-0,91 (m, 6H), 0,06 (s, 9H), 0,04 (s, 9H), 0,03 (s, 9H).

Tổng hợp MDI-201: (2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(5-morpholinopyrazin-2-yl)keton

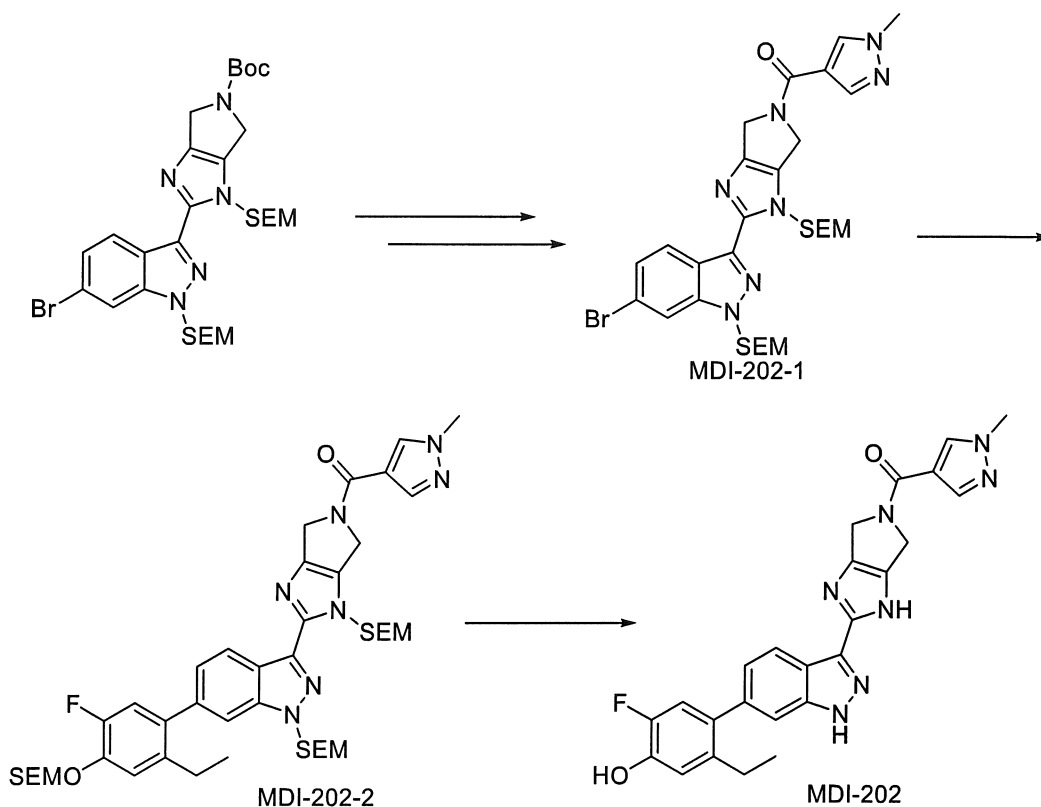
Chất trung gian MDI-201-4 (22,0 mg, 0,02 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan với 1 ml metanol, rồi 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc thành cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 8 mg sản phẩm cuối cùng, với hiệu suất 61,9%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,35 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,38-8,33 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,76-3,74 (m, 4H), 3,71-3,68 (m, 4H), 2,52 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 3: (2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)keton (MDI-202)



Con đường tổng hợp MDI-202:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-202-1: (2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)keton

Chất trung gian axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (16,5 mg, 0,13 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (46,0 mg, 0,36 mmol) được hoà tan trong DMF, rồi HATU

(67,8 mg, 0,18 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong DMF rồi tiếp đó được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng trước đó. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-202-1 với hiệu suất 41,3%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 20,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,02-4,85 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 4H), 0,97-0,91 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-202-2: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)hydroxyphenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)keton

Chất trung gian MDI-202-1 (33 mg, 0,05 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl) trimetylsilan (23,3 mg, 0,06 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,6 mg, 0,005 mmol) và kali phosphat (31,3 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần và hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-202-2 với hiệu suất 85,0%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H),

5,79 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,04-4,87 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (t, J = 8,0 Hz, J = 20,0 Hz, 2H), 3,67-3,61 (m, 4H), 2,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,11-1,07 (m, 3H), 0,95-0,91 (m, 6H), 0,06 (s, 9H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

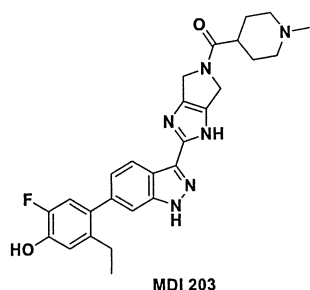
Tổng hợp hợp chất MDI-202: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)keton

Chất trung gian MDI-202-2 (36,0 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan với 1 ml metanol, rồi 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 5,0 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 25,4%.

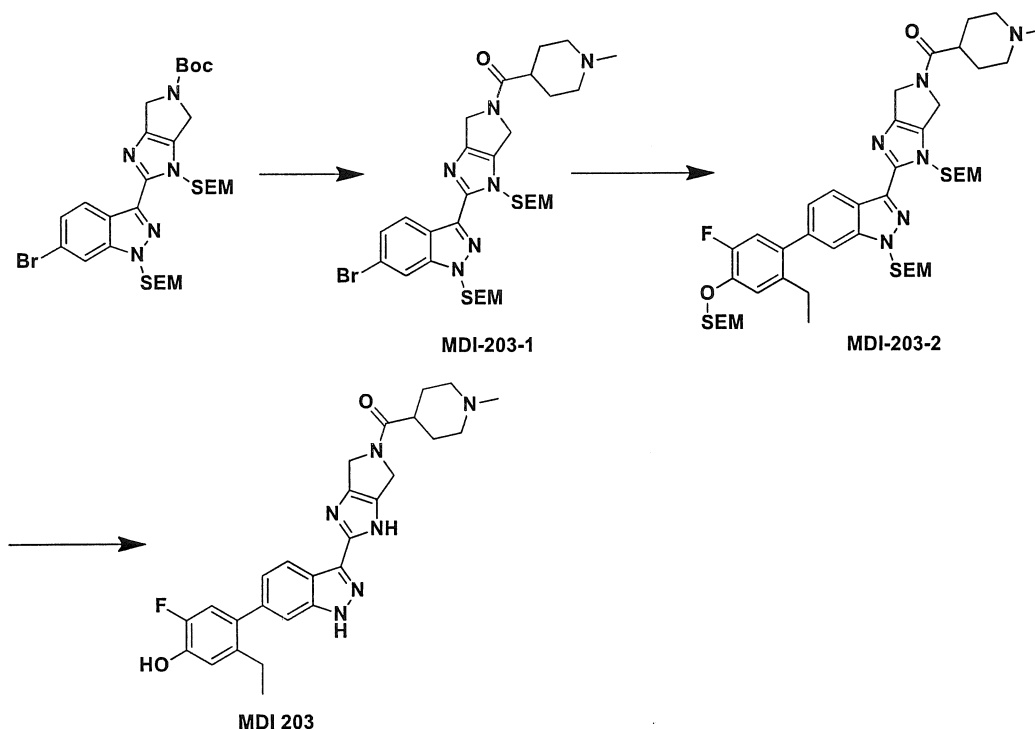
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,33 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,51-2,48 (m, 2H), 1,05 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Ví dụ 4: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrrol[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H, 6H)-yl)(1-metylpiiperidin-4-yl)keton (MDI-203)

MDI-203 cũng có thể được gọi là 5-etyl-2-flo-4-{3-[5-(1-metylpiiperidin-4-carbonyl)-1H,4H,5H,6H-pyrrol[3,4-d]imidazol-2-yl]-1H-indazol-6-yl}phenol.



Con đường tổng hợp MDI-203:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-203-1: (2-(6-brom-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(1-methylpiperidin-4-yl)keton

Axit 1-methylpiperidin-4-carboxylic (18,6 mg, 0,13 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (46,0 mg, 0,36 mmol) được hoà tan trong DMF, rồi HATU (67,8 mg, 0,18 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô (để loại bỏ axit trifloaxetic), công đoạn này được lặp lại 3 lần. Tiếp đó cặn thu được được hoà tan trong DMF, rồi được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng trước đó. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-203-1 với hiệu suất 40,2%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29-8,22 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,88-4,59 (m, 4H), 3,63-3,54 (m, 6H), 3,21-2,81 (m, 5H), 2,28-2,01 (m, 4H), 0,93-0,83 (m, 5H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-203-2: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)(1-metylpiperidin-4-yl)keton

Chất trung gian MDI-203-1 (41,29 mg, 0,06 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (27,1 mg, 0,07 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (4,2 mg, 0,006 mmol) và kali phosphat (36,2 mg, 0,17 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat hai lần. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-203-2 với hiệu suất 40,9%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50-8,44 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 (dd, $J = 12,0\text{Hz}$, 2H), 7,04 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 5,98 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,84-4,69 (m, 4H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 4H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 5H), 2,13-2,05 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 5H), 0,97-0,89 (m, 3H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 18H).

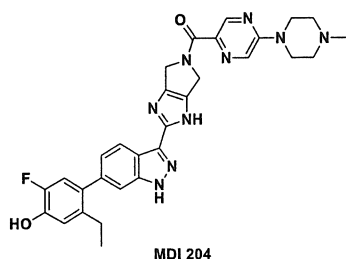
Tổng hợp hợp chất MDI-203: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(1-metylpiperidin-4-yl)keton

Chất trung gian MDI-203-2 (26,4 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, rồi 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung. Sản phẩm được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô (để loại bỏ nước amoniac), công đoạn này được lặp lại 3 lần. Sau khi tách, 5,0 mg sản phẩm cuối cùng thu được với hiệu suất 34,2%.

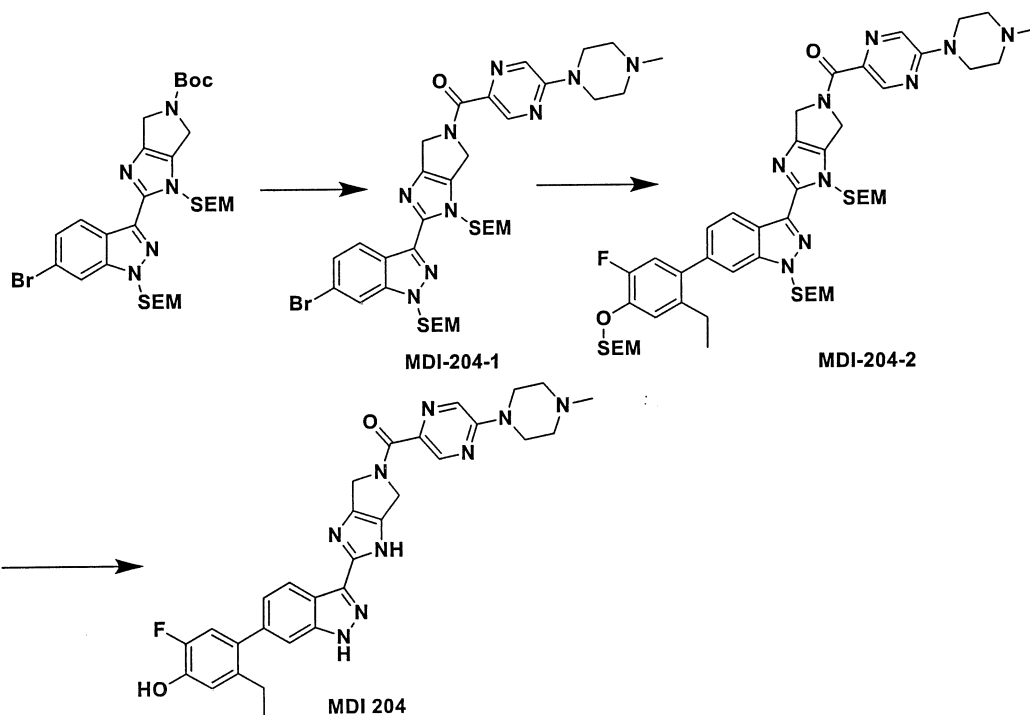
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,35 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,01-0,98 (m, 3H). Tín hiệu của hai H bị che bởi đỉnh nước ($\delta=3,37$).

Ví dụ 5: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrulo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metylpipezazin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton (MDI-204)

MDI-204 cũng có thể được gọi là 5-etyl-2-flo-4-{3-[5-(4-metylpipezazin-1-carbonyl)-1H,4H,5H,6H-pyrulo[3,4-d]imidazol-2-yl]-1H-indazol-6-yl}phenol.



Con đường tổng hợp MDI-204:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-204-1: (2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

Axit 5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic (28,9 mg, 0,13 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (46,0 mg, 0,36 mmol) được hoà tan trong DMF, rồi HATU (67,8 mg, 0,18 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô (để loại bỏ axit trifloaxetic), công đoạn này được lặp lại 3 lần. Tiếp đó cặn thu được được hoà tan trong DMF, rồi được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng trước đó. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung để dừng phản ứng, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-204-1 với hiệu suất 43%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86-8,84 (m, 1H), 8,41-8,33 (m, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,70 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 2H), 5,23-4,88 (m, 4H), 3,77-3,65 (m, 4H), 3,61-3,55 (m, 4H), 2,55 (t, $J = 4,0\text{Hz}$, 4H), 2,37 (s, 3H), 0,94-0,83 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-204-2: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

Chất trung gian MDI-204-1 (46,0 mg, 0,06 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (27,1 mg, 0,07 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4,2 mg, 0,006 mmol) và kali phosphat (36,2 mg, 0,17 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng

qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat hai lần. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-204-2 với hiệu suất 47,2%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86-8,84 (m, 1H), 8,51-8,43 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,75 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,25-5,16 (m, 2H), 4,99-4,90 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 4H), 3,63-3,56 (m, 4H), 2,56-2,51 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,07-1,01 (m, 3H), 0,99-0,88 (m, 6H), 0,03 (s, 9H), -0,07 (s, 9H), -0,09 (s, 9H).

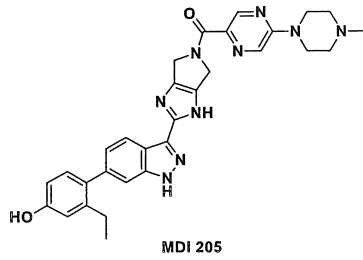
Tổng hợp hợp chất MDI-204: (2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

Chất trung gian MDI-204-2 (28,7 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan trong 1 ml metanol, rồi 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô (để loại bỏ nước amoniac), công đoạn này được lặp lại 3 lần. Sau khi tách, 4,0 mg sản phẩm cuối cùng thu được với hiệu suất 23,51%.

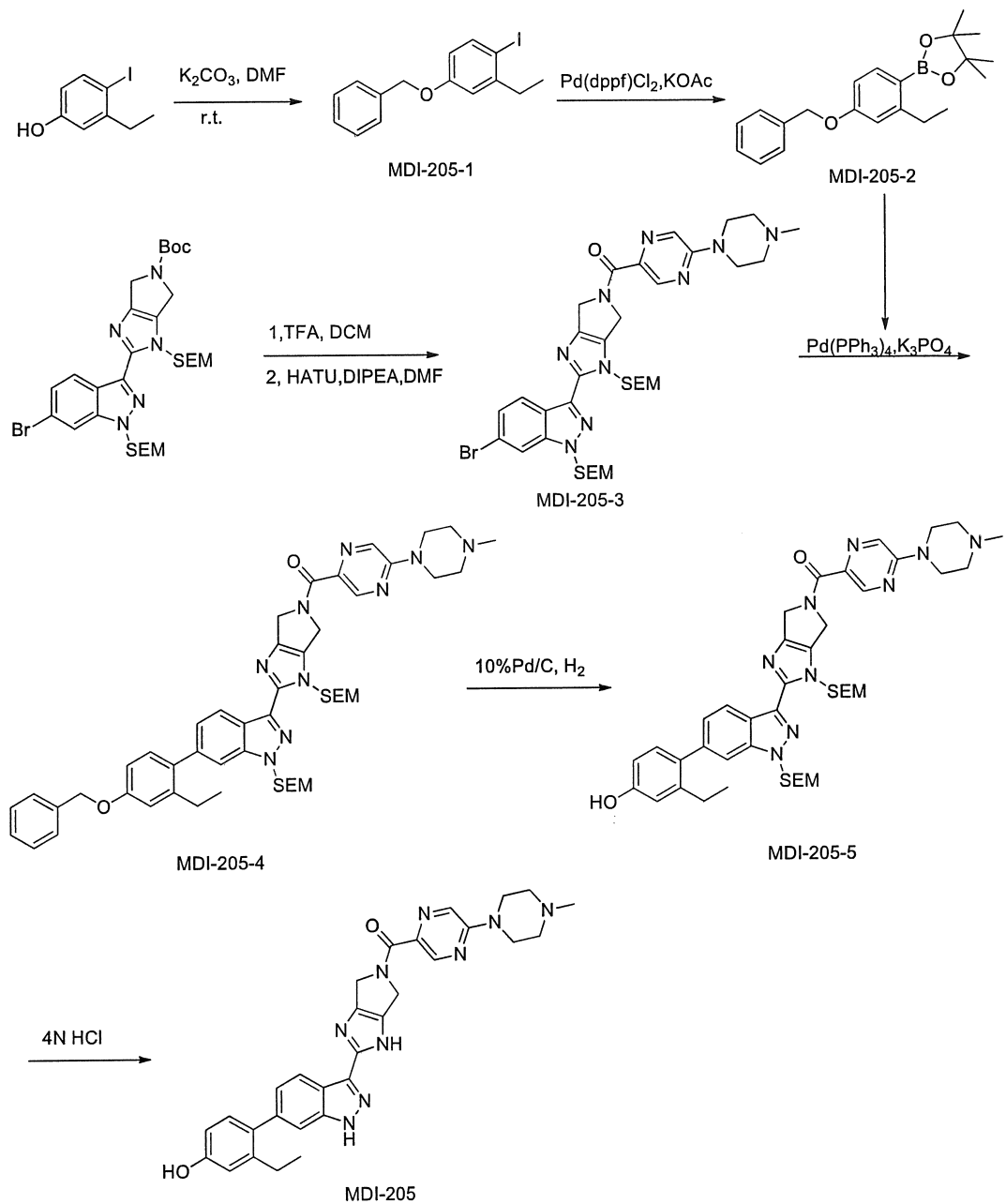
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,29 (s, 1H), 12,79 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 12,0\text{ Hz}$, 1H), 6,92 (d, $J = 12,0\text{ Hz}$, 1H), 5,08-4,65 (m, 4H), 2,55-2,49 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 4H), 1,04-1,02 (m, 3H).

Ví dụ 6: (2-(6-(2-etyl-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton (MDI-205)

MDI-205 cũng có thể được gọi là 3-etyl-4-{3-[5-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)-1H,4H,5H,6H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-2-yl]-1H-indazol-6-yl}phenol.



Con đường tổng hợp MDI-205:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-205-1: 4-benzyloxy-2-etyl-iodobenzen

3-etyl-4-iodophenol (200 mg, 0,81 mmol), benzyl bromua (165,5 mg, 0,97 mmol) và kali cacbonat (222,9 mg, 1,61 mmol) được hoà tan trong DMF. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng EA. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước, nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 250 mg sản phẩm dầu không màu với hiệu suất 91,7%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,36(m, 5H), 6,92 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,72 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 16,0$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-205-2: (2-(4-(phenoxy)-2-etyl phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran

MDI-205-1 (250,0 mg, 0,74 mmol), pinacol borat (225,1 mg, 0,89 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (54,0 mg, 0,07 mmol) và KOAc (217,6 mg, 2,22 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C và được cho phản ứng qua đêm. Sau khi phản ứng hoàn tất, nó được dừng lại bằng nước, được chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, và được sấy khô bằng natri sulfat khan. Sản phẩm được cô đặc và được tách bằng sắc ký cột để thu được dầu không màu với hiệu suất 70%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47-7,34(m, 5H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,93 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 16,0$ Hz, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất MDI-205-3: (2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl) pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

Chất trung gian axit 5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2 carboxylic (64,2 mg, 0,29 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (93,2 mg, 0,72 mmol) được hoà tan trong DMF, rồi HATU (109,7 mg, 0,29 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-

indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyletoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (160,0 mg, 0,24 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô (để loại bỏ axit trifloaxetic), công đoạn này được lặp lại 3 lần. Tiếp đó cặn thu được được hoà tan trong DMF, được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng trước đó. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung để dừng phản ứng, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-205-3 với hiệu suất 49,2%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz 1H), 8,42 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 20,0$ Hz 1H), 8,10 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,80-3,78 (m, 4H), 3,63-3,59 (m, 4H), 2,59-2,56 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 0,97-0,91 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-205-4: (2-(6-(4-(phenoxy)-2-etyl-phenyl)1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

Chất trung gian MDI-205-3 (91,0 mg, 0,12 mmol), chất trung gian MDI-205-2 (48,1 mg, 0,14 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,6 mg, 0,01 mmol) và kali phosphat (75,4 mg, 0,36 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (20 ml) và nước (4 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết 2 lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-205-4 với hiệu suất 44,1%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz 1H), 8,46 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz 1H), 8,11 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz 1H), 7,52-7,31 (m, 6H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,77 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,81-

3,77 (m, 4H), 3,65-3,61 (m, 4H), 2,62-2,57 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,10 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 0,95-0,91(m, 4H), 0,03(s, 9H), 0,02(s, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-205-5: (2-(6-(2-etyl-4-hydroxyphenyl)1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl) pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metyl piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

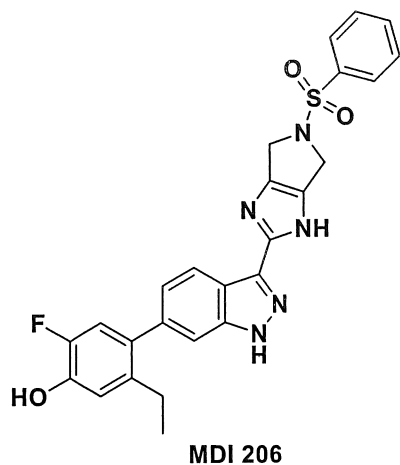
Chất trung gian MDI-205-4 (47,0 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, rồi 5 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro, công đoạn này được lặp ba lần. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm. Pd/C được lọc bỏ và dịch lọc được cô đặc để thu được chất trung gian MDI-205 -5 với hiệu suất 78,0%, sẽ được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Tổng hợp hợp chất MDI-205: (2-(6-(2-etyl-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(5-(4-metyl piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)keton

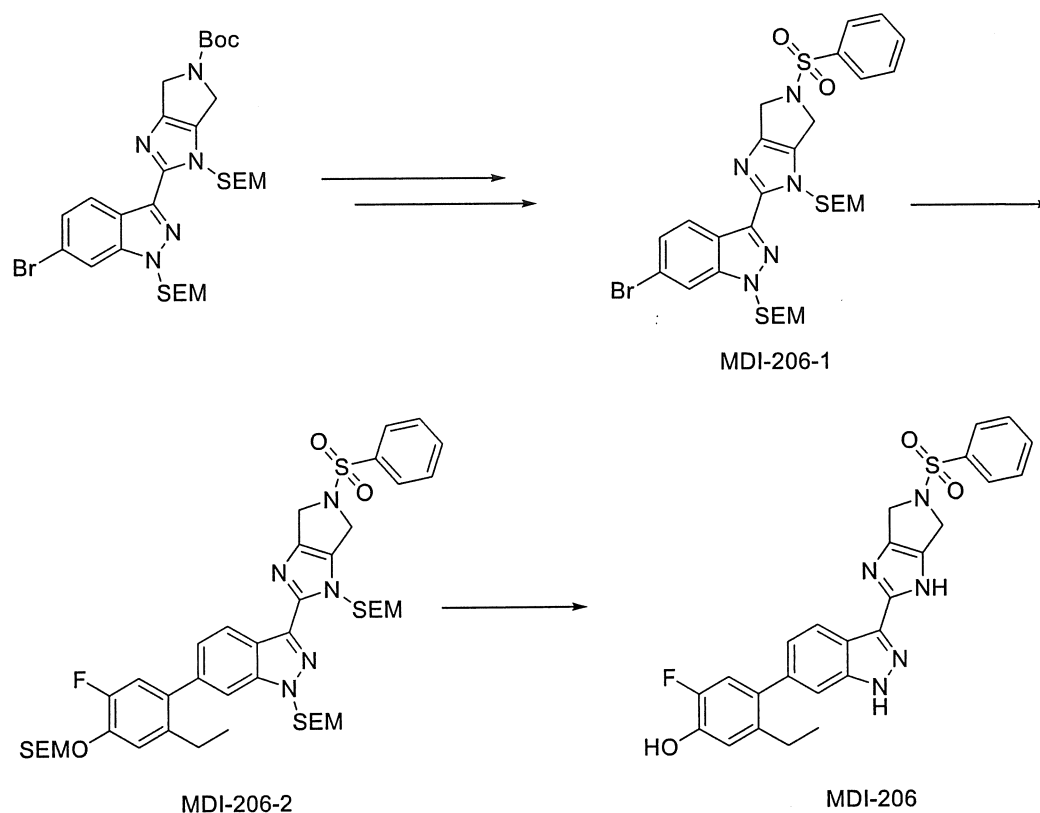
Chất trung gian MDI-205-5 (33,0 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong 4 ml metanol, rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô (để loại bỏ axit clohydric), công đoạn này được lặp lại 3 lần. Sản phẩm thu được được hoà tan trong 1 ml metanol, và 2 ml dung dịch amoniac được bổ sung để trung hoà, và hỗn hợp thu được được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô (để loại bỏ dung dịch amoniac), công đoạn này được lặp 2 lần. Sản phẩm thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 6,2 mg sản phẩm với hiệu suất 27,7%.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 4,0 Hz, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 4,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,83-3,81 (m, 4H), 2,67-2,64 (m, 4H), 2,60 (dd, J = 4,0 Hz, J = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,10 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Ví dụ 7: 5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(benzensulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydro pyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol (MDI-206)



Con đường tổng hợp MDI-206:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-206-1: (6-brom-3-(5-(benzensulfonyl)-1-(2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1, 4, 5, 6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (100 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn (để loại bỏ axit trifloaxetic). Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml DCM và Et₃N (0,08 ml, 0,59 mmol), được làm mát về 0 °C, và benzensulfonyl clorua (28,6 mg, 0,16 mmol) được bổ sung từ từ. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng DCM, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-206-1 với hiệu suất 41,4%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,66-4,58(m, 4H), 3,59-3,51 (m, 4H), 0,94-0,87 (m, 4H), 0,03 (s, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-206-2: (6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)hydroxyphenyl)-3-(5-benzensulfonyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Chất trung gian MDI-206-1 (53,0 mg, 0,08 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (35,8 mg, 0,09 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5,5 mg, 0,008 mmol) và kali phosphat (47,9 mg, 0,23 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat hai lần và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế qua cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-206-2 với hiệu suất 74,3%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J =

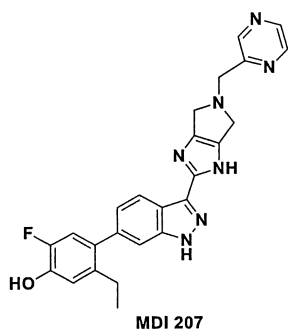
12,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,67-4,60 (m, 4H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,62-3,51 (m, 4H), 2,58 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 16,0$ Hz, 2H), 1,09-1,05 (m, 3H), 0,93-0,88 (m, 6H), 0,06 (s, 9H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-206: 5-ethyl-2-flu-4-(3-(5-(benzensulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol

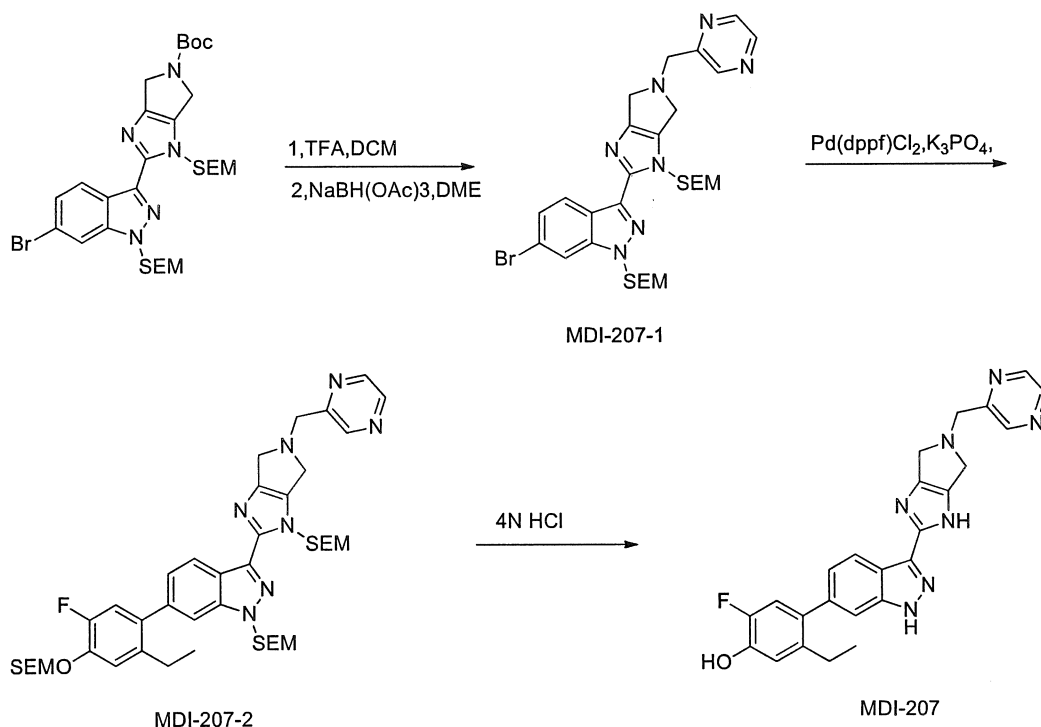
Chất trung gian MDI-206-2 (50,0 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan trong 1 ml metanol, và pH được điều chỉnh bằng dung dịch natri bicacbonat về 8-9. Hỗn hợp thu được được chiết 4 lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 13 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 46,2%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96-6,89 (m, 2H), 4,61-4,52 (m, 4H), 2,57 (dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 8: 5-ethyl-2-flu-4-(3-(5-(pyrazin-2ylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol (MDI-207)



Con đường tổng hợp MDI-207:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-207-1: (6-brom-3-(5-(pyrazin-2ylmetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (47,0 mg, 0,07 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung và dung dịch natri bicacbonat bão hoà được sử dụng để điều chỉnh pH=9. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan trong 1,2-dicloetan, rồi 2-pyrazincarboxaldehyt (30,6 mg, 0,28 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi natri triaxetylbohdyrua (60,0 mg, 0,28 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được sản phẩm MDI-207-1 với hiệu suất 49,5%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,12 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 4H), 3,62-3,55 (m, 4H), 0,96-0,87 (m, 4H), 0,03(s, 9H), 0,02(s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-207-2: (6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-3-(5-(pyrazin-2ylmetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Chất trung gian MDI-207-1 (20,0 mg, 0,03 mmol), chất trung gian (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl) trimetylsilan (14,5 mg, 0,04 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,3 mg, 0,003 mmol) và kali phosphat (19,4 mg, 0,09 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat hai lần, pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-207-2 với hiệu suất 93,0%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,13 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 4H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 4H), 2,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,92-0,90 (m, 6H), 0,06(s, 9H), 0,03(s, 9H), 0,02(s, 9H).

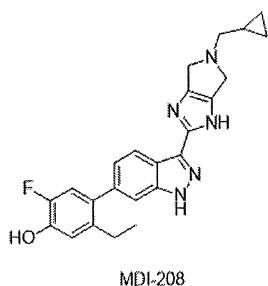
Tổng hợp hợp chất MDI-207: 5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(pyrazin-2ylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol

Chất trung gian MDI-207-2 (24,0 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong 4 ml metanol, rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Sản phẩm thu được được hoà tan trong 1 ml metanol, và 2 ml dung dịch amoniac được bổ sung để trung hoà, và hỗn hợp

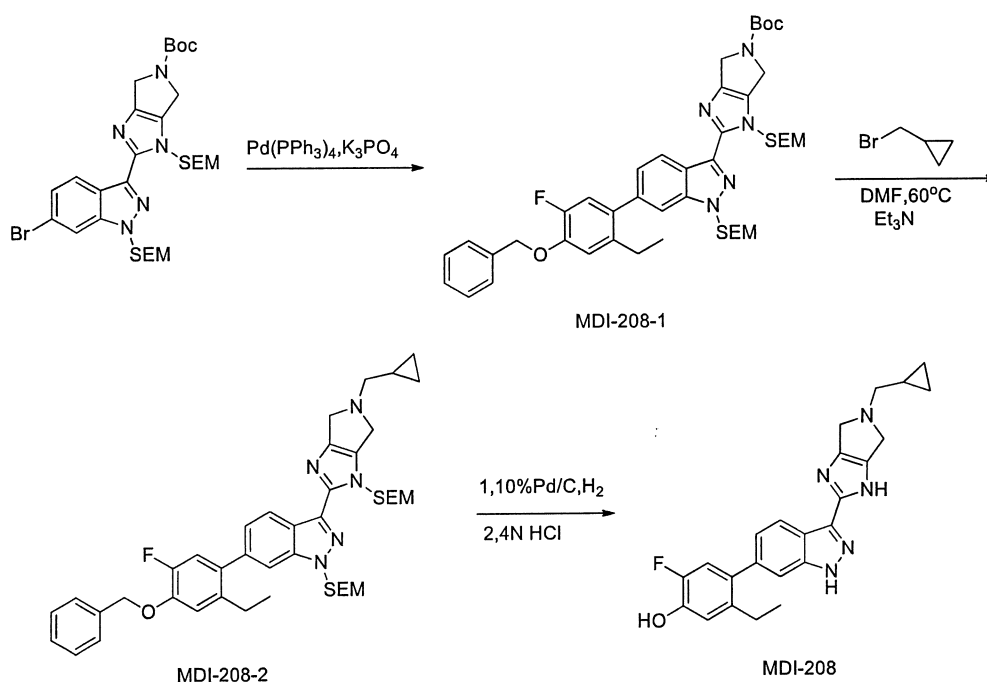
thu được được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp 2 lần. Sản phẩm thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 8 mg sản phẩm với hiệu suất 61,8%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 4,0 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 4,0 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 12,0 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 6,91- 6,89 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (s, 4H), 2,56 (dd, J = 8,0 Hz, J = 16,0 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Ví dụ 9: 4-(3-(5-(xyclopropylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol (MDI-208)



Con đường tổng hợp MDI-208:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-208-1: (2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat Tert-butyl

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (500,0 mg, 0,75 mmol), 2-(4-benzyloxy-2-etyl-5-flophenyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran (401,9 mg, 1,13 mmol), Pd(PPh₃)₄ (86,9 mg, 0,08 mmol) và kali phosphat (478,9 mg, 2,26 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (30 ml) và nước (6 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế qua cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-208-1 với hiệu suất 85,1%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50-8,45 (m, 1H), 7,53-7,37 (m, 6H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,67-4,54 (m, 4H), 3,65- 3,59 (m, 4H), 2,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,05 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 0,95-0,89 (m, 4H), 0,02(s, 9H), 0,01(s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-208-2: (6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-3-(5-(xyclopropylmetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Tert-butyl 2-(6-(4-(phenoxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80,0 mg, 0,10 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung và dung dịch natri bicacbonat bão hoà được sử dụng để điều chỉnh pH=9. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM, và pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan trong 2 ml DMF, và Et₃N (0,1 ml) và brometylxcyclopropan (27,0 mg, 0,20 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 60 °C, được cho phản ứng qua

đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng EA, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được MDI-208-2 với hiệu suất 33,5%.

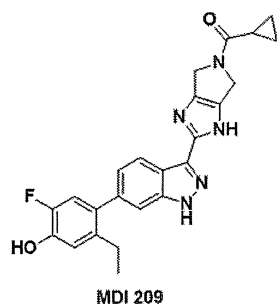
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53-7,37 (m, 6H), 7,23 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 36,0$ Hz, 4H), 3,67-3,58 (m, 4H), 2,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,55 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,92-0,90 (m, 4H), 0,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,27 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 0,03 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-208: 4-(3-(5-(xyclopropylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol

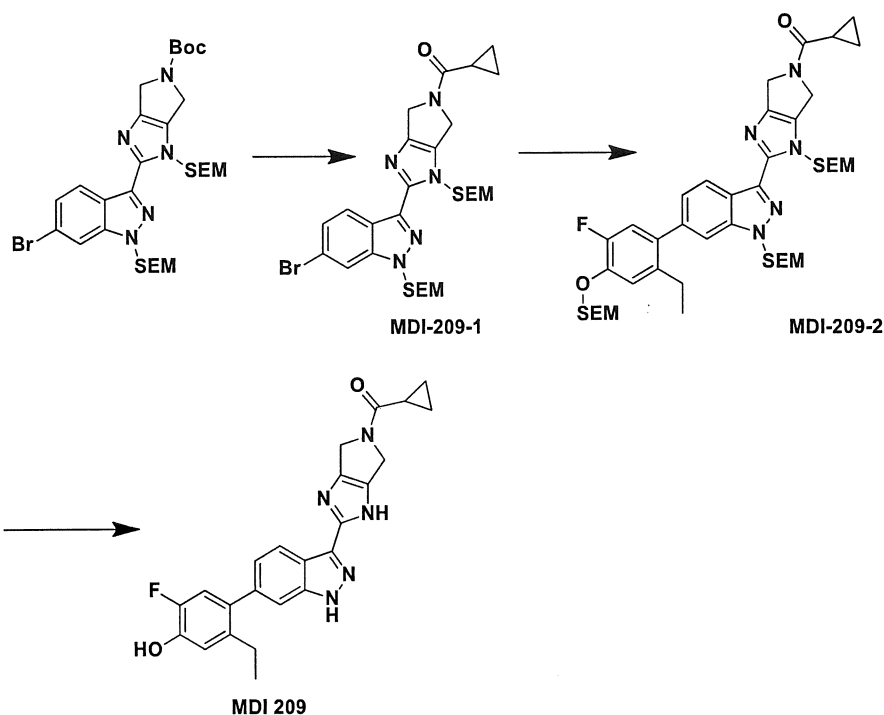
Chất trung gian MDI-208-2 (28,0 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, rồi 5 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro, công đoạn này được lặp ba lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 40°C và được cho phản ứng qua đêm, được lọc để loại bỏ Pd/C, và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan trong 4 ml metanol, rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Sản phẩm thu được được hoà tan trong 1 ml metanol, và 2 ml dung dịch amoniac được bổ sung để trung hoà, và hỗn hợp thu được được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô (để loại bỏ dung dịch amoniac), công đoạn này được lặp 2 lần. Sản phẩm thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 2 mg sản phẩm với hiệu suất 13,1%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,27 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 4,02 (s, 4H), 2,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 1,10 (m, 4H), 0,66-0,61 (m, 2H), 0,30-0,27 (m, 2H).

Ví dụ 10: xyclopropyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrido[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H, 6H)-yl)keton (MDI-209)



Con đường tổng hợp MDI-209:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-209-1: (2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl) pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(xyclopropyl)keton

Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công

đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml DCM, rồi triethylamin (24,3 mg, 0,24 mmol) được bổ sung. Nhiệt độ được hạ xuống 0°C, và xyclopropylformyl clorua (18,8 mg, 0,18 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Sau khi việc bổ sung nhỏ giọt hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được cho phản ứng trong 1-2h. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và dịch lỏng được tách ra. Pha hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat và được cô đặc bằng sắc ký cột để thu được hợp chất MDI-209-1 với hiệu suất 45%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (dd, $J = 17,8\text{Hz}$, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 5,97-5,92 (m, 2H), 5,71 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 2H), 4,96-4,66 (m, 4H), 3,62-3,54 (m, 4H), 1,78-1,67(m, 1H), 1,10 – 1,07 (m , 2H), 0,94 – 0,84 (m, 6H), -0,05 (s, 9H), -0,08 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-209-2: xyclopropyl(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)keton

Chất trung gian MDI-209-1 (50,5 mg, 0,08 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4, 4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl) trimetylsilan (34,8 mg, 0,1 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,9 mg, 0,008 mmol) và kali phosphat (50,9 mg, 0,24 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-209- 2 với hiệu suất 76,1%.

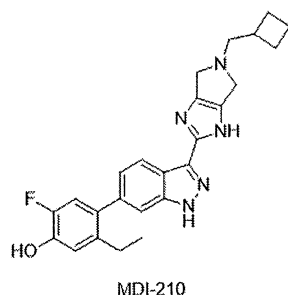
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50-8,43 (m,1H), 7,46-7,45 (m,1H), 7,25-7,22 (m,1H), 7,16 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,02 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 5,99-5,94 (m, 2H), 5,76(s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,98-4,67(m, 4H), 3,88-3,84 (m, 2H) , 3,64-3,55 (m, 4H), 2,57-2,51 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,07-1,02 (m, 6H), 0,95-0,87 (m, 5H), 0,03 (s, 9H),-0,06-0,08(m, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-209: xyclopropyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)keton

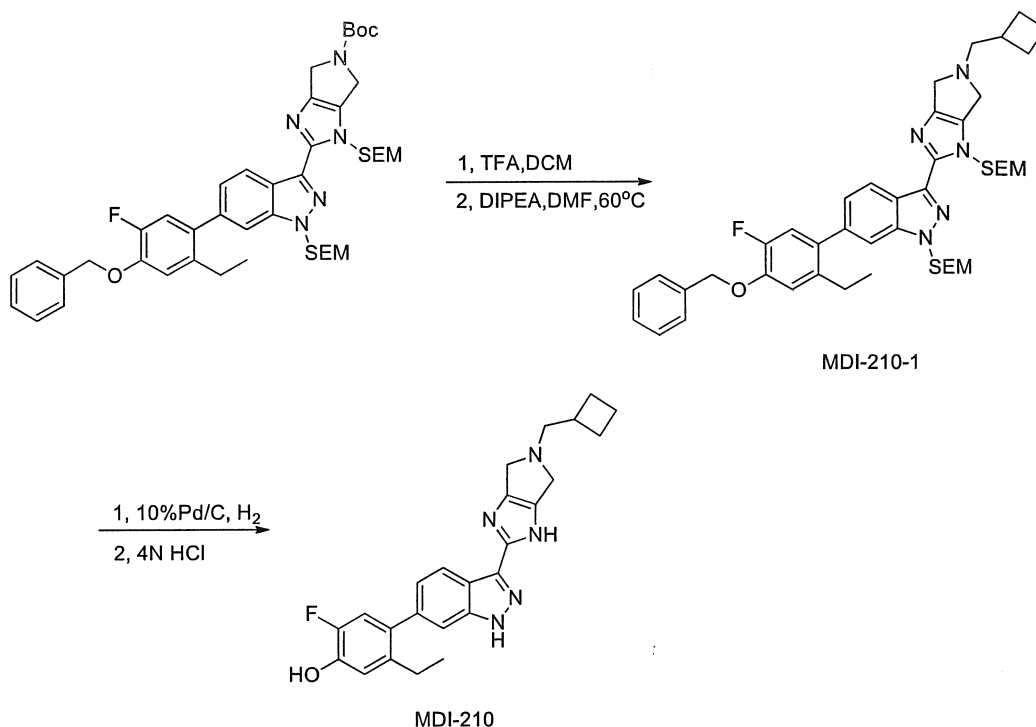
Chất trung gian MDI-209-2 (50 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, rồi 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 10,0 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 38,1%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD -d₄) δ 8,28(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43(s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,08 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,98-0,92 (m, 2H).

Ví dụ 11: 4-(3-(5-(xyclobutylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol (MDI-210)



Con đường tổng hợp MDI-210:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-210-1: (6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-3-(5-(xyclobutylmetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Tert-butyl 2-(6-(4-(phenoxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrolol [3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80,0 mg, 0,10 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung và dung dịch natri bicacbonat bão hoà được sử dụng để điều chỉnh pH=9. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan trong 3 ml DMF, sau đó bổ sung DIPEA (126,8 mg, 0,98 mmol) và brometylxyclobutan (29,3 mg, 0,20 mmol). Hỗn hợp được làm nóng đến 60°C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng EA, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được MDI-210-1 với hiệu suất 35,1%.

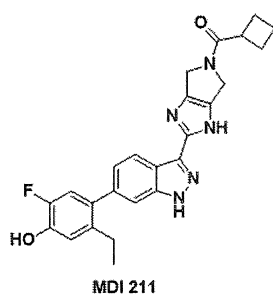
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,23(dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,06(d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,65-3,56 (m, 4H), 2,93(d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,57(dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,21-2,14(m, 2H), 1,97-1,67 (m, 4H), 1,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,94-0,89 (m, 4H), 0,02(s, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-210: 4-(3-(5-(xyclobutylmetyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol

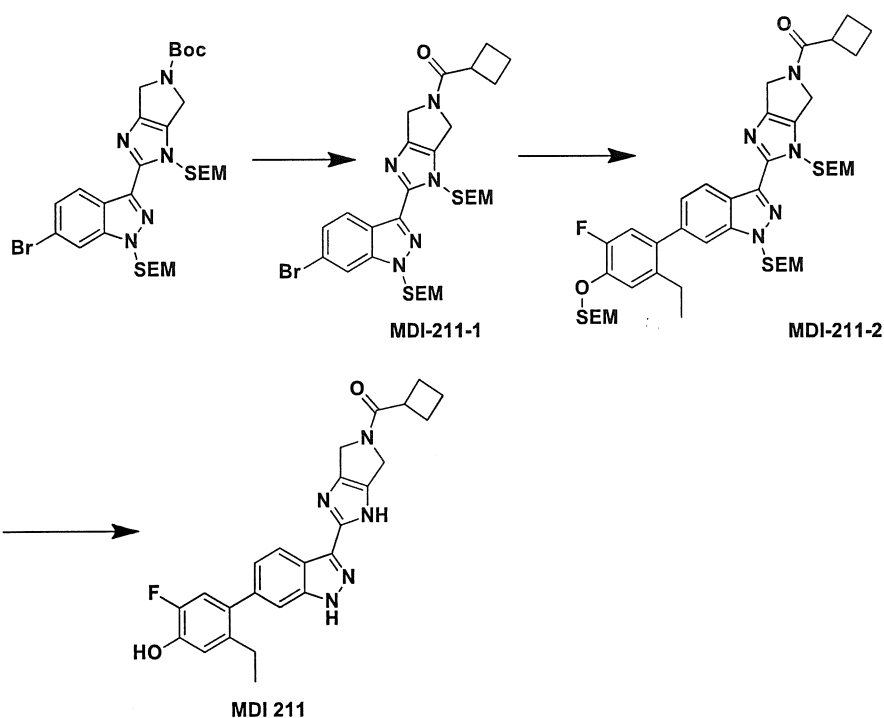
Chất trung gian MDI-210-1 (35,0 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, rồi 5 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro, công đoạn này được lặp ba lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 40°C và được cho phản ứng qua đêm, được lọc để loại bỏ Pd/C, và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan trong 4 ml metanol, rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Sản phẩm thu được được hoà tan trong 1 ml metanol, và 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung để trung hoà, và hỗn hợp thu được được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp 2 lần. Sản phẩm thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 4 mg sản phẩm với hiệu suất 20,7%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,27 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,00(d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,21- 2,18 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 4H), 1,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 12: Xyclobutyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)keton (MDI-211)



Con đường tổng hợp MDI-211:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-211-1: (2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H, 6H)-yl)(xyclobutyl)keton

Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml DCM, rồi trietylamin

(24,3 mg, 0,24 mmol) được bổ sung. Nhiệt độ được hạ xuống 0 °C và xyclobutyl carbonyl clorua (21,3 mg, 0,18 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Sau khi việc bổ sung nhỏ giọt hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được cho phản ứng trong 1-2h. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và dịch lỏng được tách ra. Pha hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat và được cô đặc bằng sắc ký cột để thu được hợp chất MDI-211-1 với hiệu suất 43%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39-8,31 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 5,92-5,89 (m, 2H), 5,71-5,70 (m, 2H), 4,73-4,57 (m, 4H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 3H), 2,10 -1,93 (m, 3H), 0,93-0,88 (m, 4H), -0,05 (s, 9H), -0,09 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-211-2: xyclobutyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)keton

Chất trung gian MDI-211-1 (51,6 mg, 0,08 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4, 4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (34,8 mg, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5,9 mg, 0,008 mmol) và kali phosphat (50,9 mg, 0,24 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-211- 2 với hiệu suất 75,2%.

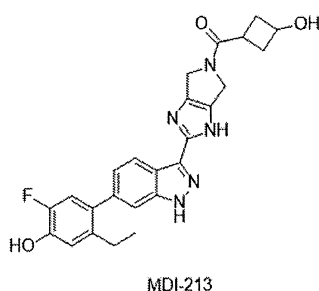
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49-8,42 (m,1H),, 7,47-7,45 (m,1H), 7,25-7,22 (m,1H), 7,16 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,02 (d, J = 12,0Hz, 1H), 5,96-5,93 (m, 2H), 5,75(s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,75-4,58(m, 4H), 3,88-3,83 (m, 2H)), 3,63-3,55 (m, 4H), 3,38-3,28 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,48-2,20 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,08-1,05 (m, 3H), 0,93-0,85 (m, 6H), 0,03 (s, 9H), -0,06-0,08 (m, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-211: xyclobutyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)keton

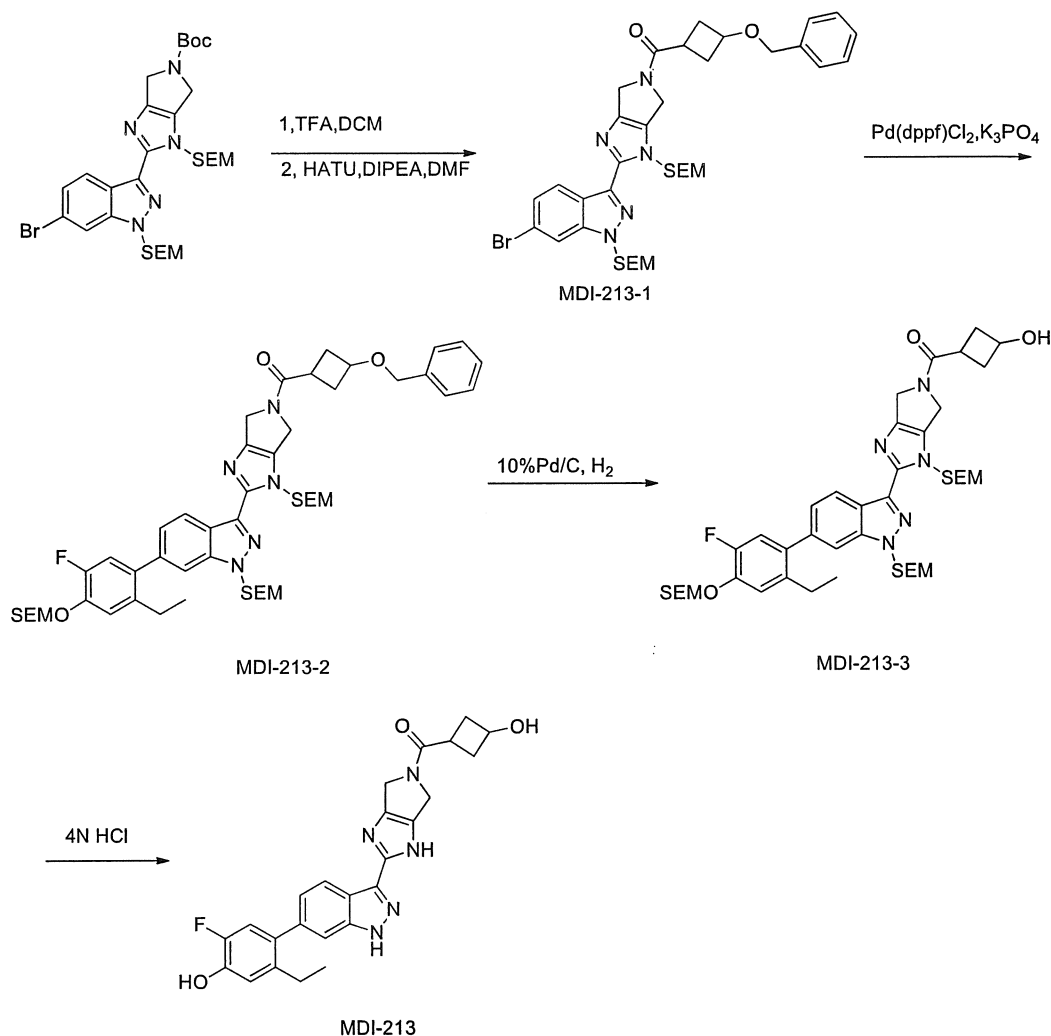
Chất trung gian MDI-211-2 (45 mg, 0,054 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung, và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được tách bằng tấm tinh chế để thu được 8,2 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 34,2%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,27(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 20,0Hz, J = 12,0 Hz, 2H), 4,68-4,63 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 4H), 2,16- 2,04 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,08 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Ví dụ 13: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(3-hydroxylxyclobutyl)keton (MDI-213)



Con đường tổng hợp MDI-213:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-213-1: (3-(benzyloxy)xyclobutyl)(2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)pyrulo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)keton

Chất trung gian 3-benzyloxy-xyclobutancarboxylic axit (44,6 mg, 0,22 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (69,9 mg, 0,54 mmol) được hoà tan trong DMF, rồi HATU (82,3 mg, 0,22 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrulo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (120,0 mg, 0,18 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công

đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong DMF, rồi tiếp đó được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng trước đó. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-213-1 với hiệu suất 35,3%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 20,0$ Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 6H), 5,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 5,73 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,76-4,61 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 4H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 4H), 0,02(s, 9H), -0,03(s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-213-2: (3-(benzyloxy)cyclobutyl)(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)pyrrolo[3,4-d]imidazol-5(1H, 4H,6H)-yl)keton

Chất trung gian MDI-213-1 (48,0 mg, 0,06 mmol), chất trung gian MDI-10-2 (30,4 mg, 0,08 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (4,7 mg, 0,01 mmol) và kali phosphat (40,6 mg, 0,19 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (20 ml) và nước (4 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết 2 lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-213-2 với hiệu suất 71,5%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,49-7,48 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 5H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 5,78 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,78-4,62 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 4H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 3H), 0,95-0,90 (m, 6H), 0,06(s, 9H), -0,04(s, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-213-3: (2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-3-yl)-

1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)pyrrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(3-hydroxylxyclobutyl)keton

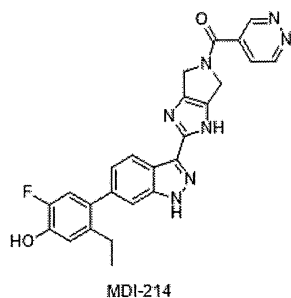
Chất trung gian MDI-213-2 (43,0 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, và 5 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro, công đoạn này được lặp ba lần. Hỗn hợp được cho phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng, được lọc bỏ Pd/C, và được cô đặc để thu được chất trung gian MDI-213-3, sẽ được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

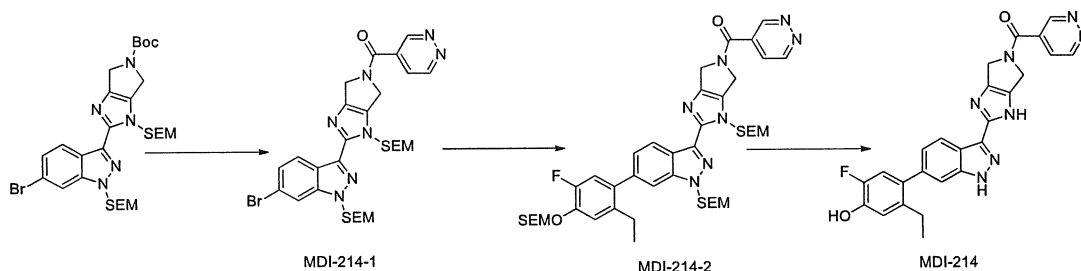
Tổng hợp hợp chất MDI-213: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-yl)(3-hydroxyl xyclobutyl)keton

Chất trung gian MDI-213-3 (36,1 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong 4 ml metanol và 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Sản phẩm thu được được hoà tan trong 1 ml metanol, và 2 ml dung dịch amoniac được bổ sung để trung hoà, và hỗn hợp thu được được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp 2 lần. Sản phẩm thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 4 mg sản phẩm với hiệu suất 16,4%.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,28 (dd, J = 4,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 4,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 4H), 4,23-4,20 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 4H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,10(t, J = 8,0 Hz, 3H).

Ví dụ 14: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-pyrrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-4-yl)keton (MDI-214)



Con đường tổng hợp MDI-214:Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-214-1: (2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-pyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H, 4H,6H)-yl)(pyridazin-4-yl)keton

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (45 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml DMF, sau đó bổ sung axit pyridazin-4-carboxylic (9 mg, 0,07 mmol), HATU (32 mg, 0,08 mmol) và DIPEA (0,05 ml, 0,30 mmol). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng EA, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 23 mg chất trung gian MDI-214-1 với hiệu suất 51,2%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,45 – 9,50 (m, 2H), 8,34 (dd, $J = 38,3\text{Hz}$, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,79 (t, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 5,92 (d, $J = 31,9\text{Hz}$, 2H), 5,72 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 4,95-4,93 (m, 2H), 4,68- 4,66 (m, 2H), 3,65–3,54 (m, 4H), 1,08–0,77 (m, 4H), 0,05–0,13 (m, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-214-2: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-

1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-pyrrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-4-yl)keton

Chất trung gian MDI-214-1 (23 mg, 0,03 mmol), (2-((5-ethyl-2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)methoxy)ethyl)trimethylsilan (20 mg, 0,05 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3 mg, 0,003 mmol) và kali phosphat (22 mg, 0,10 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (5 ml) và nước (1 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng trong 16 h, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết 2 lần bằng ethyl axetat và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 25 mg chất trung gian MDI-214-2 với hiệu suất 84,7%.

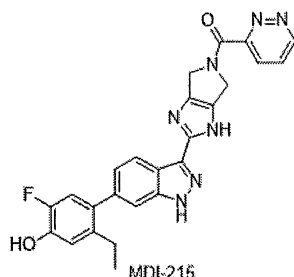
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,46 – 9,42 (m, 2H), 8,62 – 8,31 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 31,6 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,34 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 5,02 – 4,95 (m, 2H), 4,71 – 4,67 (m, 2H), 3,90 – 3,86 (m, 2H), 3,66 – 3,62 (m, 4H), 2,57 – 2,54 (m, 2H), 1,14 – 0,81 (m, 9H), 0,06 (d, J = 2,1 Hz, 9H), -0,04 (dd, J = 12,1 Hz, J = 8,6 Hz, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-214: (2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)pyrrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-4-yl)keton

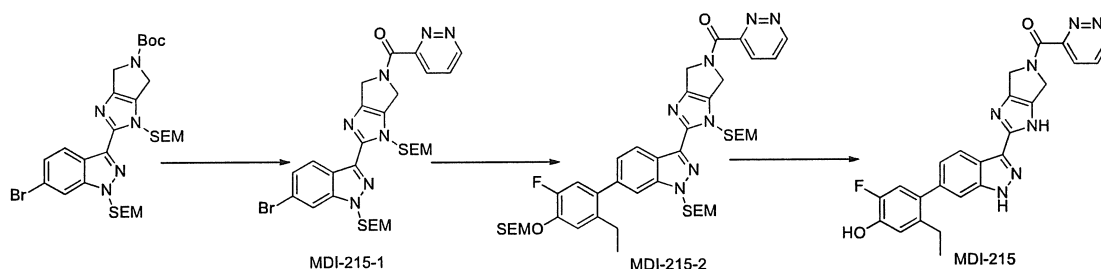
Chất trung gian MDI-214-2 (25 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, 1 ml dung dịch amoniac được bổ sung, rồi tiếp đó hỗn hợp được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 4 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 29,4%.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9,48 (dd, J = 2,3, J = 1,3 Hz, 1H), 9,42 (dd, J = 5,2, J = 1,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 5,3, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 19,7, J = 10,4 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,55 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 15: (2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-pyrrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-3-yl)keton (MDI-215)



Con đường tổng hợp MDI-215:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-215-1: (2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (200 mg, 0,30 mmol) được hoà tan trong 10 ml diclometan, và 2 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 10 ml DMF, sau đó bổ sung axit pyridazin-3-carboxylic (45 mg, 0,36 m ml), HATU (164 mg, 0,43 mmol) và DIPEA (0,18 ml, 1,08 mmol). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng EA, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc và

được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 98 mg chất trung gian MDI-215-1 với hiệu suất 49,2%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,35 – 9,30 (m, 1H), 8,40 (dd, $J = 19,4\text{ Hz}$, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 8,25 (dd, $J = 4,0\text{ Hz}$, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,79 (dd, $J = 3,1$, $J = 1,5\text{ Hz}$, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 5,95 (d, $J = 21,7\text{ Hz}$, 2H), 5,73 (d, $J = 3,2\text{ Hz}$, 2H), 5,40 – 5,24 (m, 2H), 5,06 – 4,98 (m, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 4H), 0,98 – 0,87 (m, 4H), 0,00-0,05 (m, 9H), -0,09 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-215-2: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-pyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-3-yl)keton

Chất trung gian MDI-215-1 (98 mg, 0,15 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4, 4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (100 mg, 0,25 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 mg, 0,015 mmol) và kali phosphat (110 mg, 0,50 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (25 ml) và nước (5 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng trong 16 h, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế qua cột silica gel để thu được 97 mg chất trung gian MDI-215-2 với hiệu suất 77,1%.

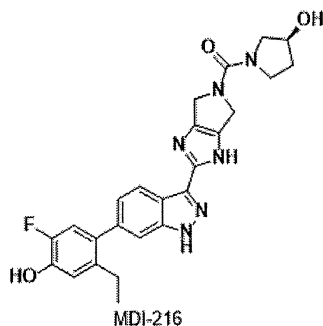
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,33 – 9,32 (d, $J = 4,0\text{ Hz}$, 1H), 8,52 – 8,48 (m, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,8\text{ Hz}$, $J = 1,2\text{ Hz}$, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,4\text{ Hz}$, $J = 1,3\text{ Hz}$, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,4\text{ Hz}$, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 7,04 (dd, $J = 11,6\text{ Hz}$, $J = 4,2\text{ Hz}$, 1H), 5,99 (d, $J = 22,2\text{ Hz}$, 2H), 5,78 (d, $J = 3,0\text{ Hz}$, 2H), 5,40 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,25 (t, $J = 2,1\text{ Hz}$, 1H), 5,08 – 4,99 (m, 2H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,67 – 3,58 (m, 4H), 2,56 (q, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 1,10 – 0,77 (m, 9H), 0,06 (d, $J = 1,2\text{ Hz}$, 9H), -0,01 – -0,10 (m, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-215: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-pyrolo[3,4-d]imidazol-5-(1H,4H,6H)-yl)(pyridazin-3-yl)keton

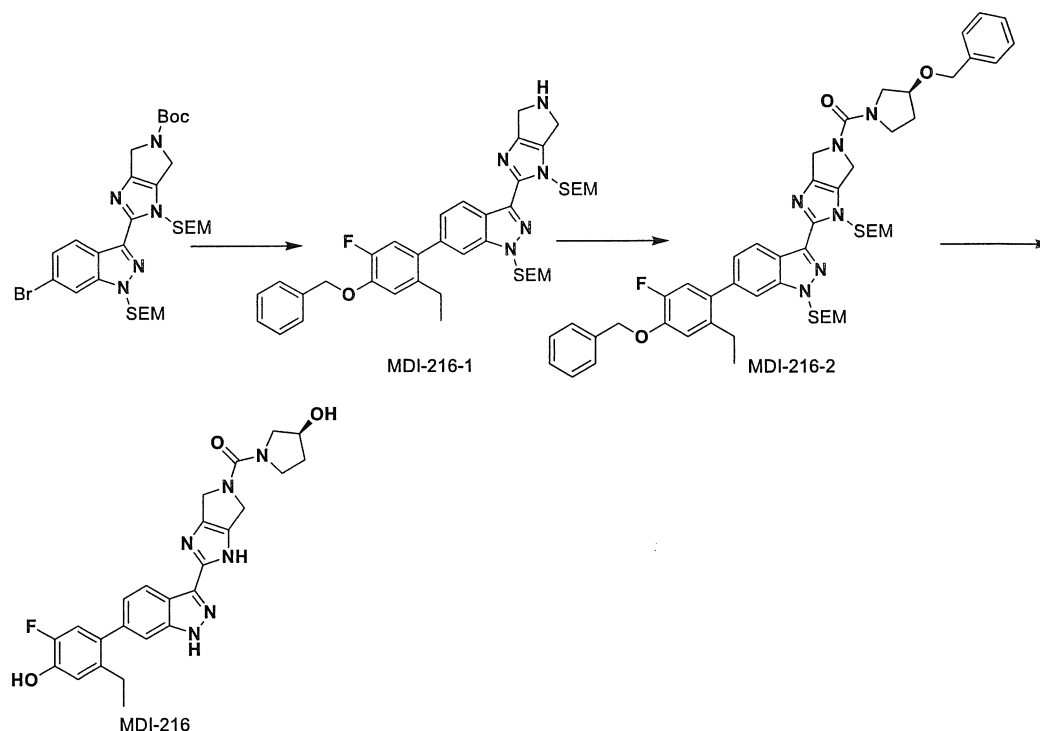
Chất trung gian MDI-215-2 (97 mg, 0,11 mmol) được hoà tan trong metanol (10 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, 1 ml dung dịch amoniac được bổ sung, và hỗn hợp được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 10 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 18,9%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,31 (s, 1H), 12,83 (d, J = 33,0 Hz, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,39 (dd, J = 5,0 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 8,37 – 8,31 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,84 – 4,45 (m, 4H), 2,49 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 16: (S)-(2-(6-(2-etyl-5-flu-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)keton (MDI-216)



Con đường tổng hợp MDI-216:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-216-1: 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolo[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (500 mg, 0,75 mmol), 2-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran (401 mg, 1,13 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (75 mg, 0,075 mmol) và kali phosphat (495 mg, 2,25 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (30 ml) và nước (6 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C, được cho phản ứng trong 16 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel. Sản phẩm tinh khiết được hoà tan trong 25 ml diclometan, và 5 ml axit trifloaxetic được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được

tinh chế bằng cột silica gel để thu được 210 mg chất trung gian MDI-216-1 với hiệu suất 39,2%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 5H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23–6,96(m, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,21 (d, $J = 35,1$ Hz, 4H), 3,66 – 3,52 (m, 4H), 2,54 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,05 (d, $J = 3,4$ Hz, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-216-2: (S)-(2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(3-(benzyloxy)pyrolidin-1-yl)keton

Triphosgen (25,8 mg, 0,09 mmol) được hoà tan trong 5 ml tetrahydrofuran, và chất trung gian MDI-216-1 (80 mg, 0,09 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và (S)-3-(benzyloxy)pyrolidin (31,9 mg, 0,18 mmol) trong tetrahydrofuran được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và nước được bổ sung. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 71 mg chất trung gian MDI-216-2 với hiệu suất 86,1%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 6H), 7,24 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,92 – 4,88 (m, 2H), 4,76 – 4,69 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 6H), 2,54 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,15 – 2,13 (m, 1H), 2,06 – 2,02 (m, 1H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,95 – 0,91 (m, 4H), -0,01 - 0,11(m, 18H).

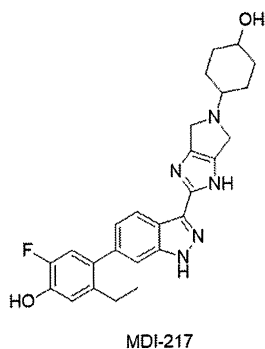
Tổng hợp hợp chất MDI-216: (S)-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton

Chất trung gian MDI-216-2 (83 mg, 0,11 mmol) được hoà tan trong metanol (10 ml), rồi 10 mg Pd/C và axit clohydric đậm đặc (5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm

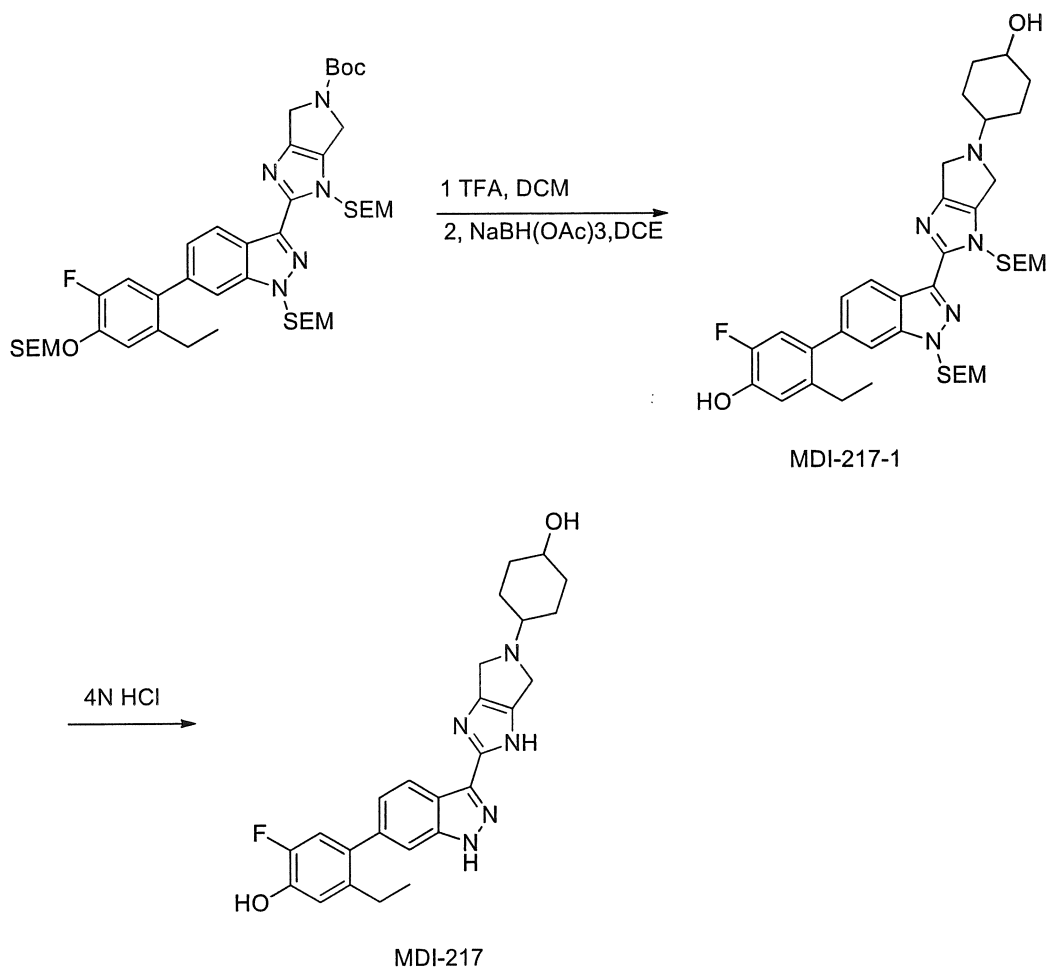
nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, được lọc và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, 1 ml dung dịch amoniac được bổ sung, rồi tiếp đó hỗn hợp được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 8 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 15,2%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,81 – 4,61 (m, 4H), 4,46 – 4,44 (m, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 2,56 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 17: 5-etyl-2-fluor-4-(3-(5-(4-hydroxylxyclohexyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol (MDI-217)



Con đường tổng hợp MDI-217:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-217-1: 5-etyl-2-flu-4-(3-(5-(4-hydroxylxyclohexyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol-3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-6-yl)phenol

Tert-butyl 2-(6-(2-etyl-5-flu-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy) phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (65,0 mg, 0,08 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, và 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung, pH được điều chỉnh bằng natri bicacbonat bão hòa về pH=9, và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Chất rắn thu được được hoà tan trong 1,2-dicloetan, và 4-hydroxycyclohexanon (17,4 mg, 0,15 mmol) được bổ sung, rồi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Rồi tiếp đó natri triaxetyl bohdyrua

(32,3 mg, 0,15 mmol) được bổ sung, và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng, và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được sản phẩm MDI-217-1 với hiệu suất 38,2%.

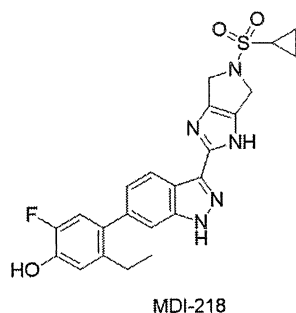
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 5,93 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,77 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,27-4,07 (m, 4H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 4H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 3H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 3H), 1,08 (t, $J = 4,0$ Hz, 3H), 0,94-0,89 (m, 4H), 0,02(s, 9H), -0,05(s,9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-217: 5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(4-hydroxylxyclohexyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol

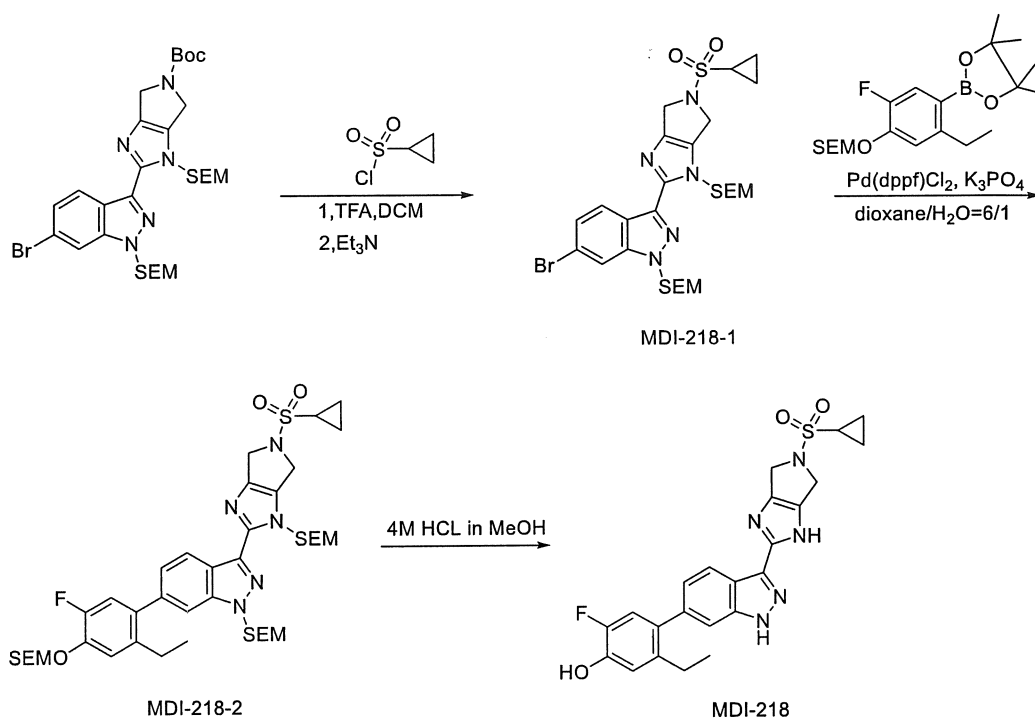
Chất trung gian MDI-217-1 (21,0 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong 4 ml metanol, và 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Sau khi thu được sản phẩm, 1 ml metanol được bổ sung, 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung để trung hoà, và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp 2 lần. Cặn thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 5,3 mg sản phẩm với hiệu suất 39,5%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,27 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96-6,88 (m, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,93 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,58(q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,04- 2,05 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 5H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,10 (t, $J = 8,0$ Hz, $J = 16,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 18: 4-(3-(5-(xyclopropan磺onyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol (MDI-218)



Con đường tổng hợp MDI-218:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-218-1: 6-brom-3-(5-(xyclopropan-sulfonyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (100 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, và 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, được cô đặc, được dừng phản ứng bằng natri bicacbonat, và được chiết hai lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan và được

cô đặc. Hợp chất thu được được hoà tan trong 5 ml DCM và Et₃N (0,08 ml, 0,59 mmol), và được làm mát về 0°C. Xyclopropylsulfonyl clorua (22,4 mg, 0,16 mmol) được bổ sung từ từ. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-218-1 với hiệu suất 36,0%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,75-4,74 (m, 2H), 4,66-4,65 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 4H), 2,50-2,44 (m, 1H), 1,33-1,31 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,96-0,91 (m, 4H), 0,00-0,05 (m, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-218-2: 3-(5-xyclopropansulfonyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-1H-indazol

Chất trung gian MDI-218-1 (36,0 mg, 0,05 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4, 4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (25,5 mg, 0,06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3,9 mg, 0,005 mmol) và kali phosphat (34,2 mg, 0,16 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (6 ml) và nước (1 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI- 218-2, hiệu suất 70,0%.

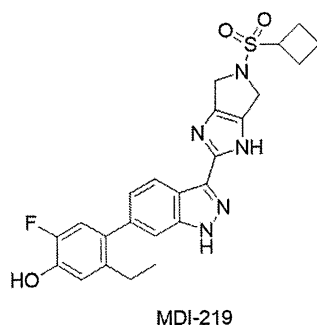
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,88 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,68- 3,57 (m, 4H), 2,56 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 1,12- 0,86 (m, 13H), -0,01-0,06 (m, 27H).

Tổng hợp hợp chất MDI-218: 4-(3-(5-(xyclopropansulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol

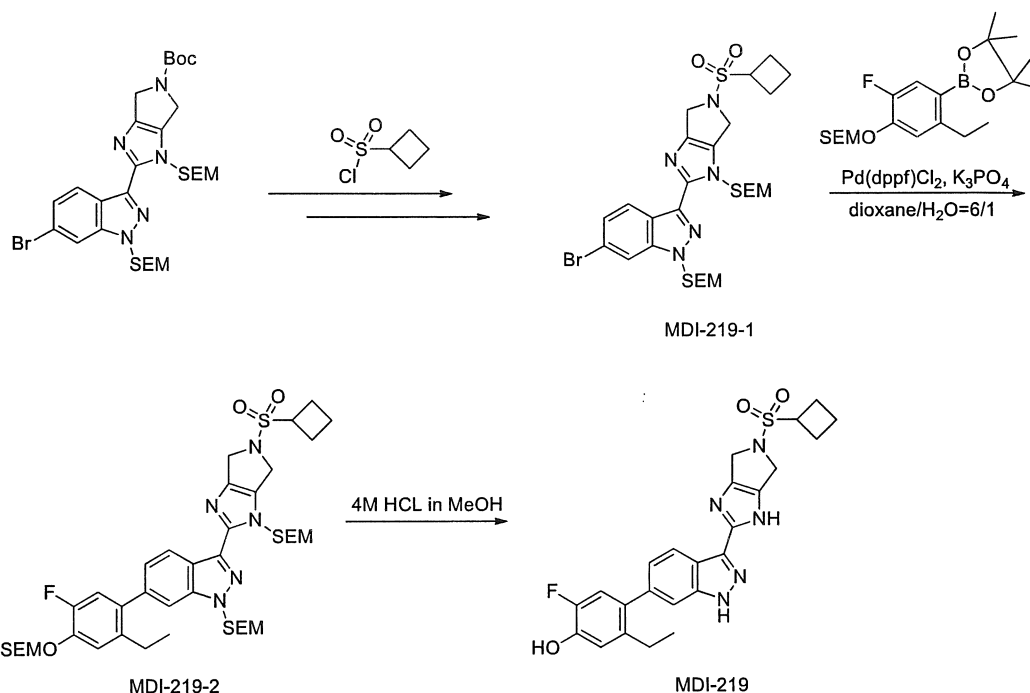
Chất trung gian MDI-218-2 (36,0 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, và pH được điều chỉnh bằng natri bicacbonat về 8-9, và hỗn hợp thu được được chiết 4 lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được kết hợp, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 16 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 81,4%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 20,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,65 (s, 4H), 2,76- 2,69 (m, 1H), 2,60- 2,51 (m, 2H), 1,20- 1,18 (m, 2H), 1,10- 1,06 (m, 5H).

Ví dụ 19: 4-(3-(5-(xyclobutylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol (MDI-219)



Con đường tổng hợp MDI-219:



Phương pháp tổng hợp

Tổng hợp chất trung gian MDI-219-1: 6-brom-3-(5-(xyclobutylsulfonyl)-1-(2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-(2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)- carboxylat (100 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, và 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, được cô đặc, và được dừng phản ứng bằng natri bicacbonat. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc. Hợp chất thu được được hoà tan trong 5 ml DCM và Et₃N (0,08 ml, 0,59 mmol), và được làm mát về 0°C. Xyclobutylsulfonyl clorua (24,6 mg, 0,16 mmol) được bổ sung từ từ. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-219-1 với hiệu suất 32,1%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,03- 3,95 (m, 1H), 3,65- 3,56 (m, 4H), 2,75- 2,64 (m, 2H), 2,37- 2,30 (m, 2H), 2,11- 2,04 (m, 2H), 0,95- 0,90 (m, 4H), 0,00-0,05 (m, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-219-2: 3-(5-(xyclobutylsulfonyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Chất trung gian MDI-219-1 (33,0 mg, 0,05 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (22,6 mg, 0,06 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,5 mg, 0,005 mmol), và kali phosphat (30,2 mg, 0,14 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (6 ml) và nước (1 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-219-2 với hiệu suất 73,5%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,3\text{Hz}$, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07- 7,02 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,74- 4,70 (m, 2H), 4,64- 4,60 (m, 2H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,91- 3,86 (m, 2H), 3,66- 3,58 (m, 4H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,58- 2,54 (m, 2H), 2,11- 2,02 (m, 4H), 1,10- 1,04 (m, 3H), 1,01- 0,96 (m, 6H), -0,02-0,05 (m, 27H).

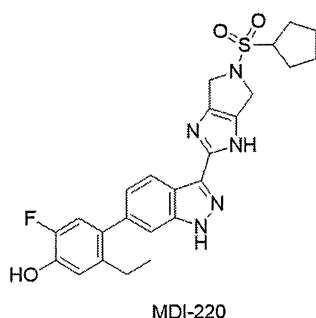
Tổng hợp hợp chất MDI-219: 4-(3-(5-(xyclobutylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol

Chất trung gian MDI-219-2 (31,0 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, và pH được điều chỉnh bằng natri bicacbonat về pH=8-9. Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan 4 lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được sấy khô bằng natri sulfat

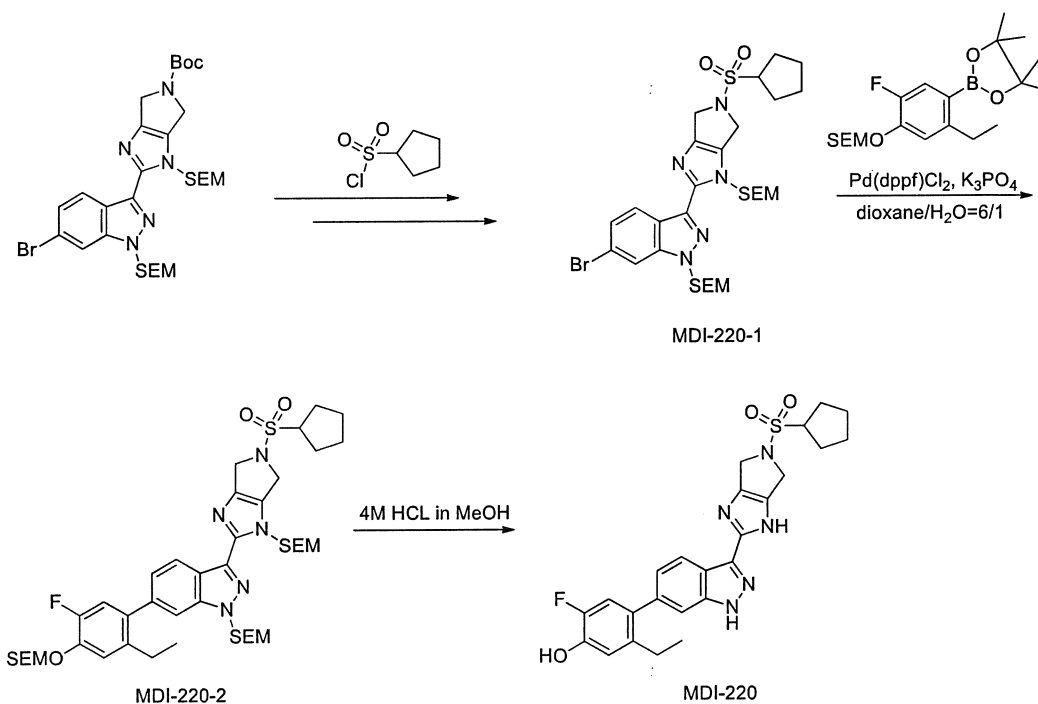
khan, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 12 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 65,7%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 20,0Hz, J = 12,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 4H), 4,26-4,18 (m, 1H), 2,68- 2,52 (m, 4H), 2,40- 2,31 (m, 2H), 2,13- 2,02 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 20: 4-(3-(5-(xyclopentylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol (MDI-220)



Con đường tổng hợp MDI-220:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-220-1: 6-brom-3-(5-(xyclopentylsulfonyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)- carboxylat (100 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, và 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, được cô đặc, và được dừng phản ứng bằng natri bicacbonat. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc. Hợp chất thu được được hoà tan trong 5 ml DCM và Et₃N (0,08 ml, 0,59 mmol), và được làm mát về 0°C. Xyclopentylsulfonyl clorua (26,8 mg, 0,16 mmol) được bổ sung từ từ và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. rồi tiếp đó nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-220-1 với hiệu suất 38,1%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,0Hz, J=1,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,78- 4,72 (m, 2H), 4,68- 4,62 (m, 2H), 4,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,63- 3,57(m, 4H), 2,14- 2,03 (m, 4H), 1,75- 1,56 (m, 4H), 0,96- 0,90 (m, 4H), -0,02-0,05 (m, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-220-2: 3-(5-(xyclopentylsulfonyl)-1- ((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-1H-indazol

Chất trung gian MDI-220-1 (40 mg, 0,06 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (27,3 mg, 0,07 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4,2 mg, 0,006 mmol) và kali phosphat (36,5 mg, 0,17 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (6 ml) và nước (1 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được

được chiết bằng etyl axetat hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-220-2 với hiệu suất 62,9%.

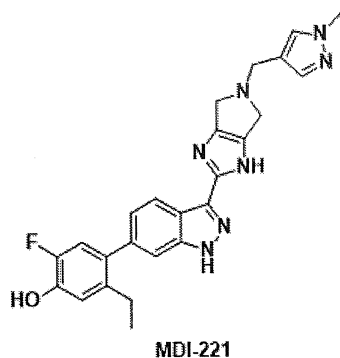
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,80- 4,75 (m, 2H), 4,70 -4,65 (m, 2H), 4,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,82- 3,80 (m, 2H), 3,73- 3,58 (m, 4H), 2,58- 2,53 (m, 2H), 2,18 – 2,05 (m, 4H), 1,79-1,58 (m, 4H), 1,11- 1,04 (m, 3H), 0,93- 0,90 (m, 6H), -0,02-0,06 (m, 27H).

Tổng hợp hợp chất MDI-220: 4-(3-(5-(xyclopentylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol

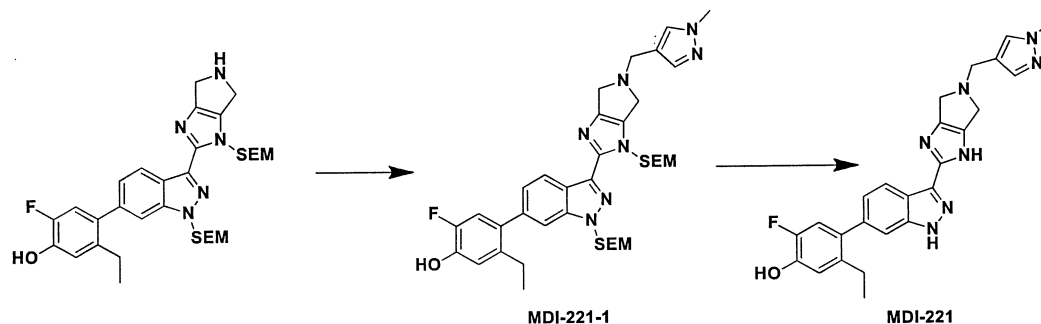
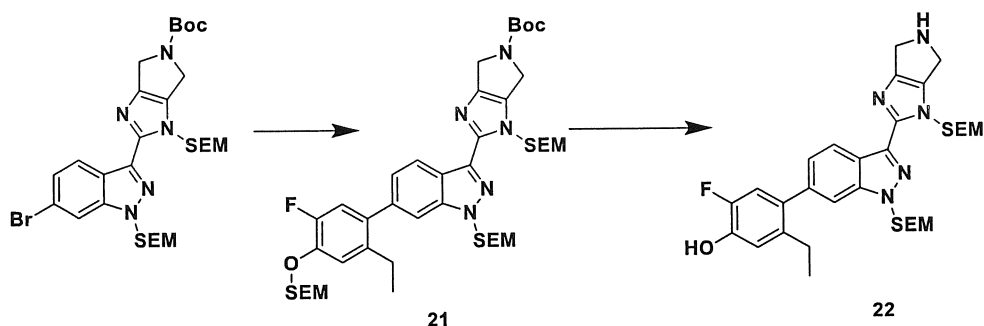
Chất trung gian MDI-220-2 (32,0 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, và pH được điều chỉnh bằng natri bicacbonat về 8-9. Hỗn hợp thu được được chiết 4 lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 10 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 55,8%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,27 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 20,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,65 (s, 4H), 3,91-3,83 (m, 1H), 2,58- 2,52 (m, 2H), 2,13 – 2,03 (m, 4H), 1,89- 1,78 (m, 2H), 1,75- 1,64 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 21: 5-etyl-2-flo-4-(3-(5-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl) -1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol (MDI-221)



Con đường tổng hợp MDI-221:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian 21: Tert-butyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methoxy)phenyl)-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (39,8 mg, 0,06 mmol), chất trung gian (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (27,1 mg, 0,07 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4,2 mg, 0,006 mmol) và kali phosphat (36,2 mg, 0,17 mmol) được hoà tan

trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 21 với hiệu suất 78%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,65-4,50 (m, 4H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 4H), 2,57-2,51 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,07-1,03 (m, 3H), 0,90-0,85 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), -0,07 (s, 18H).

Tổng hợp chất trung gian 22: 5-etyl-2-flo-4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol

Chất trung gian Tert-butyl 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (40 mg, 0,046 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian 22 với hiệu suất 43%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 20,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,26-4,16 (m, 4H), 3,64-3,55 (m, 4H), 2,53-2,47 (m, 2H), 1,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,92-0,86 (m, 4H), -0,07 (s, 9H), -0,08 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-221-1: 5-etyl-2-flo-4-(3-(5-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-6-yl)phenol

5-ethyl-2-flo-4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-((2-trimetylsilyl) etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol (40 mg, 0,064 mmol) và 1-metyl-1H-pyrazol-4-formaldehyt (8,5 mg, 0,077 mmol) được hoà tan trong 5 ml 1,2-dicloetan. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về 0°C và natri triaxetoxybohydrua (26,9 mg, 0,128 mmol) được bổ sung. Sau khi việc bổ sung hoàn tất, hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được cho phản ứng trong 1- 2h. Sau khi hoàn tất phản ứng, nước được bổ sung để dừng phản ứng, hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-221-1, hiệu suất 43,4%.

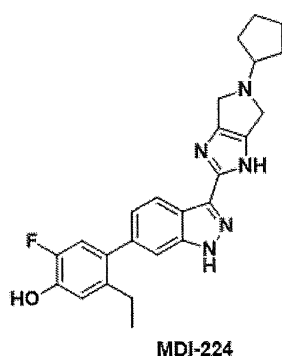
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 24,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 2H), 5,87 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,01-3,98(m, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,62-3,52(m, 4H), 2,51-2,45(m, 2H), 1,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,91-0,85 (m, 4H), -0,08 (s, 9H), -0,09 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-221: 5-ethyl-2-flo-4-(3-(5-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl) phenol

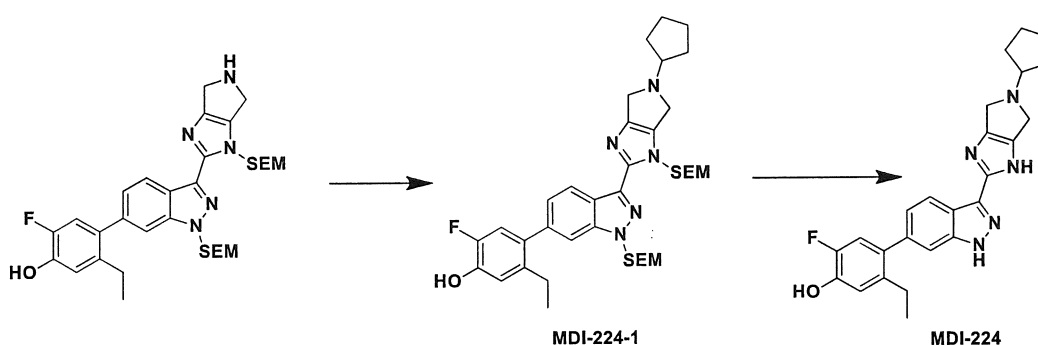
Chất trung gian MDI-221-1 (28 mg, 0,039 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, và 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 5,0 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 28%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 20,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,03-3,96 (m, 6H), 3,92 (s, 3H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 22: 4-(3-(5-xyclopentyl-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-ethyl-2-flophenol (MDI-224)



Con đường tổng hợp MDI-224:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-224-1: 4-(3-(5-(xyclopentyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol

5-etyl-2-flo-4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol (31,2 mg, 0,05 mmol) và xyclopentanon (5,1 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong 5 ml 1,2-dicloetan. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sản phẩm phản ứng được làm mát về 0 °C, và natri triaxetoxybohdyrua (21 mg, 0,1 mmol) được bổ sung. Sau khi việc bổ sung hoàn tất, hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được cho phản ứng trong 1-2h. Sau khi hoàn tất phản ứng, nước được bổ sung để dừng phản ứng, hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-221-1 với hiệu suất 56,8%.

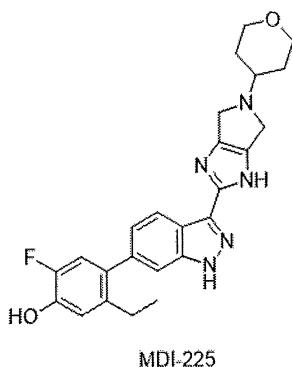
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,3\text{Hz}$, $J = 1,4\text{Hz}$, 1H), 6,93 (dd, $J = 24,0\text{Hz}$, $J = 12,0\text{Hz}$, 2H), 5,89 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,62-3,55(m, 4H), 3,22 -3,19(m, 1H), 2,50-2,45(m, 2H), 1,98-1,89(m, 2H), 1,84-1,75(m, 2H), 1,70-1,56(m, 4H), 1,01 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 3H), 0,91-0,86 (m, 4H), -0,08 (s, 9H), -0,09 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-224: 4-(3-(5-(xyclopentyl-1,4,5,6-tetrahydropyrolol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)-5-etyl-2-flophenol

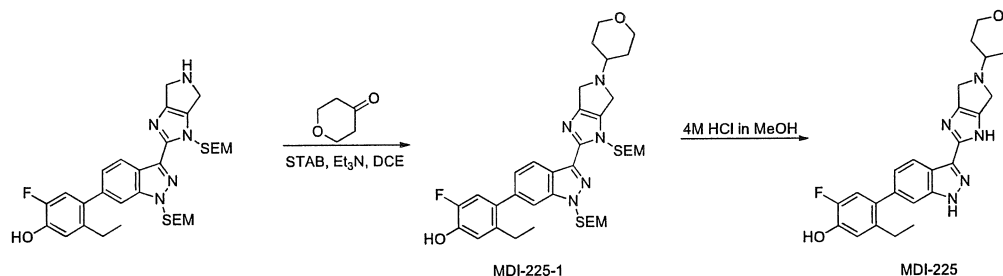
Chất trung gian MDI-224-1 (25 mg, 0,036 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong metanol và 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung, và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol, và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 7,0 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 45,1%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,26(d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,42(s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 6,93 (dd, $J = 20,0\text{Hz}$, $J = 12,0\text{ Hz}$, 2H), 4,05-3,94 (m, 4H), 3,27-3,25 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,08-2,01(m, 2H), 1,87-1,79(m, 2H), 1,73-1,56(m, 4H), 1,08 (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 3H).

Ví dụ 23: 5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrolol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol (MDI-225)



Con đường tổng hợp MDI-225:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-225-1: 5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-6-yl)phenol

5-etyl-2-flo-4-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-3-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol (60 mg, 0,096 mmol) được hoà tan trong 5 ml 1,2-dicloetan, và tetrahydropyron (14 mg, 0,14 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và natri triaxetyl bohryua (41 mg, 0,19 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng DCM, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-225-1 với hiệu suất 51,4%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 20,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,08 (s, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,66- 3,56 (m, 4H), 3,55 -3,47 (m, 2H), 2,95- 2,86 (m, 1H), 2,54- 2,46 (m, 2H), 1,99- 1,90 (m, 2H), 1,80- 1,71 (m, 2H), 1,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,95- 0,87 (m, 4H), -0,03-0,08 (m, 18H).

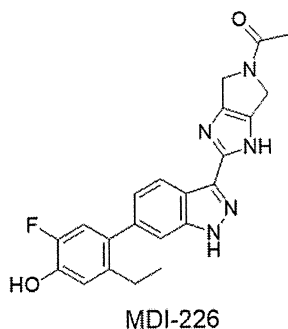
Tổng hợp hợp chất MDI-225: 5-etyl-2-flo-4-(3-(5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl)phenol

Chất trung gian MDI-225-1 (35,0 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, và pH được điều chỉnh bằng natri bicacbonat về 8-9. Hỗn hợp thu được được chiết 4 lần

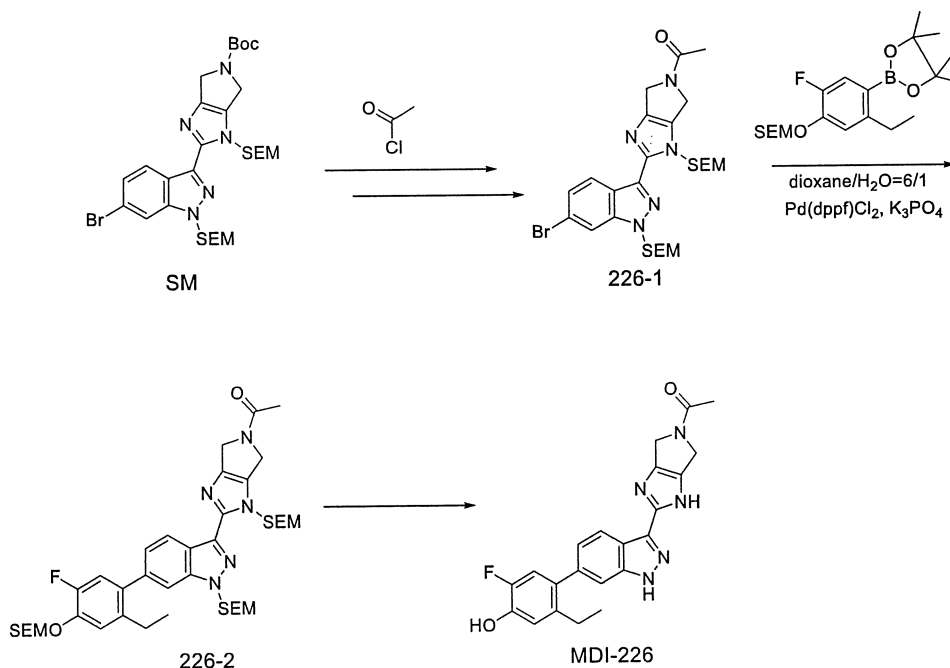
bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 12 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 64,1%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,26 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 20,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,07-3,99 (m, 6H), 3,52- 3,49 (m, 2H), 2,95- 2,90 (m, 1H), 2,58- 2,53 (m, 2H), 2,00- 1,97 (m, 2H), 1,69- 1,59 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 24: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H) - yl)etan-1-on (MDI-226)



Con đường tổng hợp MDI-226:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-226-1: 1-(2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)etan-1-on

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxylat (200 mg, 0,30 mmol) được hoà tan trong 10 ml diclometan, và 2 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, được cô đặc, và được dừng phản ứng bằng natri bicacbonat. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc. Hợp chất thu được được hoà tan trong 10 ml DCM, và Et₃N (0,16 ml, 1,18 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm mát về 0°C, và axetyl clorua (25,0 mg, 0,32 mmol) được bổ sung từ từ. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-226-1 với hiệu suất 54,8%.

¹H NMR (400 MHz, cloform-d) δ 8,36-8,29 (m, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 5,93-5,88 (m, 2H), 5,71 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,76-4,73 (m, 2H), 4,67-4,63 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 0,94-0,88 (m, 4H), -0,03-0,09 (m, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-226-2: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)etan-1-on

Chất trung gian MDI-226-1 (100 mg, 0,16 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4, 4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (78,3 mg, 0,20 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12,0 mg, 0,016 mmol) và kali phosphat (104,8 mg, 0,49 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (12 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước

muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI- 226-2 với hiệu suất 76,2%.

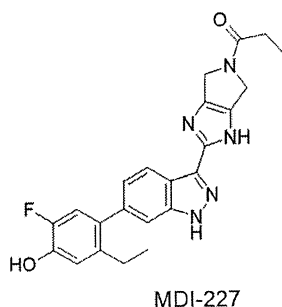
^1H NMR (400 MHz, cloform-d) δ 8,52-8,45 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 12 Hz, 1H) 6,00 – 5,95 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,80-4,77 (m, 2H), 4,71-4,69 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 4H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,22 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,10-1,06 (m, 3H), 1,03- 0,91 (m, 6H), -0,02-0,06 (m, 27H).

Tổng hợp hợp chất MDI-226: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)etan-1-on

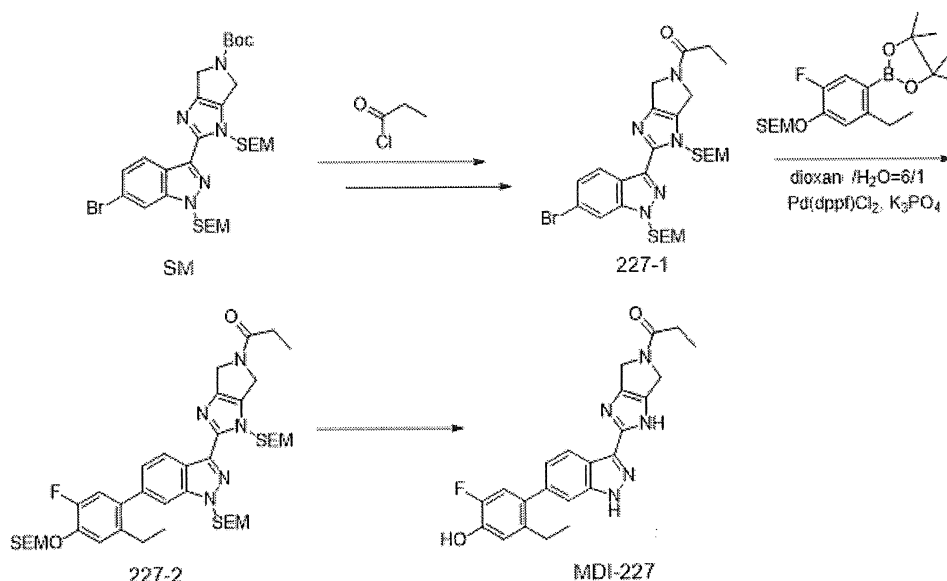
Chất trung gian MDI-226-2 (100 mg, 0,13 mmol) được hoà tan trong metanol (5 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2,5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, và pH được điều chỉnh về 8-9 bằng dung dịch amoniac. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 5 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 9,8%.

^1H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 22, 10 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 25: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)propan-1-on (MDI-227)



Con đường tổng hợp MDI-227:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-227-1: 1-(2-(6-brom-1 -((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1 -((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)propan-1-on

Tert-butyl 2-(6-brom-1 -((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1 -((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxylat (200 mg, 0,30 mmol) được hoà tan trong 10 ml diclometan, và 2 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, được cô đặc, và được dừng phản ứng bằng natri bicacbonat. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc. Hợp chất thu được được hoà tan trong 10 ml DCM và Et₃N (0,16 ml, 1,18 mmol), và được làm mát về 0°C. Propionyl clorua (29 mg, 0,32 mmol) được bổ sung từ từ. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-227-1 với hiệu suất 53,5%.

¹H NMR (400 MHz, cloform-d) δ 8,39-8,32 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 2H), 5,71 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,76-4,70 (m, 2H), 4,65-4,63 (m, 2H),

3,61-3,55 (m, 4H), 2,46-2,40 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 3H), 0,93-0,89 (m, 4H), -0,05-0,08(m, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-227-2: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4 -((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrololo[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)propan-1-on

Chất trung gian MDI-227-1 (100 mg, 0,16 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4, 4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (76,5 mg, 0,19 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11,8 mg, 0,016 mmol) và kali phosphat (102,4 mg, 0,48 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (12 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI- 227-2 với hiệu suất 76,7%.

¹H NMR (400 MHz, cloform-d) δ 8,52-8,45 (m, 1H), 7,48 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 12 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,69- 4,68 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 4H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 5H)), 1,10-1,05 (m, 3H), 0,96-0,91 (m, 4H), -0,02-0,05 (m, 27H).

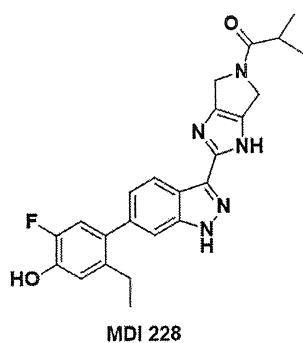
Tổng hợp hợp chất MDI-227: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrololo[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl) propan -1-on

Chất trung gian MDI-227-2 (100 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong metanol (5 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2,5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol và pH được điều chỉnh về 8-9 bằng dung dịch amoniac. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 18 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 34,8%.

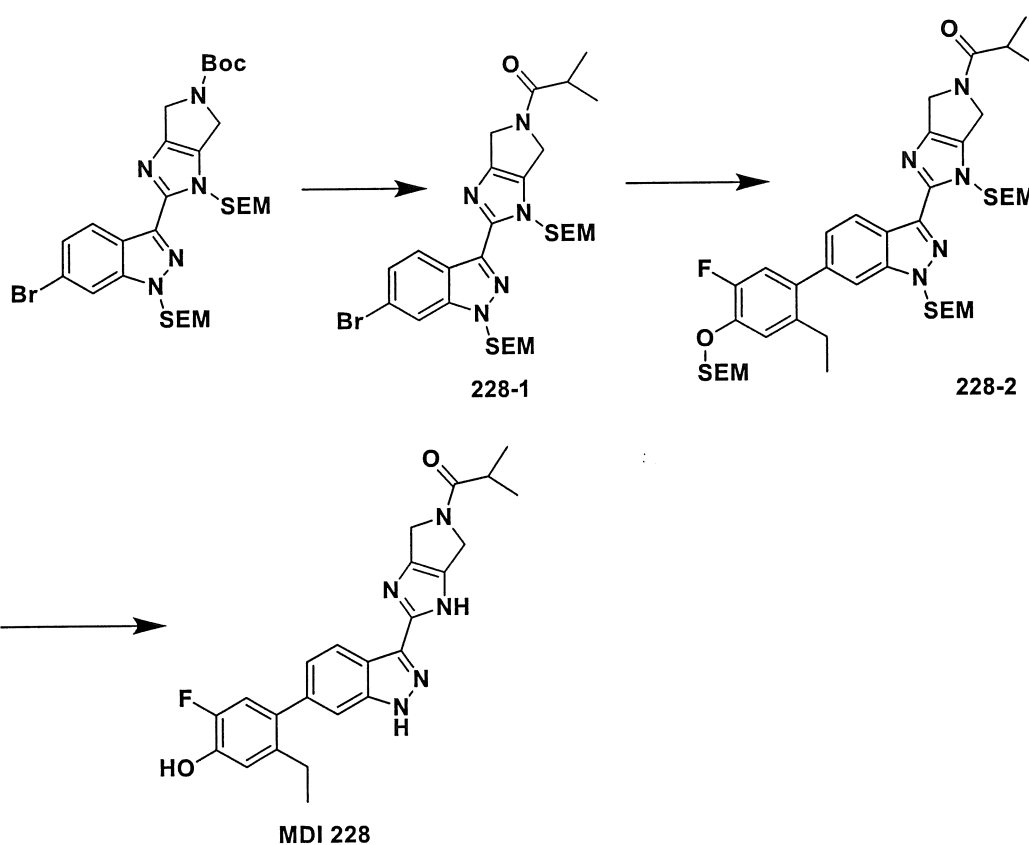
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,29 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,92 (d, J =

12 Hz, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H), 4,50-4,42 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 2H), 1,08-1,01 (m, 6H).

Ví dụ 26: 1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-2-methylpropan-1-on (MDI-228)



Con đường tổng hợp MDI-228:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-228-1: 1-(2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-2-metylpropan-1-on)

Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml DCM, rồi tiếp đó trietylamin (24,3 mg, 0,24 mmol) được bổ sung. Nhiệt độ được hạ xuống 0°C, và isobutyryl clorua (19,2 mg, 0,18 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Sau khi việc bổ sung nhỏ giọt hoàn tất, hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được cho phản ứng trong 1-2h. Nước được bổ sung để dừng phản ứng. Dịch lỏng được tách ra, và pha hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat và được cô đặc bằng sắc ký cột để thu được hợp chất MDI-228-1 với hiệu suất 58,7%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39-8,32 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 5,92-5,89 (m, 2H), 5,71-5,69 (m, 2H), 4,83-4,64 (m, 4H), 3,63-3,55 (m, 4H), 2,81-2,70 (m, 1H), 1,22 (d, J = 8Hz, 6H), 0,98-0,86 (m, 4H), -0,05-0,08 (m, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-228-2: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-2-metylpropan-1-on)

Chất trung gian MDI-228-1 (50,65 mg, 0,08 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (34,8 mg, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5,9 mg, 0,008 mmol) và kali phosphat (50,9 mg, 0,24 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C, được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước

muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-228- 2 với hiệu suất 77,5%.

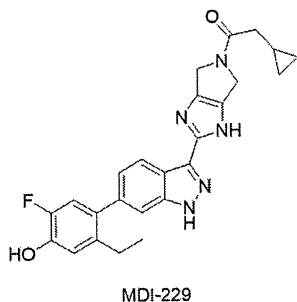
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49-8,42 (m, 1H), 7,46-7,45 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,02 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 5,97-5,92 (m, 2H), 5,76(s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,83-4,67 (m, 4H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,64 -3,56 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 8\text{Hz}$, 6H), 1,08-0,99 (m, 5H), 0,93-0,88 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), - 0,06-0,07(m, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-228: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-2-metylpropan-1-on

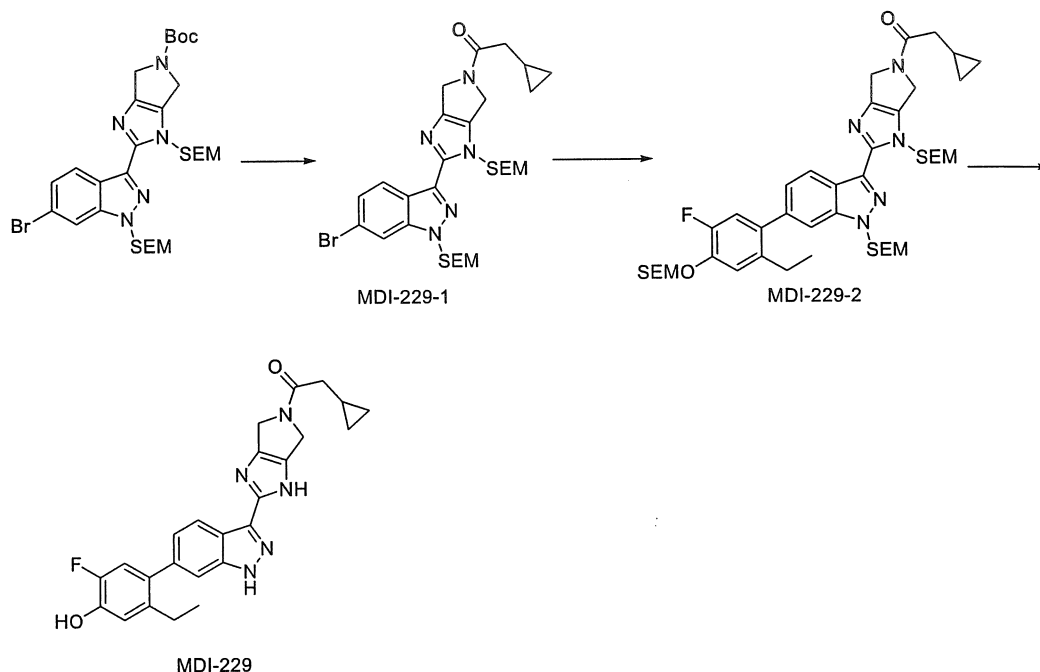
Chất trung gian MDI-228-2 (50 mg, 0,061 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (2 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, 2 ml dung dịch amoniac đậm đặc được bổ sung, và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 15 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 57,0%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,26 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6,93 (dd, $J = 20, 12\text{ Hz}$, 2H), 4,83-4,59 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 6H), 1,08 (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 3H).

Ví dụ 27: 2-xyclopropyl-1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)etan-1-on (MDI-229)



Con đường tổng hợp MDI-229:



Phương pháp tổng hợp

Tổng hợp chất trung gian MDI-229-1: 1-(2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6—dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-2-xyclopropyletan-1-on

Axit 2-xyclopropylaxetic (14,5 mg, 0,14 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (46,6 mg, 0,36 mmol) được hoà tan trong DMF, và HATU (54,9 mg, 0,14 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất trung gian tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (80,0 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong DMF, rồi tiếp đó được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng trước đó. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-229-1 với hiệu suất 57,8%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 20,0$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,78-4,66 (m, 4H), 3,63-3,58 (m, 4H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 0,96-0,91 (m, 4H), 0,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,27 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 0,02 (s, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-229-2: 2-xyclopropyl-1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)etan-1-on

Chất trung gian MDI-229-1 (45,0 mg, 0,07 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4, 4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (33,1 mg, 0,08 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,1 mg, 0,007 mmol) và kali phosphat (44,3 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (20 ml) và nước (4 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C , được cho phản ứng qua đêm, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-229-1 với hiệu suất 55,0%.

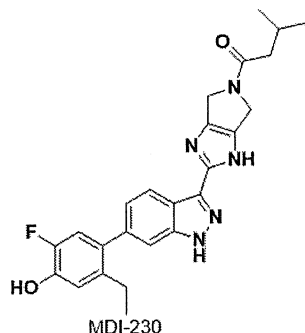
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,79-4,66 (m, 4H), 3,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,66-3,58 (m, 4H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 2H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,96-0,91 (m, 6H), 0,66-0,63 (m, 2H), 0,28-0,26 (m, 2H), 0,06-0,05 (m, 27H).

Tổng hợp hợp chất MDI-229: 2-xyclopropyl-1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)etan-1-on

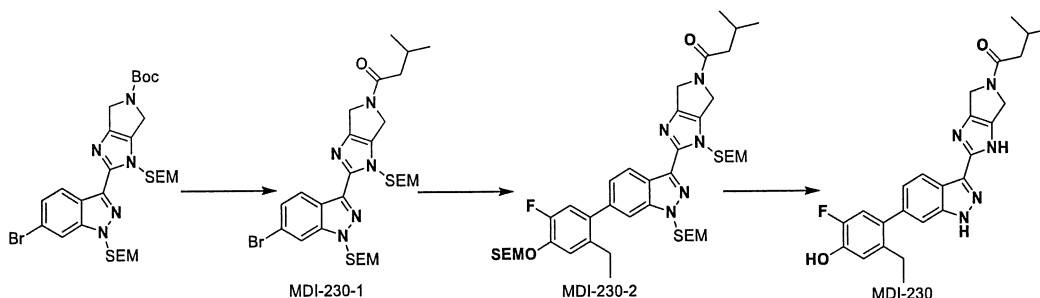
Chất trung gian MDI-229-4 được hoà tan trong 4 ml metanol và 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 1 ml metanol và 2 ml dung dịch amoniac được bổ sung để trung hoà, và hỗn hợp thu được được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp 2 lần, qua đó thu được 3,8 mg sản phẩm với hiệu suất 12,2%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 4,73-4,61 (m, 4H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,17 (m, 1H), 1,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,64-0,59 (m, 2H), 0,30-0,26 (m, 2H).

Ví dụ 28: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-3-metylbutan-1-on (MDI-230)



Con đường tổng hợp MDI-230:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-230-1: 1-(2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-3-metylbutan-1-on

Tert-butyl 2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (100 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, và 1 ml axit trifloaxetic được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong diclometan và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml diclometan và trietylamin (0,08 ml,

0,59 mmol) và được làm mát về 0 °C. 3-methylbutyryl clorua (36,6 mg, 0,30 mmol) được bổ sung từ từ. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 64 mg chất trung gian MDI-230-1, với hiệu suất 65,8%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 – 8,35 (m, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 5,96 – 5,91 (m, 2H), 5,74-5,73 (m, 2H), 4,78 – 4,69 (m, 4H), 3,67 – 3,58 (m, 4H), 2,31 – 2,22 (m, 3H), 1,08 – 1,05 (m, 6H), 0,97 – 0,90 (m, 4H), -0,02 -0,05 (m, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-230-2: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-3-metylbutan-1-on

Chất trung gian MDI-230-1 (98 mg, 0,15 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (64 mg, 0,10 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,01 mmol) và kali phosphat (70 mg, 0,30 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (20 ml) và nước (4 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C, được cho phản ứng trong 16 h, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 50 mg chất trung gian MDI-230-2 với hiệu suất 59,7%.

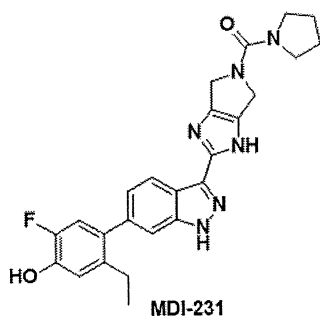
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 – 8,45 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,78-4,72 (m, 4H), 3,91 – 3,86 (m, 2H), 3,66 – 3,59 (m, 4H), 2,60 – 2,56 (m, 2H), 2,32 – 2,30 (m, 3H), 1,11 – 1,01 (m, 6H), 0,99 – 0,89 (m, 7H), 0,03 (s, 9H), -0,03 -0,05 (m, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-230: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)-3-metylbutan-1-on

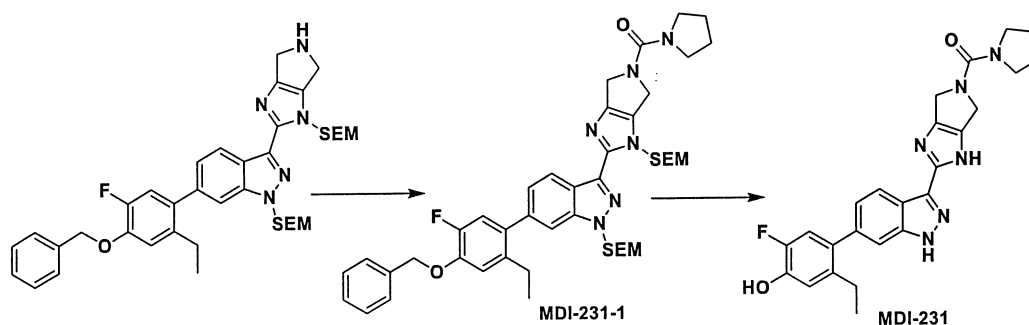
Chất trung gian MDI-230-2 (50 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (3 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C và được cho phản ứng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô (để loại bỏ axit clohydric), công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, rồi 1 ml nước amoniac được bổ sung. Rồi hỗn hợp được cô đặc và được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 15 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 55,9%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,29 – 8,26 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,89 (m, 2H), 4,75 – 4,70 (m, 4H), 2,56 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 1,10 – 1,05 (m, 9H).

Ví dụ 29: (2-(6-(2-etyl-5-flu-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H) - yl)(pyrolidin-1-yl)keton (MDI-231)



Con đường tổng hợp MDI-231:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-231-1: (2-(6-(4-(benzyloxy)-2-ethyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl) (pyrolidin-1-yl)keton

Triphosgen (64,4 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong 15 ml diclometan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-ethyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-((2-(Trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (150 mg, 0,21 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, sau đó bổ sung triethylamin (63,6 mg, 0,63 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút và pyrolidin (29,8 mg, 0,42 mmol) trong diclometan được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và nước được bổ sung. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 140 mg chất trung gian MDI-231-1 với hiệu suất 82,4%.

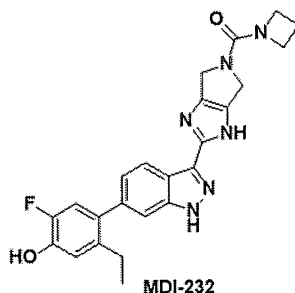
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53-7,38 (m, 6H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,66-3,59 (m, 4H), 3,53-3,51 (m, 4H), 2,56-2,52 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 4H), 1,03 (t, J = 8 Hz, 3H), 0,93 -0,87 (m, 4H), -0,05-0,09 (m, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-231: (2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H) - yl)(pyrolidin-1-yl)keton

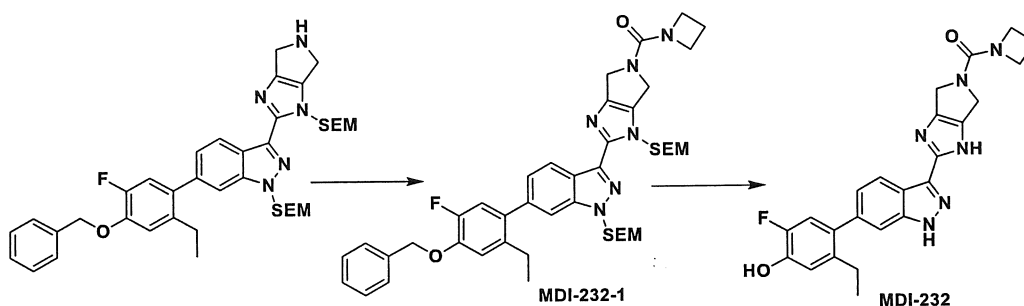
Chất trung gian MDI-231-1 (140 mg, 0,173 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), rồi 15 mg Pd/C được bổ sung và axit clohydric đậm đặc (3 ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, được lọc, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, và 1 ml amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 21 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 26,3%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 12,69 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,57-4,56 (m, 2H), 4,49-4,48 (m, 2H), 3,32-3,31 (m, 4H), 2,48-2,44 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 4H), 1,02 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ví dụ 30: Azetidin-1-yl(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)keton (MDI-232)



Con đường tổng hợp MDI-232:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-232-1: Azetidin-1-yl(2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)keton

Triphosgen (49,1 mg, 0,165 mmol) được hoà tan trong 15 ml tetrahydrofuran, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (118 mg, 0,165 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C rồi tiếp đó triethylamin (50,0 mg, 0,495 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và azetidin (18,8 mg, 0,330 mmol) trong tetrahydrofuran được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô

đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 105 mg chất trung gian MDI-232-1, với hiệu suất 79,8%.

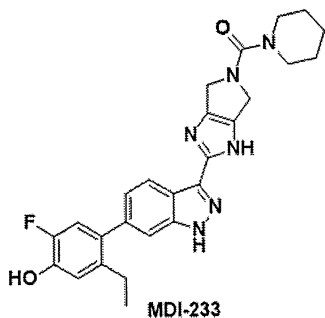
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,40 (m, 4H), 7,30 – 7,28 (m, 1H), 7,11 – 7,01 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,78–4,61 (m, 4H), 4,22 – 4,19 (m, 4H), 3,70–3,56 (m, 4H), 2,62 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,41–2,36 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,99 – 0,94 (m, 4H), 0,07 (d, $J = 2,7$ Hz, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-232: Azetidin-1-yl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)keton

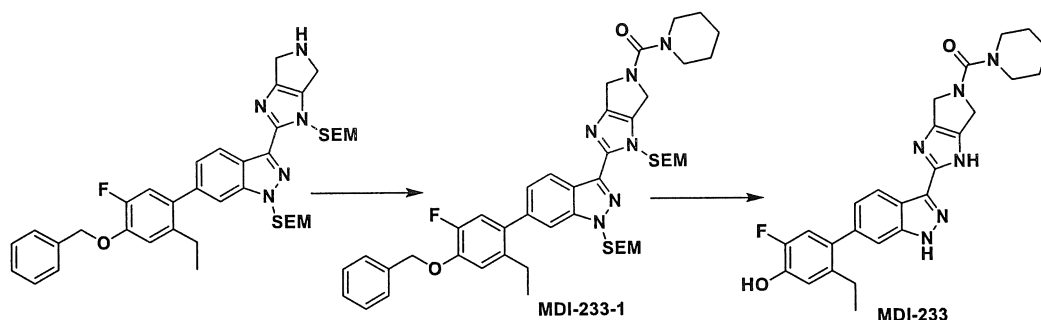
Chất trung gian MDI-232-1 (105 mg, 0,132 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), rồi 11 mg Pd/C được bổ sung và axit clohydric đậm đặc (3 ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, được lọc, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, và 1 ml amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 25 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 42,6%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8,29 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,62 – 4,53 (m, 4H), 3,69 – 3,66 (m, 2H), 3,43 – 3,40 (m, 2H), 2,54 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,09 – 2,02 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 31: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(piperidin-1-yl)keton (MDI-233)



Con đường tổng hợp MDI-233:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-233-1: (2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(piperidin-1-yl)keton

Triphosgen (54,1 mg, 0,182 mmol) được hoà tan trong 5 ml tetrahydrofuran, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (130 mg, 0,182 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, sau đó bổ sung triethylamin (55,2 mg, 0,550 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và piperidin hydroclorua (44,4 mg, 0,364 mmol) trong tetrahydrofuran được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 105 mg chất trung gian MDI-233-1, với hiệu suất 66,6%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,50 – 7,48 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 4H), 7,23 – 7,20 (m, 1H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,69 (d, $J = 54,8$ Hz, 4H), 3,64 – 3,56 (m, 4H), 3,31 (s, 4H), 2,54 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,93 – 0,86 (m, 4H), -0,07 (d, $J = 2,7$ Hz, 18H).

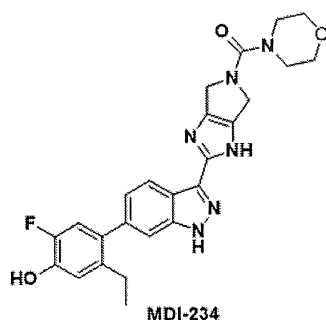
Tổng hợp hợp chất MDI-233: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(piperidin-1-yl)keton

Chất trung gian MDI-233-1 (100 mg, 0,121 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), rồi 10 mg Pd/C được bổ sung và axit clohydric đậm đặc (3 ml) được bổ sung nhỏ

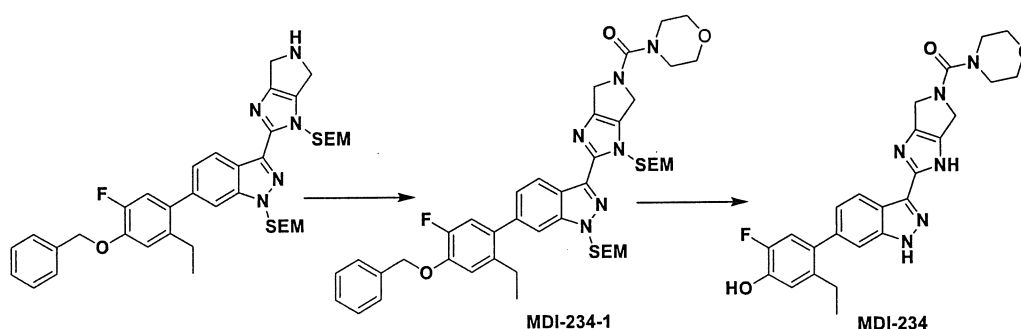
giọt. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, được lọc, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, và 1 ml amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 33 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 57,3%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 – 7,14 (m, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 4,83 – 4,65 (m, 4H), 3,35 – 3,33 (m, 4H), 2,54 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,67 – 1,65 (m, 6H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 32: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(morpholino)keton (MDI-234)



Con đường tổng hợp MDI-234:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-234-1: (2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(morpholino)keton

Triphosgen (54,1 mg, 0,182 mmol) được hoà tan trong 5 ml tetrahydrofuran, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-ethyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (130 mg, 0,182 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, sau đó bổ sung triethylamin (55,1 mg, 0,546 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và morpholin (31,7 mg, 0,364 mmol) trong tetrahydrofuran được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 120 mg chất trung gian MDI-234-1, với hiệu suất 79,7%.

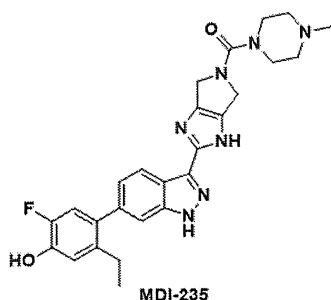
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 4H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,68 (d, $J = 54,8$ Hz, 4H), 3,80 – 3,78 (m, 3H), 3,67 – 3,59 (m, 4H), 3,43 – 3,40 (m, 3H), 3,27 – 3,21 (m, 6H), 2,54 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,96 – 0,89 (m, 4H), -0,04 (d, $J = 2,7$ Hz, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-234: (2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(morpholino)keton

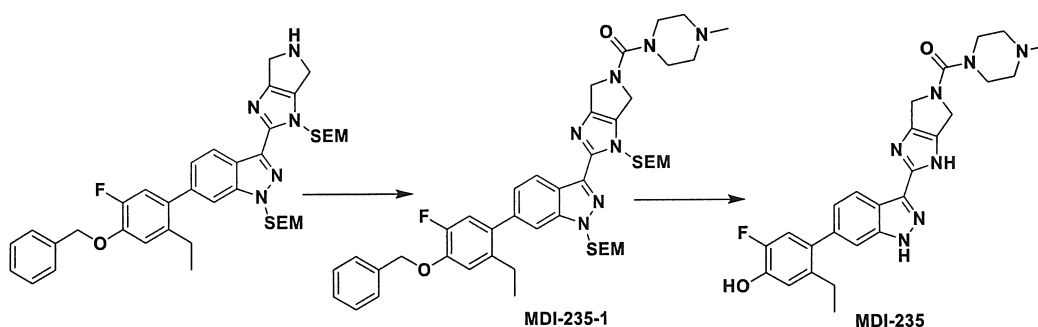
Chất trung gian MDI-234-1 (120 mg, 0,145 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), rồi 12 mg Pd/C được bổ sung và axit clohydric đậm đặc (3 ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, được lọc, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, và 1 ml amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 42 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 60,9%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,71 – 4,66 (m, 4H), 3,78 – 3,75 (m, 4H), 3,41-3,39 (m, 4H), 2,54 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 33: (2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)keton (MDI-235)



Con đường tổng hợp MDI-235:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-235-1: (2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)keton

Triphosgen (8,3 mg, 0,028 mmol) được hoà tan trong 5 ml tetrahydrofuran, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (20 mg, 0,028 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, sau đó bổ sung trietylamin (8,5 mg, 0,084 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và 1-metylpiperazin (5,60 mg, 0,056 mmol) trong tetrahydrofuran được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 20 mg chất trung gian MDI-235-1, với hiệu suất 85,1%.

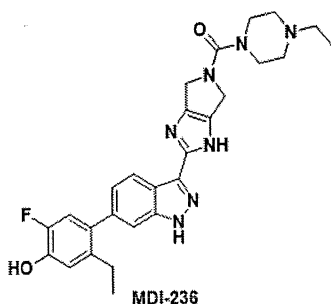
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,50 – 7,48 (m, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 4H), 7,23 – 7,21 (m, 1H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,70 (d, $J = 54,8$ Hz, 4H), 3,64 – 3,56 (m, 4H), 3,43 – 3,41 (m, 4H), 2,56 – 2,49 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 1,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,93 – 0,86 (m, 4H), -0,07 (d, $J = 2,7$ Hz, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-235: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)keton

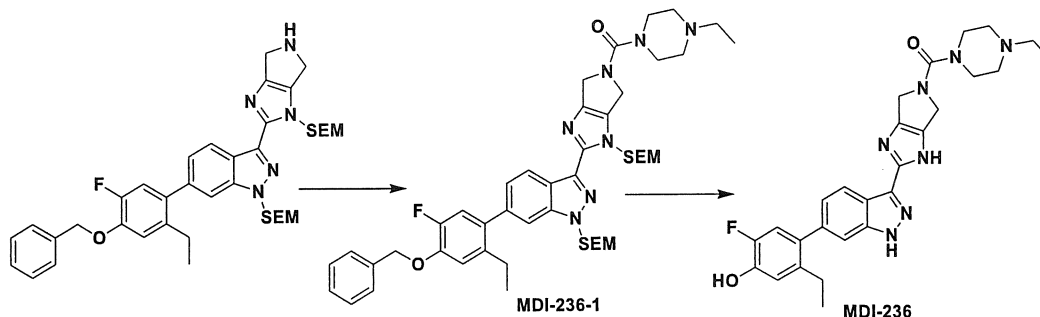
Chất trung gian MDI-235-1 (20 mg, 0,024 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), rồi 5 mg Pd/C được bổ sung và axit clohydric đậm đặc (3 ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, được lọc, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, và 1 ml amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 3 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 14,8%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 – 7,14 (m, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 4,83 – 4,66 (m, 4H), 3,44 – 3,41 (m, 4H), 2,56 – 2,51 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 34: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H) - yl)(4-etyl piperazin-1-yl)keton (MDI-236)



Con đường tổng hợp MDI-236:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-236-1: (2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-etyl piperazin-1-yl)keton

Triphosgen (54,07 mg, 0,182 mmol) được hoà tan trong 15 ml diclometan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (20 mg, 0,028 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, sau đó bổ sung triethylamin (55,2 mg, 0,55 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và 1-etyl piperazin (41,5 mg, 0,364 mmol) trong diclometan được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 100 mg chất trung gian MDI-236-1, với hiệu suất 64,3%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 5H), 7,22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,63-3,61 (m, 4H), 3,43 - 3,42 (m, 4H), 2,53 - 2,46 (m, 8H), 1,03 (t, $J = 6$ Hz, 3H), 0,93 - 0,86 (m, 7H), -0,06 - -0,08 (m, 18H).

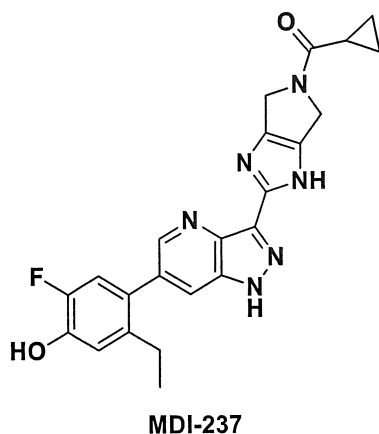
Tổng hợp hợp chất MDI-236: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-etyl piperazin-1-yl)keton

Chất trung gian MDI-236-1 (100 mg, 0,117 mmol) được hoà tan trong metanol (10 ml), rồi 10 mg Pd/C được bổ sung và axit clohydric đậm đặc (5 ml) được bổ sung nhỏ

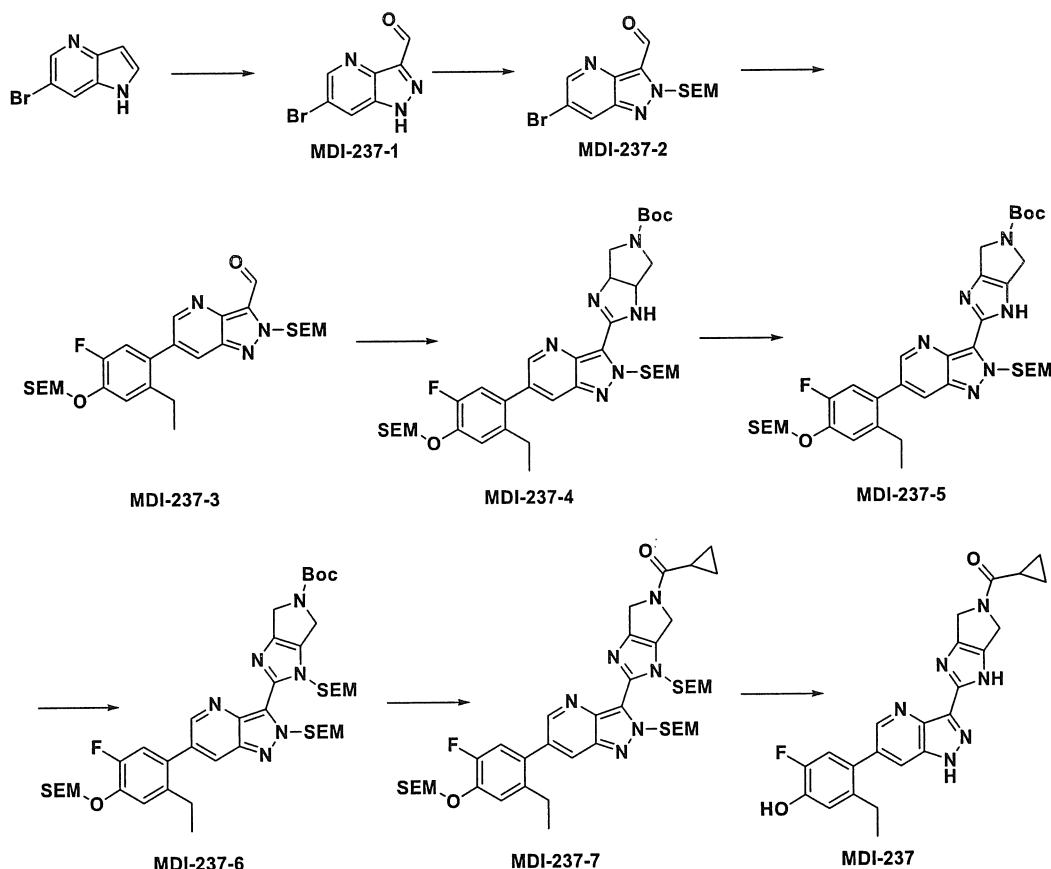
giọt. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, được lọc, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, và 1 ml amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 21 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 35,6%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 4H), 3,48 - 3,44 (m, 4H), 2,61 - 2,48 (m, 8H), 1,17 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 8 Hz, 3H).

Ví dụ 35: Xyclopropyl (2-(6-(2-etyl-5-flu-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton (MDI-237)



Con đường tổng hợp MDI-237:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-237-1: 6-brom-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-formaldehyt

Natri nitrit (2,81 g, 40,72 mmol) được hoà tan trong 12 ml DMF và 16 ml nước, và được làm mát về 0°C. Trong điều kiện bảo vệ bởi nitơ, HCl 2 N (17,7 ml, 35,4 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ, và sau khi được bổ sung hoàn tất, phản ứng được tiếp tục trong 10 phút. Ở 0°C, 6-brom-4-azaindol (1,0 g, 5,08 mmol) trong DMF (8 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch phản ứng. Sau khi việc bổ sung hoàn tất, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi phản ứng hoàn tất, 50 ml nước được bổ sung sản phẩm phản ứng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, và được lọc bằng cách hút chân không để thu được 580 mg chất trung gian MDI-237-1 với hiệu suất 50,5%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14,52 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

178

Tổng hợp chất trung gian MDI-237-4: tert-butyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)phenyl)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-3a,4,6,6a-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-237-3 (170 mg, 0,31 mmol) và tert-butyl 3,4-diaminpyrolin-1-carboxylat (69,0 mg, 0,34 mmol) được hoà tan trong 10 ml tert-butanol, rồi I₂ (98,8 mg, 0,39 mmol) và K₂CO₃ (129 mg, 0,93 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 70°C và được cho phản ứng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, dung dịch natri thiosulfat được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 150 mg chất trung gian MDI-237-4 với hiệu suất 66,2%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,60-6,20 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,00-4,87 (m, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,79-3,64 (m, 6H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,09 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,02-0,96 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), -0,03 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-237-5: Tert-butyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)phenyl)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-237-4 (100 mg, 0,14 mmol) và axit 2-iodoyl benzoic (77,0 mg, 0,28 mmol) được hoà tan trong 10 ml DMSO, được làm nóng đến 45 °C và được cho phản ứng trong 5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch natri thiosulfat. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 75,0 mg chất trung gian MDI-237-5, với hiệu suất 75,2%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,66-4,51 (m, 4H), 3,88-3,79 (m, 4H), 2,60-2,54 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,11 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,03-0,98 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-237-6: tert-butyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)phenyl)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-237-5 (20,0 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong 10 ml THF, nhiệt độ được hạ xuống 0 °C, rồi tiếp đó NaH (60%) (1,2 mg, 0,03 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ. SEMCl (5,1 mg, 0,03 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, rồi được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 15,0 mg chất trung gian MDI-237-6 với hiệu suất 63,5%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 5,57 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,66-4,50 (m, 4H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,11 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,03 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), -0,06 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-237-7: xyclopropyl (2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)phenyl)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton

Chất trung gian MDI-237-6 (30,0 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong 10 ml DCM, rồi kèm bromua (31,6 mg, 0,14 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng DCM, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch amoniac, rồi được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Sản phẩm thô được hoà tan trong 10 ml DCM, rồi DIPEA (5,4 mg, 0,04 mmol) được bổ sung rồi tiếp đó hỗn hợp được làm mát về 0°C. Rồi, xyclopropylformyl clorua (4,4 mg, 0,04 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Sau khi việc bổ sung hoàn tất, nhiệt độ được nâng lên nhiệt độ phòng để phản ứng. Sau khi phản ứng hoàn tất, nước được bổ sung để dừng phản

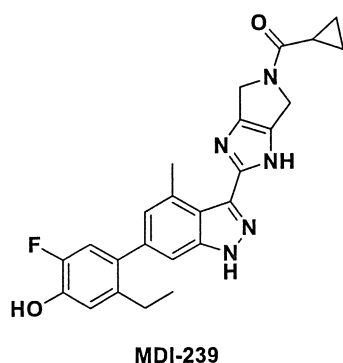
ứng, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng DCM, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được 23,0 mg MDI-237-7 thô, sẽ được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. Hiệu suất thô là 79,6%.

Tổng hợp hợp chất MDI-237: xyclopropyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton

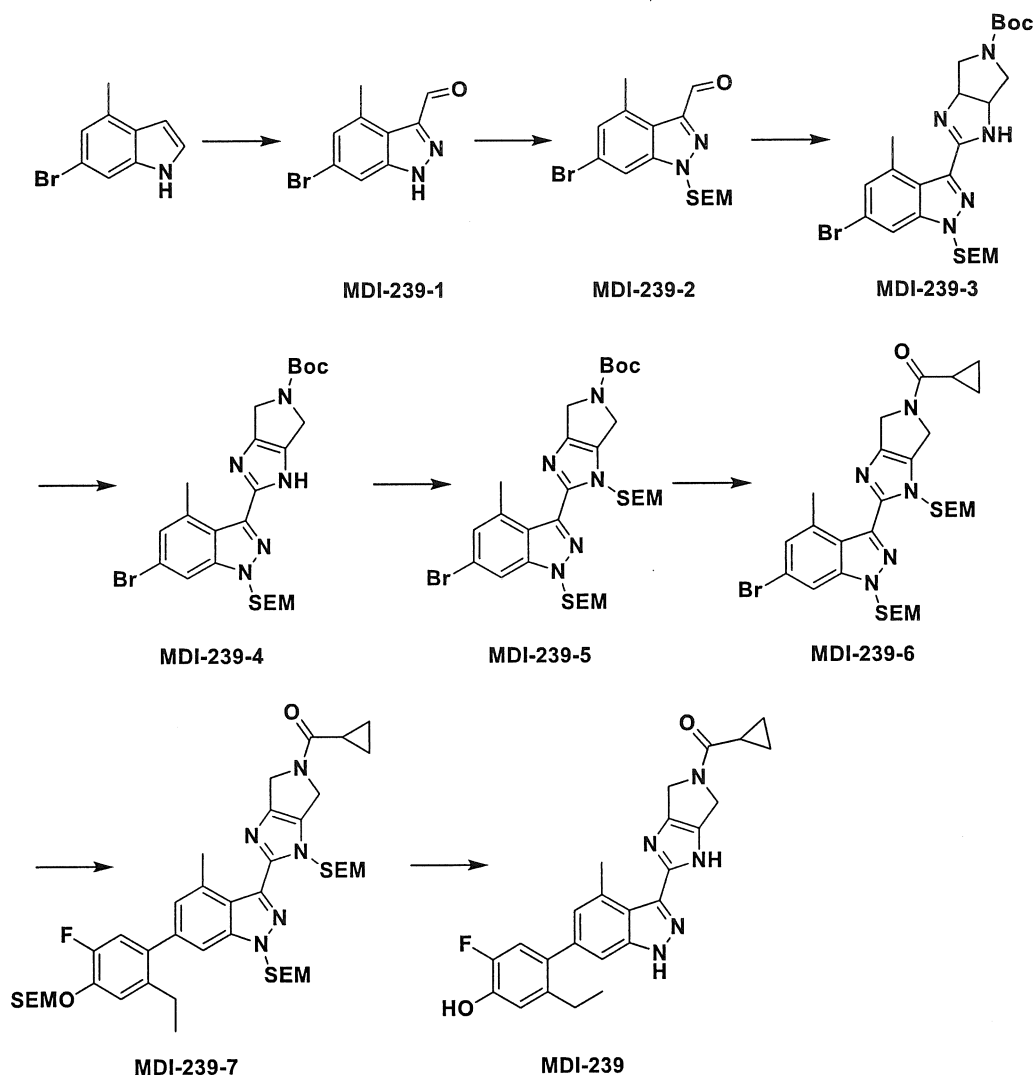
Chất trung gian MDI-237-7 (23,0 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong 4 ml MeOH, rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Sau khi bổ sung, nhiệt độ được nâng lên 50°C để phản ứng. Sau 6 giờ phản ứng, nhiệt độ được hạ xuống nhiệt độ phòng, và dung môi phản ứng được làm bay hơi bằng cách cô đặc dưới áp suất thấp. Sau đó, 4 ml metanol và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Sau khi cô đặc, cặn được đưa vào sắc ký lớp mỏng để thu được 3,2 mg chất rắn màu trắng MDI-237 với hiệu suất 26,5%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 12,60-12,48 (m, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,91-4,41 (m, 4H), 2,51-2,47 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,87-0,80 (m, 4H). LC-MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ giá trị được tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_2$: 433,2; giá trị đo được: 433,2.

Ví dụ 36: xyclopropyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton(MDI-239)



Con đường tổng hợp MDI-239:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-239-1: 6-brom-4-metyl-1H-indazol-3-formaldehyt

Natri nitrit (1,05 g, 15,2 mmol) được hoà tan trong 5 ml DMF và 5 ml nước, và được làm mát về 0°C. Trong điều kiện bảo vệ bởi nitơ, HCl 3N (4,5 ml, 13,3 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ, và phản ứng hoàn tất trong 10 phút. Ở 0°C, 6-brom-4-metyl-1H-indol (400 mg, 1,90 mmol) trong DMF (20 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch phản ứng. Sau khi việc bổ sung nhỏ giọt hoàn tất, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat 3 lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa 3 lần bằng nước, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 388 mg chất trung gian MDI-239-1 với hiệu suất 84,3%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,61 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,58(d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,90 (s, 3H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-239-2: 6-brom-4-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-formaldehyt

Chất trung gian MDI-239-1 (388 mg, 1,62 mmol) được hoà tan trong 25 ml tetrahydrofuran khan, và được làm mát về 0°C . Natri hydrua (60%) (117 mg, 4,86 mmol) được bổ sung từ từ, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (540 mg, 3,24 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ, và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 371 mg chất trung gian MDI-239-2 với hiệu suất 61,9%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,20 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,61-3,57 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 0,96-0,89 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-239-3: tert-butyl 2-(6-brom-4-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-3a,4,6,6a-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-239-2 (371 mg, 1,00 mmol) và tert-butyl 3,4-diaminpyrolin-1-carboxylat (242 mg, 1,20 mmol) được hoà tan trong 10 ml tert-butanol, sau đó bổ sung iot (317 mg, 1,25 mmol) và kali cacbonat (414 mg, 3,00 mmol), và phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 3 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hoà và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 330 mg chất trung gian MDI-239-3 với hiệu suất 60,0%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,77-4,66 (m, 2H), 3,77-3,60 (m, 4H), 3,57- 3,53 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,94-0,89 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-239-4: tert-butyl 2-(6-brom-4-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

MDI-239-3 (330 mg, 0,60 mmol) được hoà tan trong 15 ml DMSO, và IBX (252 mg, 0,90 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 16 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế qua cột silica gel để thu được 240 mg chất trung gian MDI-239-4 với hiệu suất 73,0%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,62-4,50 (m, 4H), 3,67-3,54 (m, 2H), 2,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H), 0,98-0,89 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-239-5: tert-butyl 2-(6-brom-4-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-239-4 (145 mg, 0,26 mmol) được hoà tan trong 15 ml tetrahydrofuran khan, và được làm mát về 0°C. Natri hydrua (60%) (19,0 mg, 0,79 mmol) được bổ sung từ từ, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (86,7 mg, 0,52 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Sau khi bổ sung, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước, hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 148 mg chất trung gian MDI-239-5 với hiệu suất 84,0%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,44 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,65-4,51 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,54 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,56 (s, 9H), 0,97-0,88 (m, 4H), -0,02 (s, 9H), -0,11 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-239-6: (2-(6-brom-4-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4, 6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(xyclopropyl)keton

Chất trung gian MDI-239-5 (148 mg, 0,22 mmol) được hoà tan trong 15 ml diclometan, và kẽm bromua (197 mg, 0,87 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ, và 10 ml dung dịch amoniac được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Sau khi tách dung dịch, pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 10 ml diclometan và triethylamin (66,8 mg, 0,66 mmol), và được làm mát về 0°C. Xyclopropionyl clorua (46,0 mg, 0,44 mmol) được bổ sung từ từ, và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được chất trung gian MDI-239-6 94 mg, với hiệu suất 65,8%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,48 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 5,00-4,69 (m, 4H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 2H), 2,57 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 4H), 0,98 -0,89 (m, 4H), 0,00-0,05 (m, 18H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-239-7: xyclopropyl(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilanyl)etoxy)metoxy)phenyl)-4-metyl-1-((2-(trimetylsilanyl) etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton

Chất trung gian MDI-239-6 (40,0 mg, 0,06 mmol), (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (36,8 mg, 0,09 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi (6,9 mg, 0,01 mmol) và kali phosphat (39,4 mg, 0,19 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được

cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 27,3 mg chất trung gian MDI-239-7 với hiệu suất 52,6%.

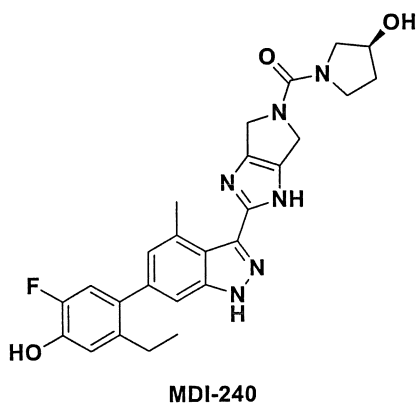
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 5,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,53 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 5,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 5,00-4,69 (m, 4H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 5H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,13-1,07 (m, 4H), 1,05-1,01 (m, 3H), 0,95-0,89 (m, 6H), 0,02 (s, 9H), -0,03-0,12 (m, 18H).

Tổng hợp hợp chất MDI-239: xyclopropyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrololo[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton

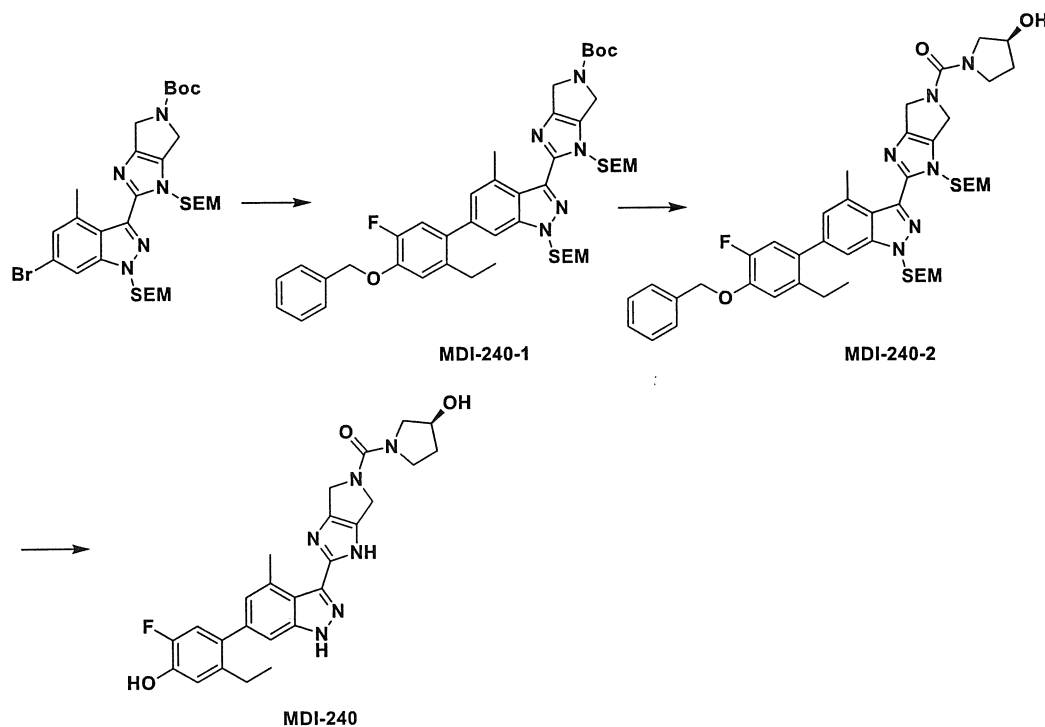
Chất trung gian MDI-239-7 (27,3 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), rồi axit clohydric đậm đặc (3 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol, và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, và 1 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp được cô đặc, và được lọc. Dịch lọc được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 5,1 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 34,7%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (s, 1H), 6,95-6,88 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,04-0,92 (m, 4H).

Ví dụ 37: (S)-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrololo[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton(MDI-240)



Con đường tổng hợp MDI-240



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-240-1: tert-butyl 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-4-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Tert-butyl 2-(6-brom-4-metyl-1-(((2-(trimetylsilanyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-(((2-(trimetylsilanyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (60,0 mg, 0,09 mmol), 2-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran (47,2 mg, 0,13 mmol), tetrakistriphenylphosphin paladi (10,4 mg, 0,01 mmol) và kali phosphat (55,9 mg, 0,26 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (2 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết 2 lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà,

được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 63,2 mg chất trung gian MDI-240-1 với hiệu suất 86,7%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,03-6,96 (m, 3H), 5,77 (s, 2H), 5,50 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,67-4,53 (m, 4H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 5H), 1,56 (s, 9H), 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,98-0,89 (m, 4H), -0,04 (s, 9H), -0,12 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-240-2: (S)-(2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-4-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton

Chất trung gian MDI-240-1 (63,2 mg, 0,08 mmol) được hoà tan trong 10 ml diclometan, và kẽm bromua (68,7 mg, 0,31 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ, và 6 ml dung dịch amoniac được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Sau khi tách dung dịch, pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 8 ml diclometan, ở 0°C triphosgen (22,5 mg, 0,08 mmol) được bổ sung, và trietylamin (76,7 mg, 0,76 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và (S)-pyrolidin butan-3-ol (13,2 mg, 0,15 mmol) trong diclometan được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Nước được bổ sung, hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 44,0 mg chất trung gian MDI-240-2 với hiệu suất 68,9%.

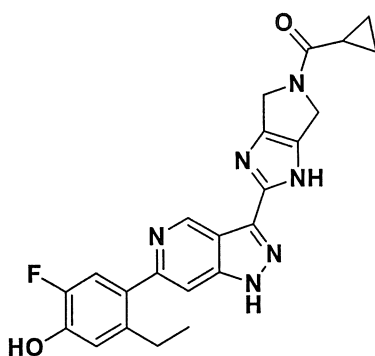
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,03-6,95 (m, 3H), 5,77 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,76-4,53 (m, 4H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 4H), 3,44-3,33 (m, 4H), 2,57-2,51 (m, 5H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,00-0,88 (m, 4H), -0,04 (s, 9H), -0,13 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-240: (S)-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton

MDI-240-2 (44,0 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong 6 ml metanol, rồi 5 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp thu được được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 6 ml metanol, và 3 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện trong 7 giờ ở 50°C, và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml metanol, và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 5,7 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 22,3%.

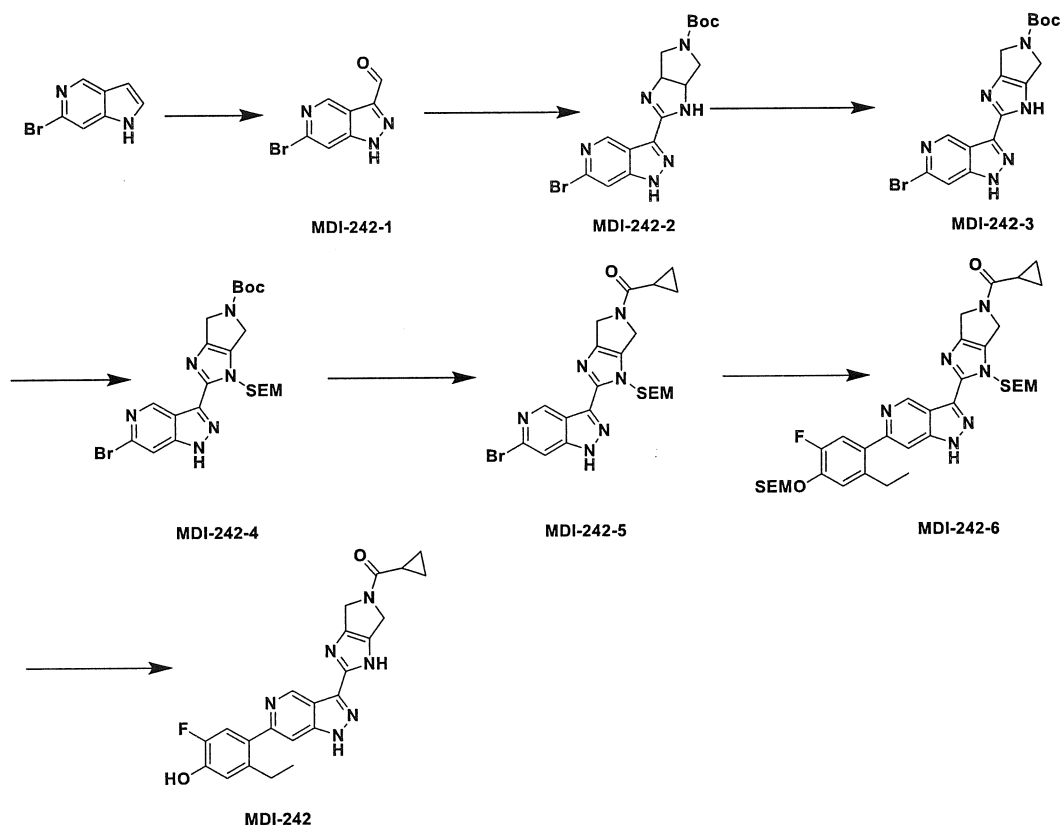
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (s, 1H), 6,95-6,88 (m, 3H), 4,85 -4,82 (m, 2H), 4,62-4,59 (m, 2H), 4,46-4,45 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,09- 1,98 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 38: xyclopropyl(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton (MDI-242)



MDI-242

Con đường tổng hợp MDI-242:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-242-1: 6-brom-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-formaldehyt

Natri nitrit (1,68 g, 24,4 mmol) được hoà tan trong 15 ml DMF và 15 ml nước, và HCl 3 N (7,1 ml, 21,3 mmol) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, và 6-brom-1H-pyrazolo[3,2-c]pyridin (600 mg, 3,04 mmol) trong DMF (15 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được cho phản ứng ở 50 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được chiết 3 lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 350 mg chất trung gian MDI-242-1 với hiệu suất 50,9%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-242-2: tert-butyl 2-(6-brom-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-3a,4,6,6a-tetrahydropyrazolo[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-242-1 (350 mg, 1,55 mmol) được hoà tan trong 15 ml tert-butanol, sau đó bổ sung tert-butyl 3,4-diaminpyrrolidin-1-carboxylat (3734 mg, 1,86 mmol), kali cacbonat (775 mg, 5,57 mmol) và iodin (590 mg, 2,32 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 giờ, và dung dịch natri thiosulfat bão hoà được bổ sung. Hỗn hợp thu được được chiết 3 lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 240 mg chất trung gian MDI-242-2 với hiệu suất 38,1%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 3H), 3,57-3,53 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-242-3: Tert-butyl 2-(6-brom-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrolol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-242-2 (240 mg, 0,59 mmol) được hoà tan trong 15 ml DMSO, và IBX (330 mg, 1,18 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 45 °C, và được chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 100 mg chất trung gian MDI-242-3, với hiệu suất 41,9%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,65-4,53(m, 4H), 1,54 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-242-4: Tert-butyl 2-(6-brom-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrolol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-242-3 (100 mg, 0,25 mmol) được hoà tan trong 15 ml THF và được làm mát về 0°C. NaH (60%) (21,7 mg, 0,54 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút. Sau đó, SEM-Cl (103 mg, 0,62 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được chiết 3 lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế qua cột silica gel để thu được 100 mg chất trung gian MDI-242-4 với hiệu suất 75,7%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,53-9,51 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,65-4,52 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,90-0,86 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-242-5: (2-(6-brom-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(xyclopropyl)keton

Chất trung gian MDI-242-4 (100 mg, 0,19 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, và kẽm bromua (168 mg, 0,75 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Hợp chất thu được được hoà tan trong 5 ml diclometan, và trietylamin (56,6 mg, 0,56 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm mát về 0°C , và xyclopropylformyl clorua (29,3 mg, 0,28 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 60,0 mg chất trung gian MDI-242-5 với hiệu suất 63,8%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,97-4,67 (m, 4H), 3,68 -3,61 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,13-1,09 (m, 2H), 0,99-0,89 (m, 4H), -0,05 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-242-6: xyclopropyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton

Chất trung gian MDI-242-5 (60 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong 5 ml dioxan và 1 ml nước, sau đó bổ sung (2-((5-etyl-2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)etyl)trimetylsilan (56,7 mg, 0,14 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,8 mg, 0,01 mmol) và kali cacbonat (49,4 mg, 0,36 mmol). Không khí được thay thế bằng nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được

rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 40 mg chất trung gian MDI-242-6 với hiệu suất 48,4%.

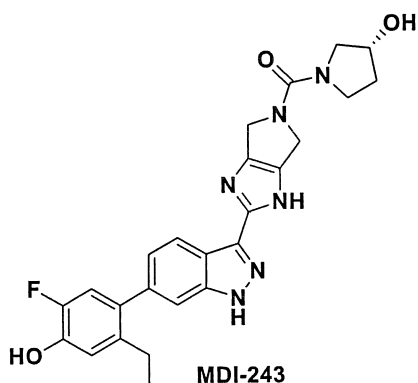
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 5,95-5,90 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,00-4,70 (m, 4H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H); 1,14-1,08 (m, 5H), 1,02-0,96 (m, 4H), 0,92-0,88 (m, 2H), 0,03 (s, 9H), -0,02-0,04 (m, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-242: xyclopropyl (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)keton(MDI-242)

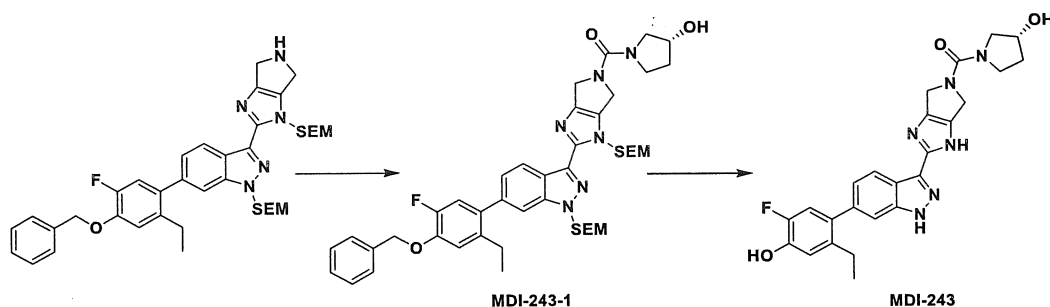
Chất trung gian MDI-242-6 (40 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong 4 ml metanol, và 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50°C , được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong 1 ml metanol, và pH được điều chỉnh bằng dung dịch amoniac to 8-9. Hỗn hợp thu được được cô đặc và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 8,0 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 32,0%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,61 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,07-4,88 (m, 2H), 4,68-4,62 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,09-1,05 (m, 3H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,96-0,94 (m, 2H).

Ví dụ 39: (R)-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton (MDI-243)



Con đường tổng hợp MDI-243:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-243-1: (R)-(2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton

Triphosgen (54,1 mg, 0,18 mmol) được hoà tan trong 10 ml diclometan, và ở 0°C, chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (130 mg, 0,18 mmol) trong diclometan (5 ml), được bổ sung nhỏ giọt. Sau khi bổ sung, trietylamin khan (55,2 mg, 0,55 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. (R)-Pyrolidin-3-ol (31,8 mg, 0,36 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 118 mg chất trung gian MDI-243-1, với hiệu suất 78,4%.

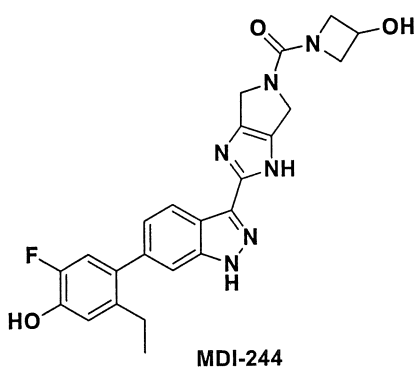
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 – 7,73 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,95 – 4,56 (m, 4H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 5H), 3,46 – 3,42 (m, 1H), 2,54 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,06 – 2,01 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,99 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,05 (d, $J = 3,4$ Hz, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-243 : (R)-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton

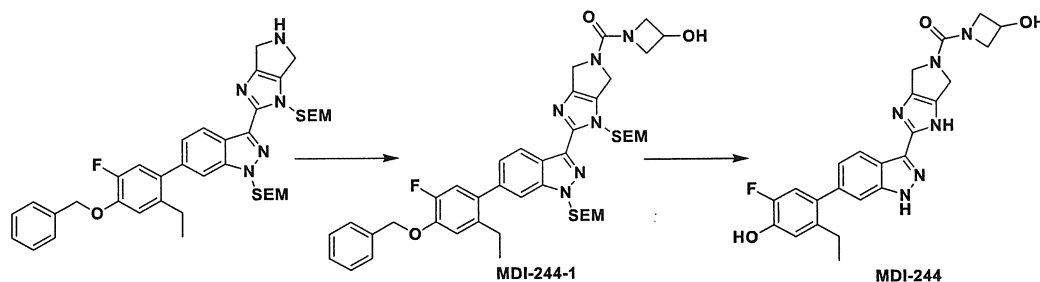
MDI-243-1 (118 mg, 0,14 mmol) được hoà tan trong 20 ml metanol, và 20 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40 °C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 12 ml metanol và 6 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50 °C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 8 ml metanol, và 0,8 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 28 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 41,2%.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,82 – 4,60 (m, 4H), 4,47 – 4,45 (m, 1H), 3,79 – 3,70 (m, 2H), 3,60 – 3,57 (m, 1H), 3,46 – 3,43 (m, 1H), 2,56 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 40: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylazetidin-1-yl)keton (MDI-244)



Con đường tổng hợp MDI-244:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-244-1: (2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylazetidin-1-yl)keton

Triphosgen (54,1 mg, 0,18 mmol) được hoà tan trong 10 ml diclometan, và ở 0°C, chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (130 mg, 0,18 mmol) trong diclometan (5 ml), được bổ sung nhỏ giọt. Sau khi bổ sung, triethylamin khan (185 mg, 1,8 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Azetidin-3-ol (26,7 mg, 0,36 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 110 mg chất trung gian MDI-244-1, với hiệu suất 74,3%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,35 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06–6,96 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,73 – 4,58 (m, 4H), 4,39 – 4,31 (m, 2H), 4,22 – 4,18 (m, 1H), 4,03 – 4,00 (m, 1H), 3,88 – 3,85 (m, 1H), 3,65 – 3,57 (m, 4H), 2,54 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,99 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,05 (d, $J = 3,4$ Hz, 9H).

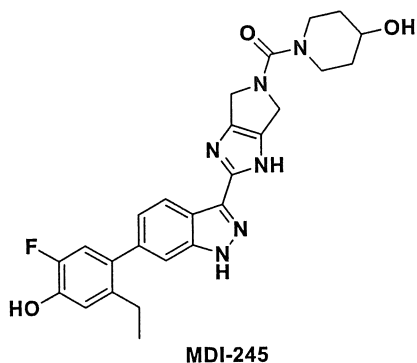
Tổng hợp hợp chất MDI-244: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(3-hydroxylazetidin-1-yl)keton

MDI-241-1 (110 mg, 0,14 mmol) được hoà tan trong 20 ml metanol, và 20 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40 °C trong

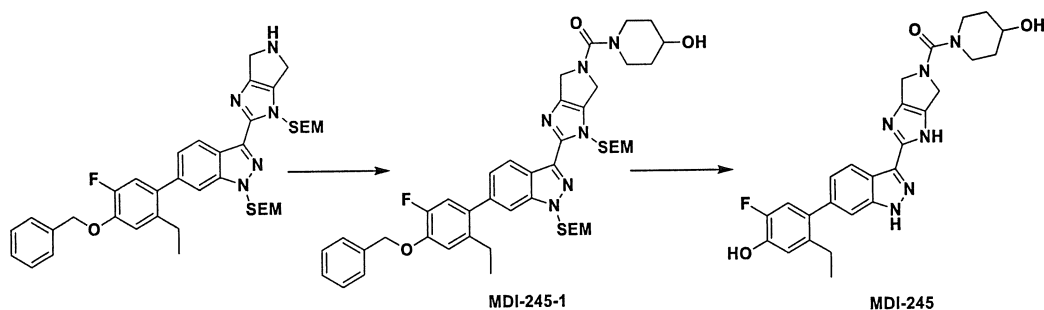
1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 12 ml metanol và 6 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 8 ml metanol, và 0,8 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 34 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 54,4%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,62 – 4,56 (m, 4H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,70 – 3,66 (m, 1H), 3,62 – 3,55 (m, 1H), 3,51 – 3,46 (m, 1H), 3,41 – 3,37 (m, 1H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 41: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(4-hydroxypiperidin-1-yl)keton(MDI-245)



Con đường tổng hợp MDI-245:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-245-1: (2-(6-(4-(benzyloxy)-2-ethyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-hydroxylpiperidin-1-yl)keton

Triphosgen (54,1 mg, 0,18 mmol) được hoà tan trong 10 ml diclometan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-ethyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (130 mg, 0,18 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, sau đó bổ sung triethylamin khan (185 mg, 1,8 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Piperidin-4-ol (36,9 mg, 0,36 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 116 mg chất trung gian MDI-245-1, với hiệu suất 75,7%.

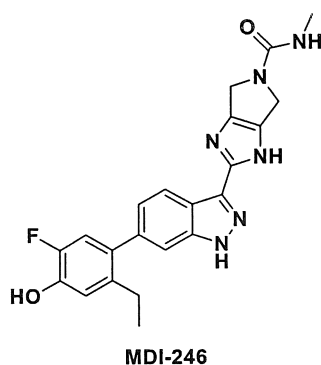
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06–6,97 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,79 – 4,66 (m, 4H), 3,95 – 3,92 (m, 1H), 3,75 – 3,72 (m, 2H), 3,66–3,52 (m, 4H), 3,12 – 3,07 (m, 2H), 2,54 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 2H), 1,68 – 1,63 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,99 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,05 (d, *J* = 3,4 Hz, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-245: (2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-yl)(4-hydroxylpiperidin-1-yl)keton

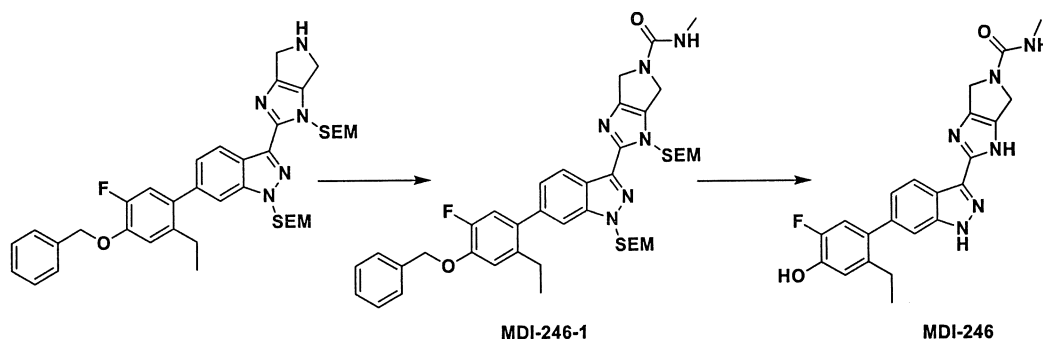
MDI-243-1 (116 mg, 0,14 mmol) được hoà tan trong 20 ml metanol, và 20 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40 °C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 12 ml metanol và 6 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50 °C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 8 ml metanol, và 0,8 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 30 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 44,4%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,72 – 4,65 (m, 4H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 3,76 – 3,73 (m, 2H), 3,13 – 3,06 (m, 2H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,97 – 1,95 (m, 2H), 1,63 – 1,55 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 42: 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-metyl-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxamit(MDI-246)



Con đường tổng hợp MDI-246:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-246-1: 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-N-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxamit

Triphosgen (20,8 mg, 0,07 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan khan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (50 mg, 0,07 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, rồi

triethylamin khan (70,9 mg, 0,70 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Metylamin hydroclorua (9,5 mg, 0,14 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 42 mg chất trung gian MDI-246-1, với hiệu suất 77,8%.

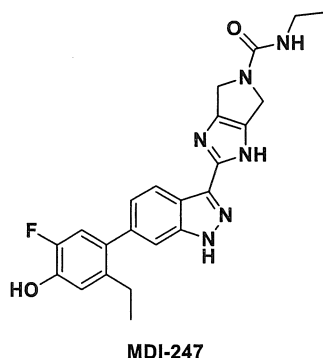
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,37 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,72 – 4,54 (m, 4H), 3,65 – 3,58 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,04 – -0,05 (m, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-246: 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-metyl-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxamit

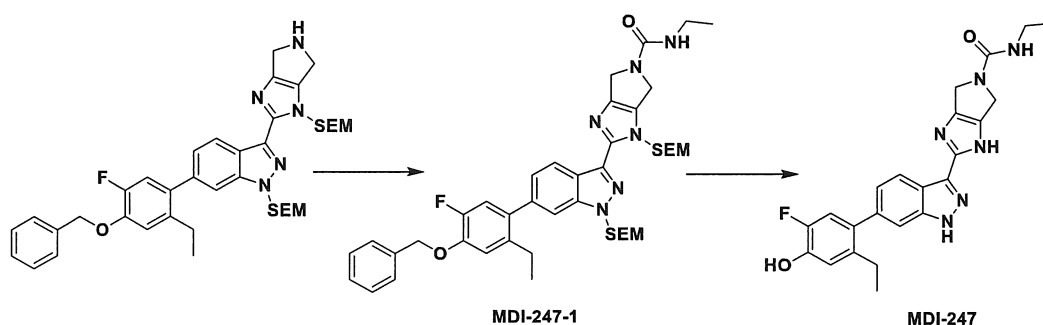
MDI-246-1 (42 mg, 0,055 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, và 8 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 6 ml metanol và 3 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml metanol, và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 10,3 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 45,1%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,56 (s, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 43: 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-etyl-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxamit(MDI-247)



Con đường tổng hợp MDI-247:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-247-1: 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-ethyl-5-fluorophenyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-3-yl)-N-ethyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxamid

Triphosgen (22,9 mg, 0,08 mmol) được hoà tan trong 6 ml diclometan khan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-ethyl-5-fluorophenyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (55 mg, 0,08 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, tiếp đó triethylamin khan (78,0 mg, 0,8 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Etylamin hydroclorua (12,6 mg, 0,16 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 47 mg chất trung gian MDI-247-1, với hiệu suất 77,7%.

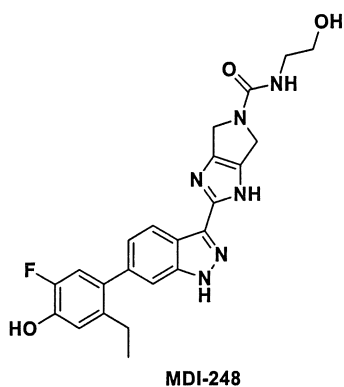
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,72 – 4,54 (m, 4H), 3,65 – 3,58 (m, 4H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 2,54 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,18 – 1,14 (m, 3H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,05 (d, $J = 3,4$ Hz, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-247: 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-etyl-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxamit

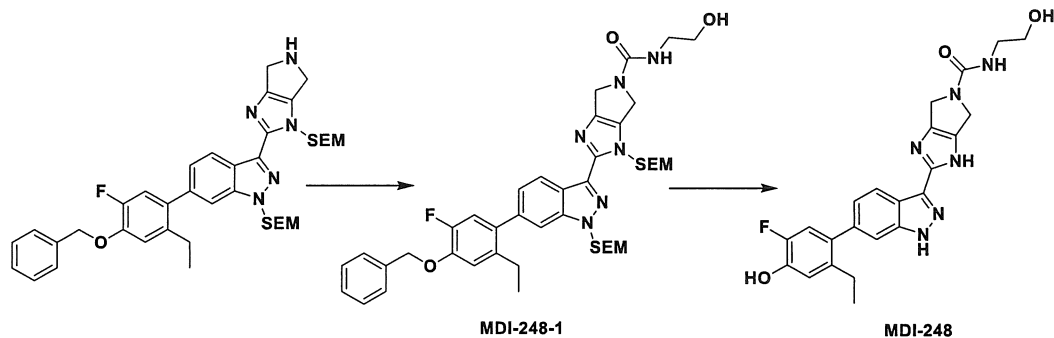
MDI-247-1 (47 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, và 8 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40 °C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 6 ml metanol và 3 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50 °C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml metanol, và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 11 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 42,4%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,38 – 3,28 (m, 2H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 44: 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit(MDI-248)



Con đường tổng hợp MDI-248:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-248-1: 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5-(1H)-carboxamit

Triphosgen (22,9 mg, 0,08 mmol) được hoà tan trong 6 ml diclometan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (55 mg, 0,08 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, tiếp đó trietylamin khan (78 mg, 0,8 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Etanolamin (9,4 mg, 0,16 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 44 mg chất trung gian MDI-248-1, với hiệu suất 71,3%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,35 (m, 4H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,73 – 4,57 (m, 4H), 3,65 – 3,53 (m, 6H), 3,33 – 3,29 (m, 2H), 2,54 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

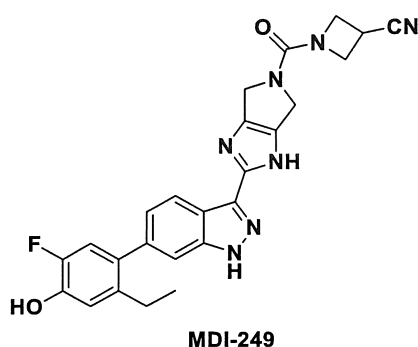
Tổng hợp hợp chất MDI-248: 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit

MDI-248-1 (44 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, và 8 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40°C trong

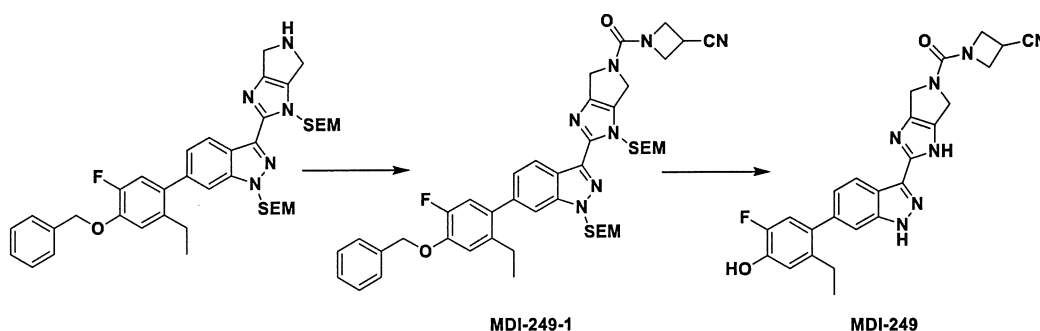
1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 6 ml metanol và 3 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml metanol, và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 14 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 56,6%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,59 (s, 4H), 3,68 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Ví dụ 45: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flu-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)Azetidin-3-nitril(MDI-249)



Con đường tổng hợp MDI-249:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-249-1: 1-(2-(6-(4-(benzyloxy)-2-ethyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)azetidin-3-nitril

Triphosgen (15,8 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan khan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-ethyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (38 mg, 0,05 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, tiếp đó triethylamin khan (53,9 mg, 0,50 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Azetidin-3-nitril hydroclorua (8,8 mg, 0,10 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 26 mg chất trung gian MDI-249-1, với hiệu suất 59,4%.

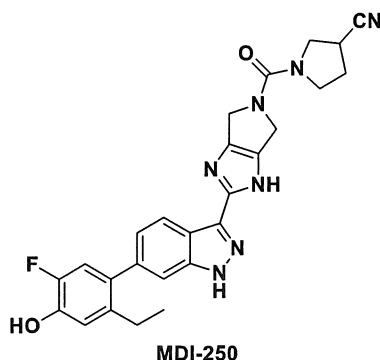
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,36(m, 4H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06– 6,97(m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,72 – 4,56 (m, 4H), 4,42 – 4,34 (m, 2H), 4,26 – 4,17 (m, 2H), 3,65 – 3,58 (m, 4H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 2,53 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,04 – -0,05 (m, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-249: 1-(2-(6-(2-ethyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-5 -carbonyl)azetidin-3-nitril

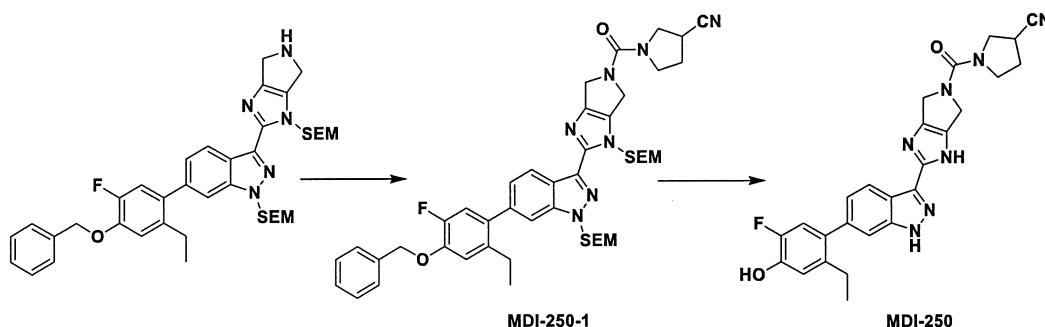
MDI-249-1 (26 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, và 6 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 6 ml metanol và 3 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml metanol, và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 5,3 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 33,5%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,60 (s, 4H), 3,86 – 3,81 (m, 2H), 3,65 – 3,53 (m, 2H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 46: 1-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)pyrolidin-3-nitril (MDI-250)



Con đường tổng hợp MDI-250:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-250-1: 1-(2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)pyrolidin-3-nitril

Triphosgen (14,9 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong 6 ml diclometan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (36 mg, 0,05 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C , tiếp đó trietylamin khan (51,1 mg, 0,50 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Pyrolidin-3-nitril

hydroclorua (9,7 mg, 0,10 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 26 mg chất trung gian MDI-250-1, với hiệu suất 61,6%.

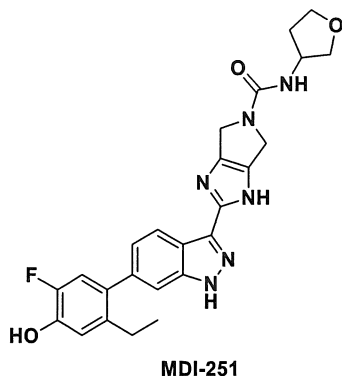
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,80 – 4,67 (m, 4H), 3,79 – 3,46 (m, 8H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 2,54 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,38 – 2,16 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,96 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,05 (d, $J = 3,4$ Hz, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-250: 1-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-5-carbonyl) pyrrolidin-3-nitril

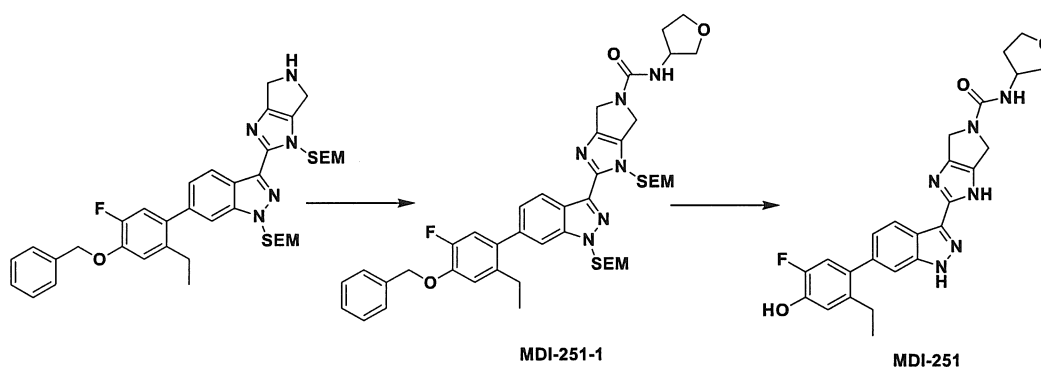
MDI-250-1 (26 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, và 6 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 4 ml metanol và 3 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml metanol, và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 6 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 39,8%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,70 (s, 4H), 3,89 – 3,85 (m, 1H), 3,78 – 3,76 (m, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 2H), 3,23 – 3,18 (m, 1H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,42 – 2,19 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 47: 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit (MDI-251)



Con đường tổng hợp MDI-251:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-251-1: 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-1-(((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit

Triphosgen (19,1 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong 6 ml diclometan khan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (46 mg, 0,06 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, tiếp đó trietylamin khan (65,3 mg, 0,6 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua (16,4 mg, 0,13 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 38 °C trong 5 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 32 mg chất trung gian MDI-251-1, với hiệu suất 60,3%.

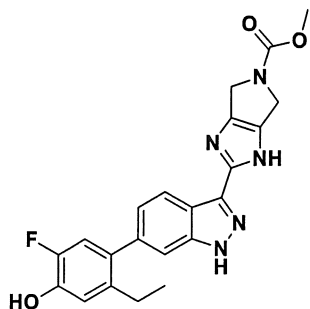
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 4H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,70 – 4,53 (m, 4H), 4,51 – 4,41 (m, 1H), 4,06 – 3,58 (m, 8H), 2,54 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,40 – 1,99 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-251: 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-4,6-dihydropyrol-5(1H)-carboxamit

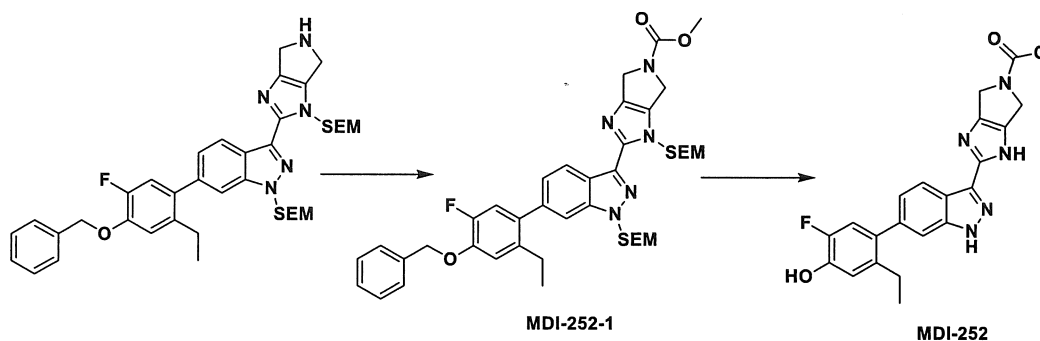
MDI-251-1 (32 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, và 6 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 6 ml metanol và 3 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml metanol, và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 3 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 16,3%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,63 (s, 4H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,87 – 3,81 (m, 1H), 3,71 – 3,68 (m, 1H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,32 – 1,87 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 48: Metyl 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol-5(1H)-carboxylat (MDI-252)



MDI-252

Con đường tổng hợp MDI-252:Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-252-1: Metyl 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Triphosgen (16,6 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan khan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (40 mg, 0,06 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, tiếp đó trietylamin khan (56,8 mg, 0,56 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được hoà tan trong 10 ml metanol. DMAP (6,9 mg, 0,06 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 70 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc rồi nước được bổ sung. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 30 mg chất trung gian MDI-252-1, với hiệu suất 69,4%.

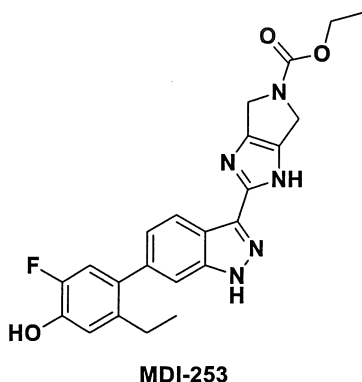
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 – 8,39 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,36(m, 4H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,05 – 6,96(m, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,75 – 4,59 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,66 – 3,57 (m, 4H), 2,53 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,95 – 0,88 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,04 – -0,05 (m, 9H).

Tổng hợp hợp chất MDI-252: Metyl 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

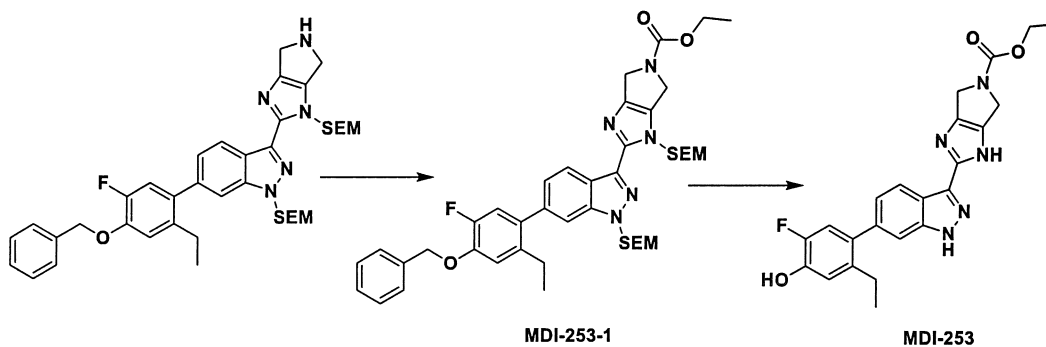
MDI-252-1 (30 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong 10 ml metanol, và 6 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40 °C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 6 ml metanol và 3 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50 °C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml metanol, và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 8 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 48,9%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,61 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 49: Etyl 2-(6-(2-etyl-5-flu-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (MDI-253)



Con đường tổng hợp MDI-253:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-253-1: Etyl 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Triphosgen (20,1 mg, 0,07 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan khan, rồi chất trung gian 6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (48 mg, 0,07 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, tiếp đó triethylamin khan (68,1 mg, 0,67 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. TLC để giám sát nguyên liệu thô đã hết. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được hoà tan trong 10 ml etanol. DMAP (8,2 mg, 0,07 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 80 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc rồi nước được bổ sung. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 33 mg chất trung gian MDI-253-1, với hiệu suất 62,5%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 – 8,45 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,37(m, 4H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 – 6,96(m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,72 – 4,59 (m, 4H), 4,29 – 4,25 (m, 2H), 3,65 – 3,58 (m, 4H), 2,54 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,38 – 1,34 (m, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

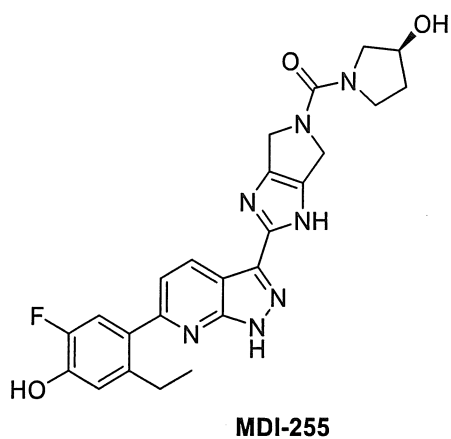
Tổng hợp hợp chất MDI-253: Etyl 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

MDI-253-1 (33 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong 10 ml etanol, và 6 mg Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro. Phản ứng được thực hiện ở 40 °C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 6 ml etanol và 3 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 7 giờ và hỗn hợp được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong etanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong 5 ml etanol, và 0,5 ml dung dịch amoniac được bổ sung. Hỗn hợp thu

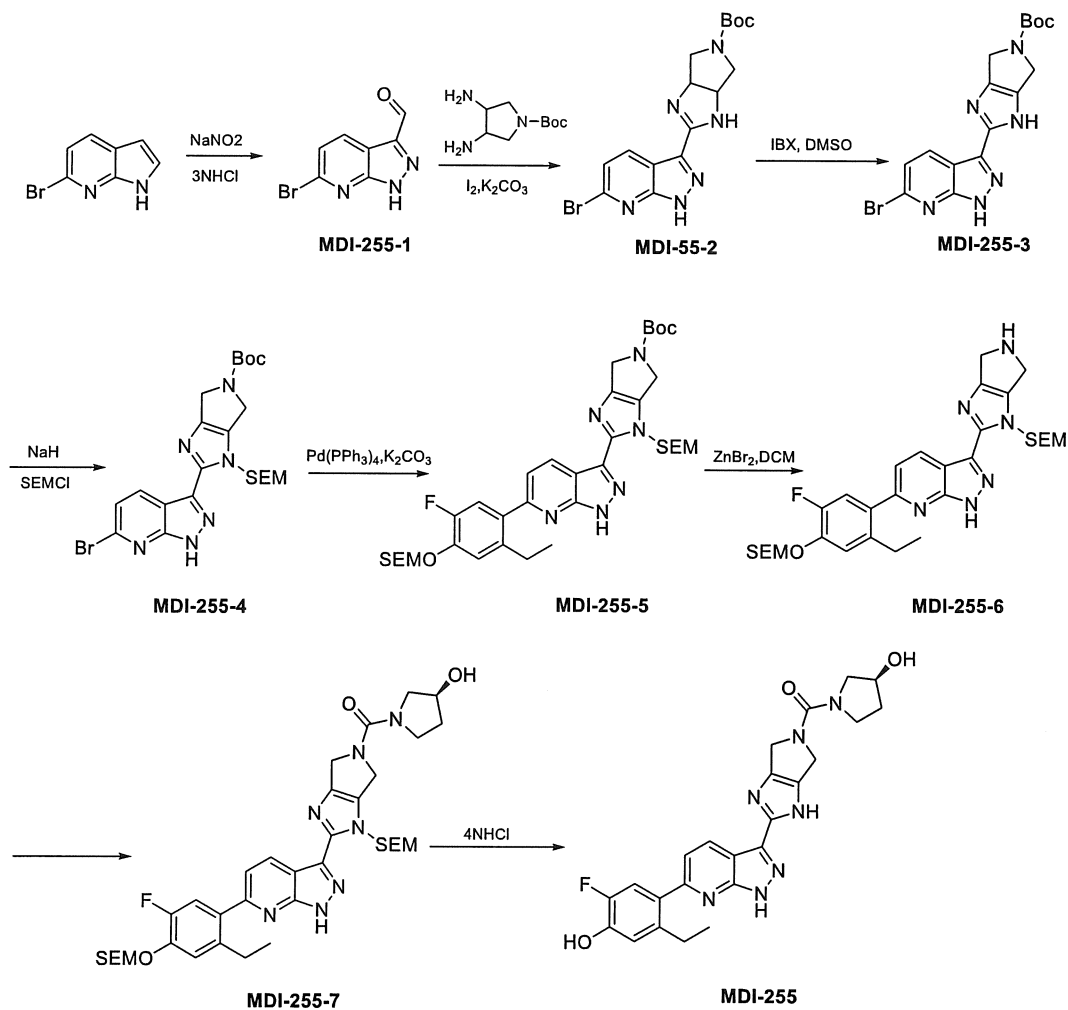
được được cô đặc, và được tinh chế để thu được 10 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 54,8%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,60 (s, 4H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,57 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 50: (S)-(2-(6-(2-etyl-5-flu-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo [3,4-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton (MDI-255)



Con đường tổng hợp MDI-255:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-551-1: 6-brom-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-formaldehyt

Natri nitrit (2,80 g, 40,6 mmol) được hoà tan trong 15 ml DMF và 20 ml nước, và được làm mát về 0°C. HCl 3 N (11,9 ml, 35,6 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ, và sau khi được bổ sung, phản ứng được thực hiện trong 10 phút. Ở 0°C, 6-brom-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (1,00 g, 5,08 mmol) trong DMF (15 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch phản ứng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được làm nóng đến 50°C. Phản ứng được thực hiện trong 5 giờ. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat 3 lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa 3 lần bằng nước, được rửa bằng nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 540 mg chất trung gian MDI-255-1 với hiệu suất 47,0%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-255-2: Tert-butyl 2-(6-brom-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-3a,4,6,6a-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-255-1 (540 mg, 2,39 mmol) và tert-butyl 3,4-diaminpyrolin-1-carboxylat (529 mg, 2,63 mmol) được hoà tan trong 30 ml tert-butanol và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó bổ sung I_2 (759 mg, 2,99 mmol) và K_2CO_3 (989,1 mg, 7,17 mmol). Hỗn hợp được làm nóng đến 70°C trong 3 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Natri thiosulfat bão hoà được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút cho đến khi màu iot biến mất. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 396 mg chất trung gian MDI-255-2 với hiệu suất 40,7%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 3H), 3,60-3,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-255-3: Tert-butyl 2-(6-brom-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

MDI-255-2 (396 mg, 0,97 mmol) được hoà tan trong 6 ml DMSO, và IBX (543 mg, 1,94 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 6 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế qua cột silica gel để thu được 227 mg chất trung gian MDI-255-3 với hiệu suất 57,6%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,59 (s, 1H), 8,64 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,67-4,53 (m, 4H), 1,56 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-255-4: Tert-butyl 2-(6-brom-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-255-3 (227 mg, 0,56 mmol) được hoà tan trong 15 ml tetrahydrofuran khan, và được làm mát về 0°C, rồi natri hydrua (60%) (67,2 mg, 1,68 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (280,3 mg, 1,68 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ, và sau khi được bổ sung, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng ethyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 126 mg chất trung gian MDI-255-4 với hiệu suất 42,0%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,67-4,52 (m, 4H), 3,69-3,64 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,01-0,97 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-255-5: Tert-butyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)methyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat

Chất trung gian MDI-255-4 (126 mg, 0,24 mmol), (2-((5-ethyl-2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)metoxy)ethyl)trimetylsilan (143 mg, 0,36 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27,2 mg, 0,02 mmol) và kali cacbonat (99,4 mg, 0,72 mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (20 ml) và nước (4 ml). Không khí được thay thế bằng nitơ, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C, được cho phản ứng trong 3 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế qua cột silica gel để thu được 83 mg chất trung gian MDI-255-5 với hiệu suất 47,7%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,69-4,54 (m, 4H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,18-1,12 (m, 3H), 1,04-0,99 (m, 4H), 0,05 (s, 9H), 0,02 (s, 9H).

Tổng hợp chất trung gian MDI-255-6: 6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilanyl)etoxy)metoxy)phenyl)-3-(1-((2-(trimetylsilanyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

Chất trung gian MDI-255-5 (83 mg, 0,11 mmol) được hoà tan trong 15 ml diclometan, và kẽm bromua (103 mg, 0,46 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ, và 10 ml dung dịch amoniac được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Sau khi tách dung dịch, pha hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được 65 mg chất trung gian MDI-255-6, với hiệu suất 95,6%. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Tổng hợp chất trung gian MDI-255-7: (S)-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-1-(((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton

Chất trung gian MDI-241-6 (20 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan khan, và được làm mát về 0°C, rồi triphosgen (9,5 mg, 0,03 mmol) được bổ sung, và triethylamin (32,3 mg, 0,32 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi (S)-3-hydroxypyrolidin hydroclorua (7,7 mg, 0,06 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được 19 mg chất trung gian MDI-255-7. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

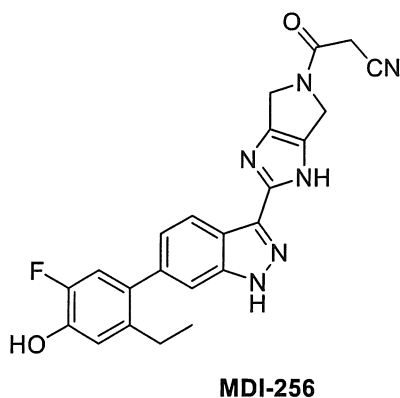
Tổng hợp hợp chất MDI-255: (S)-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(3-hydroxylpyrolidin-1-yl)keton

Chất trung gian MDI-255-1 (19 mg, 0,03 mmol) được hoà tan trong 4 ml metanol, rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong

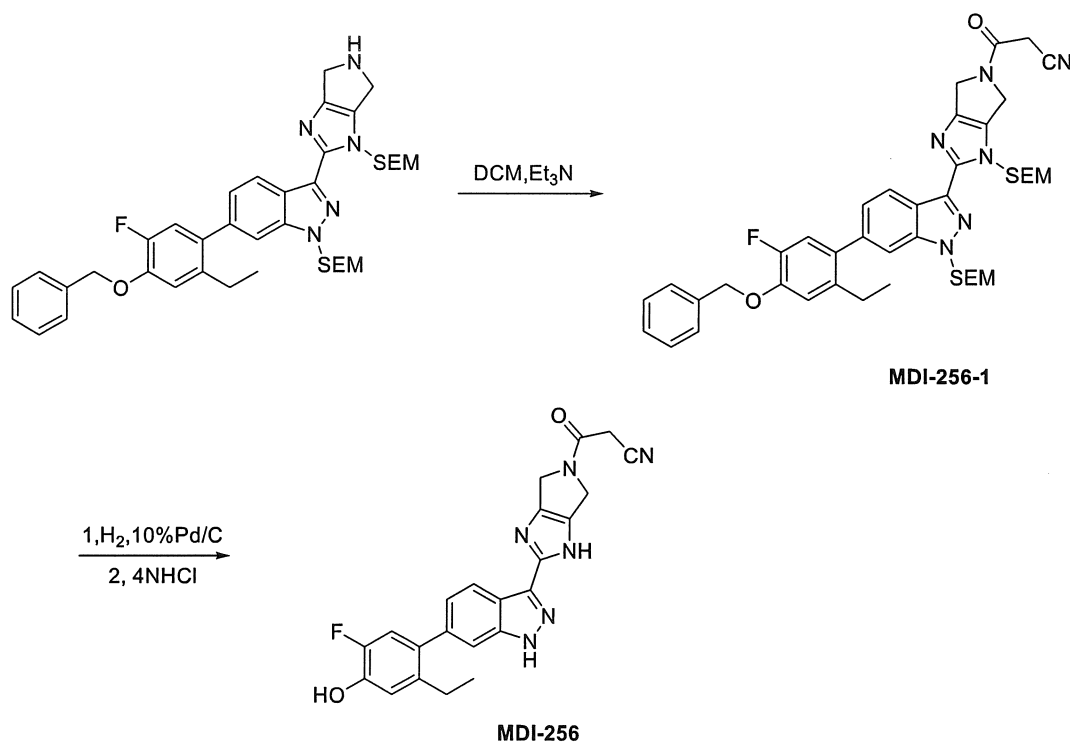
metanol rồi 1 ml dung dịch amoniac được bổ sung để trung hòa. Hỗn hợp thu được được cô đặc và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 4,9 mg sản phẩm cuối cùng 4,9 mg với hiệu suất tổng cộng của hai bước là 32,0%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,61 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,75-4,42 (m, 4H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,41-3,40 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 51: 3-(2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)-3-oxopropionitril (MDI-256)



Con đường tổng hợp MDI-256:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-256-1: 3-(2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)-3- oxypropionitril

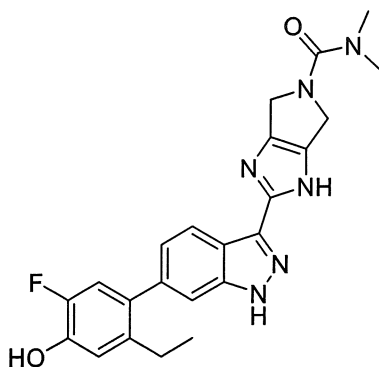
6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indol (50 mg, 0,07 mmol) được hoà tan trong 5 ml diclometan, rồi Et₃N (21,2 mg, 0,21 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm mát về 0 °C và rồi 2-xyanoaxetyl clorua (8,7 mg, 0,08 mmol) được bổ sung từ từ. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được cô đặc, và được tinh chế bằng cột silica gel để thu được 31 mg chất trung gian MDI-256-1 với hiệu suất 56,7%.

Tổng hợp hợp chất MDI-256: 3-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)-3-oxypropionitril

Chất trung gian MDI-256-1 (31 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), và 6 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 40 °C, được cho phản ứng trong 1 giờ, được lọc, và được cô đặc, rồi 4 ml metanol và 1 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, rồi 1 ml dung dịch amoniac được bổ sung để trung hòa. Hỗn hợp thu được được cô đặc và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 3 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 17,4%.

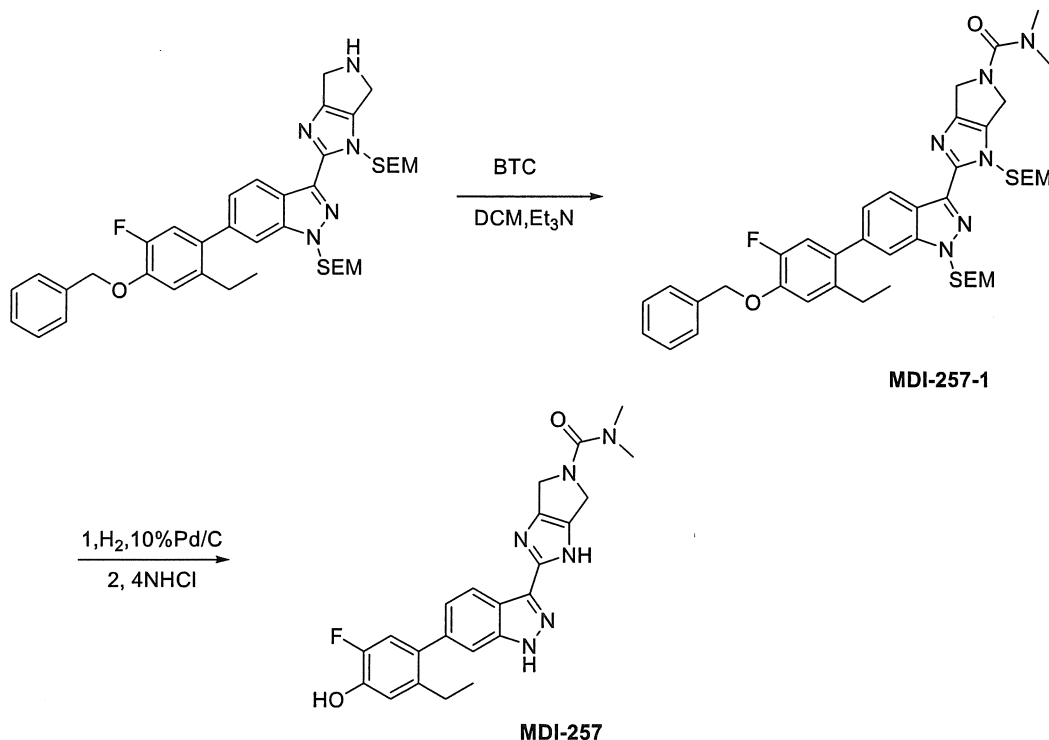
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,0 Hz, J = 20,0 Hz, 2H), 4,77-4,70 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 1,09 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Ví dụ 52: 2-(6-(2-etyl-5-flu-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N,N-dimetyl-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit(MDI-257)



MDI-257

Con đường tổng hợp MDI-257:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-257-1: 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-N,N-dimetyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit

Quy trình tổng hợp tương tự như đối với chất trung gian MDI-246-1 ngoại trừ dimetylamin hydroclorua được sử dụng thay vì metylamin hydroclorua.

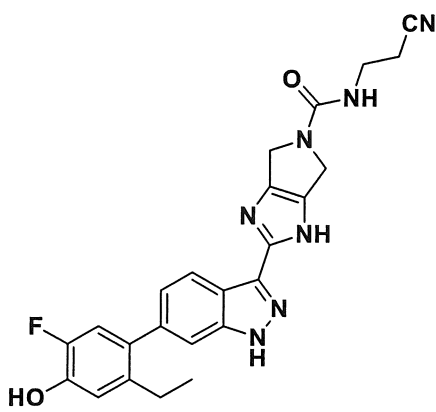
Tổng hợp hợp chất MDI-257: 2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-N,N-dimetyl-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit

Chất trung gian MDI-257-1 (41 mg, 0,05 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), và 8 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 40 °C, được cho phản ứng trong 1 giờ, được lọc, và được cô đặc, rồi 4 ml metanol và 1 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol, và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, rồi 1 ml amoniac được bổ sung để trung hòa. Hỗn hợp thu

được được cô đặc và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 8 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 35,2%.

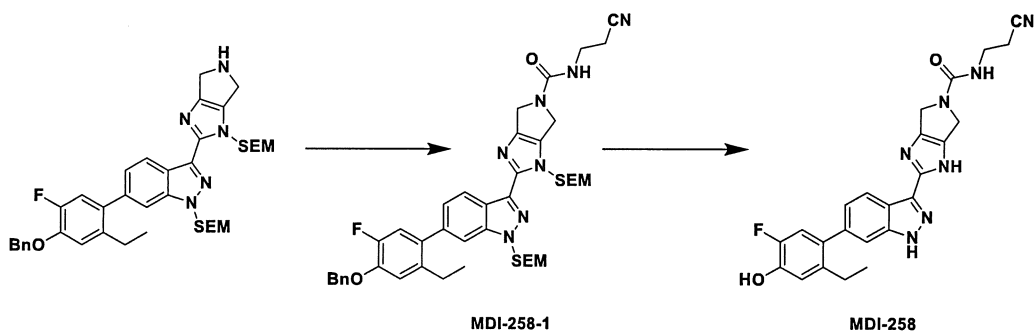
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,28 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,54-4,53 (m, 4H), 2,85 (s, 6H), 2,50-2,46 (m, 2H), 1,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 53: N-(2-xyanoetyl)-2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit(MDI-258)



MDI-258

Con đường tổng hợp MDI-258:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-258-1: 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(2-xyanoetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit

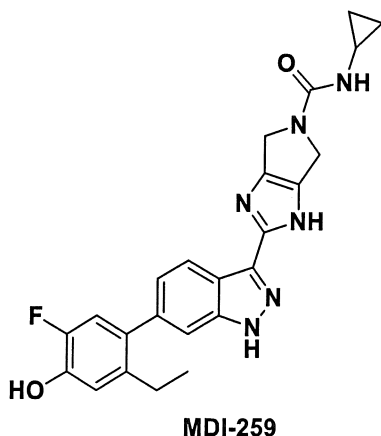
Quy trình tổng hợp tương tự như đối với chất trung gian MDI-246-1 ngoại trừ 3-aminopropionitril được sử dụng thay vì metylamin hydroclorua.

Tổng hợp hợp chất MDI-258: N-(2-xyanoetyl)-2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit

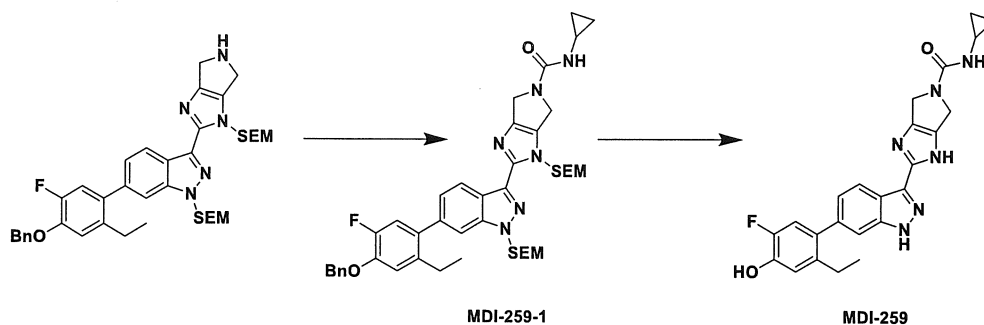
Chất trung gian MDI-258-1 (36 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), và 3,6 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 40 °C, được cho phản ứng trong 1 giờ, được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 4 ml metanol rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 60 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong metanol, được điều chỉnh bằng dung dịch amoniac về pH=8-9. Hỗn hợp thu được được cô đặc và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 7,0 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 34,2%.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 20,8, 10,3 Hz, 2H), 4,61 - 4,54 (m, 4H), 3,55 - 3,50 (m, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 4H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 54: N-xyclopropyl-2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H) -carboxamit(MDI-259)



Con đường tổng hợp MDI-259:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-259-1: 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-N-xyclopropyl-1-(((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit

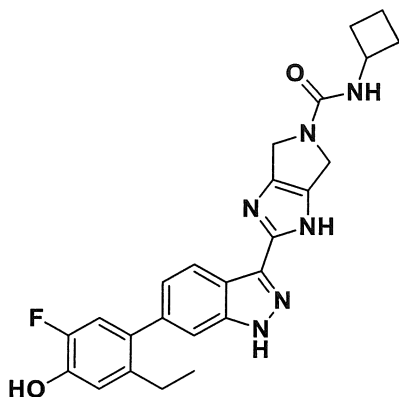
Quy trình tổng hợp tương tự như đối với chất trung gian MDI-246-1 ngoại trừ xyclopropylamin được sử dụng thay vì metylamin hydroclorua.

Tổng hợp hợp chất MDI-259: N-xyclopropyl-2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxamit

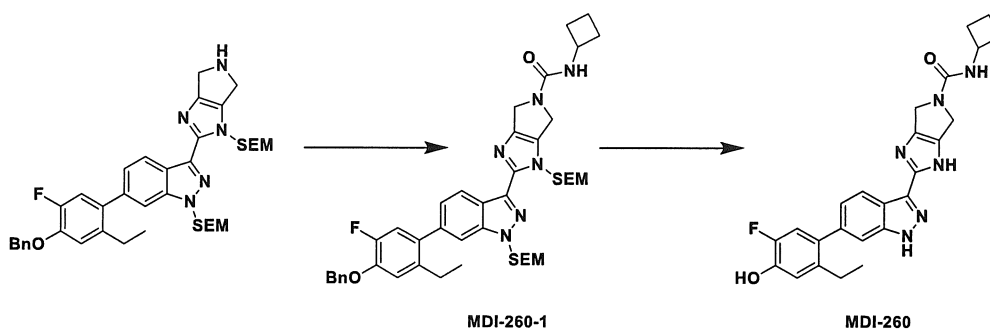
Chất trung gian MDI-259-1 (36 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), và 3,6 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 40 °C, được cho phản ứng trong 1 giờ, được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 4 ml metanol rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 60 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc. Chất rắn được hoà tan trong metanol, được điều chỉnh bằng dung dịch amoniac về pH=8-9. Hỗn hợp thu được được cô đặc và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 8,0 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 39,6%.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 20,6, 10,4 Hz, 2H), 4,66 - 4,48 (m, 4H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,76 - 0,71 (m, 2H), 0,60 - 0,56 (m, 2H).

Ví dụ 55: N-xyclobutyl-2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl) - 4,6-dihydropyrol[3,4- d]imidazol-5(1H)-carboxamit (MDI-260)

**MDI-260**

Con đường tổng hợp MDI-260:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-260-1: 2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-N-xyclobutyl-1-(((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,6-dihydropyrol[3,4- d]imidazol-5(1H)-carboxamit

Quy trình tổng hợp tương tự như đối với chất trung gian MDI-246-1 ngoại trừ xyclobutylamin được sử dụng thay vì metylamin hydroclorua.

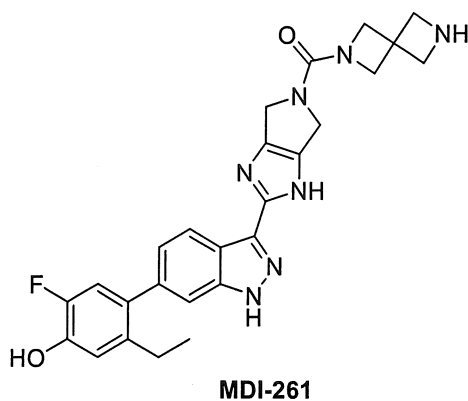
Tổng hợp hợp chất MDI-260: N-xyclobutyl-2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl) -4,6-dihydropyrol[3,4- d]imidazol-5(1H)-carboxamit

Chất trung gian MDI-260-1 (37 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong metanol (4 ml), và 3,7 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 40 °C, được cho phản ứng trong 1 giờ, được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm cô đặc được hoà tan trong 4 ml metanol rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng đến 60 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc.

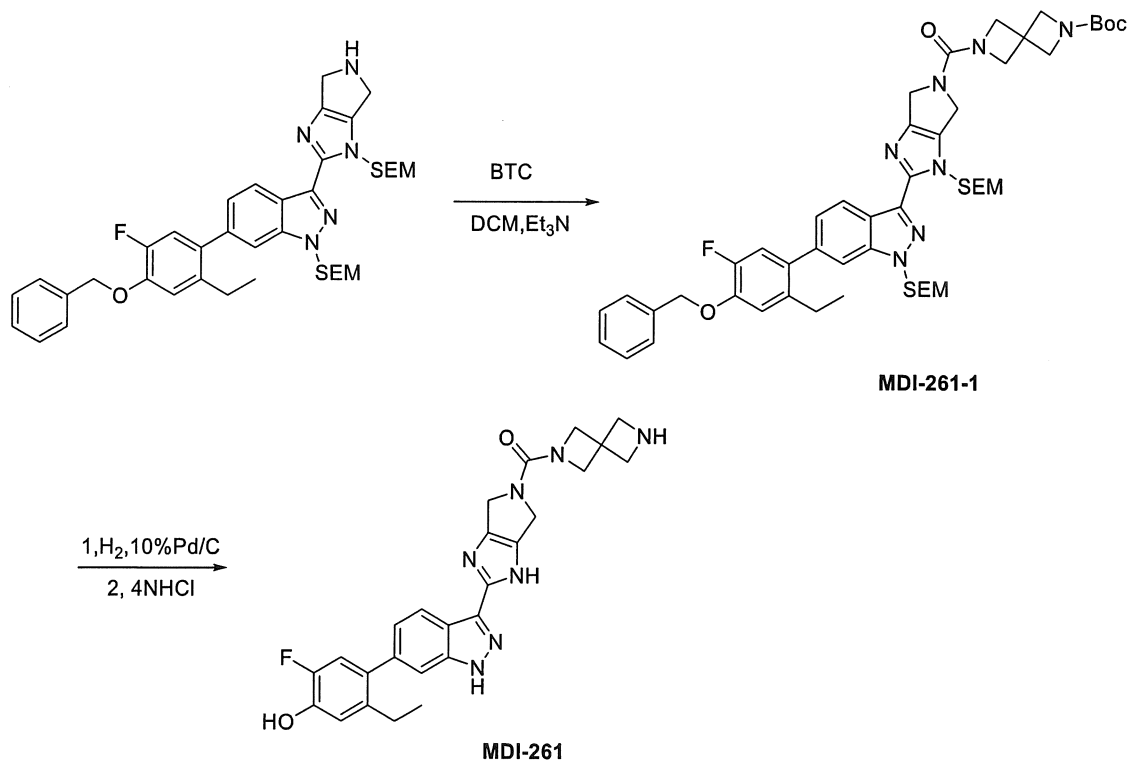
Chất rắn được hoà tan trong metanol, được điều chỉnh bằng dung dịch amoniac về pH=8-9. Hỗn hợp thu được được cô đặc và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 4,0 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 19,0%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01-6,85 (m, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,35-4,31 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 56: (2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-yl)keton (MDI-261)



Con đường tổng hợp MDI-261:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-261-1: Tert-butyl 6-(2-(6-(4-(benzyloxy)-2-etyl-5-flophenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)-2,6-diazaspiro[3,3]heptane-2-carboxylat

Quy trình tổng hợp tương tự như đối với chất trung gian MDI-246-1 ngoại trừ tert-butyl 2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat oxalat được sử dụng thay vì metylamin hydroclorua.

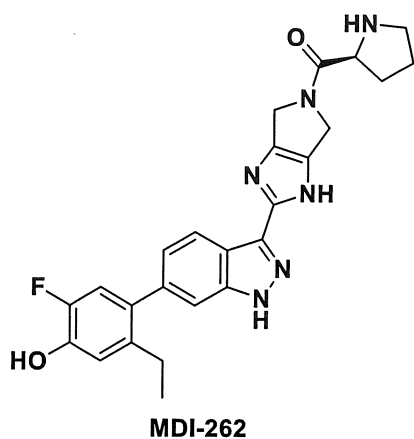
Tổng hợp hợp chất MDI-261: (2-(6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,6-dihydropyrol[3,4-d]imidazol-5(1H)-yl)(2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-yl)keton

Chất trung gian MDI-261-1 (52 mg, 0,06 mmol) được hoà tan trong metanol (6 ml), và 10,1 mg 10% Pd/C được bổ sung. Không khí được thay thế bằng hydro, công đoạn này được lặp lại 3 lần. Hỗn hợp được làm nóng đến 40 °C, được cho phản ứng trong 1 giờ, được lọc, và được cô đặc, sau đó bổ sung 4 ml metanol và 1 ml axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp được làm nóng đến 50 °C, được cho phản ứng trong 6 giờ, và được cô đặc để thu được cặn. Cặn được hoà tan trong metanol, và được cô đặc đến khô, công đoạn này được lặp lại 3

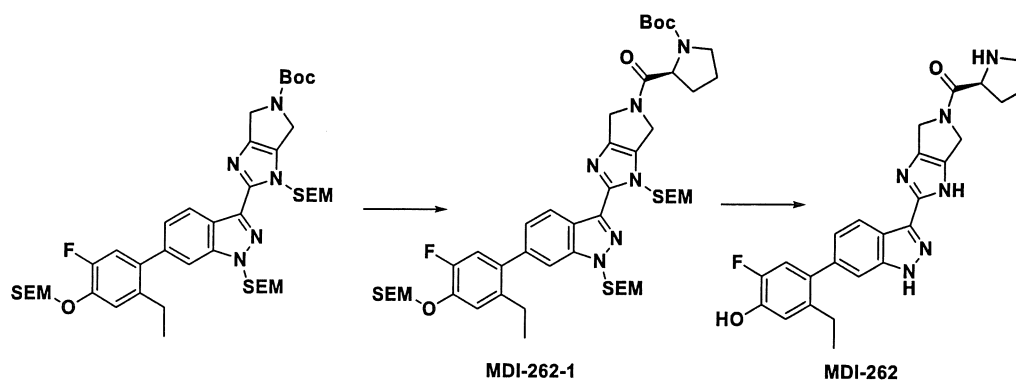
lần. Cặn thu được được hoà tan trong metanol, rồi 1 ml amoniac được bổ sung để trung hòa. Hỗn hợp thu được được cô đặc và được tinh chế bằng tấm tinh chế để thu được 6 mg sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 22,2%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,02-3,94 (m, 4H), 3,60 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 57: (S)-6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-3-(5-propyl-1,4,5,6-tetrahydropyrol[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol (MDI-262)



Con đường tổng hợp MDI-262:



Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp chất trung gian MDI-262-1: Tert-butyl (S)-2-(2-(6-(2-etyl-5-flo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) methyl)-1H-indazol-3-yl)-

1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-5-carbonyl)pyrrolidin-1-carboxylat

Tert-butyl 2-(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy) phenyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-3-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-4,6-dihydropyrido[3,4-d]imidazol-5(1H)-carboxylat (65,0 mg, 0,08 mmol) được hoà tan trong 10 ml DCM, rồi kẽm bromua (68,6 mg, 0,31 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ, và nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM hai lần, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch amoniac, tiếp đó được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Sản phẩm thô thu được được hoà tan trong 10 ml DMF, rồi Boc-L-prolin (19,7 mg, 0,09 mmol), HATU (34,71 mg, 0,09 mmol), và DIPEA (11,8 mg, 0,09 mmol) được bổ sung. Sau khi bổ sung, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hoà, được sấy khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc để thu được 43,0 mg chất trung gian MDI-262-1 với hiệu suất 59,4%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50-8,41 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 6,05-5,87 (m, 2H), 5,76-5,75 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,02-4,23 (m, 5H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,70-3,42 (m, 6H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,37-1,88 (m, 3H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,07-0,98 (m, 5H), 0,94-0,88 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), -0,06-0,08 (m, 18H).

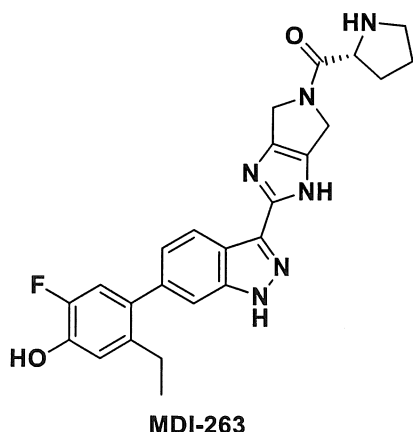
Tổng hợp hợp chất MDI-262: (S)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(5-propyl-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol

Chất trung gian MDI-262-1 (33,0 mg, 0,04 mmol) được hoà tan trong 4 ml MeOH, rồi 2 ml axit clohydric đậm đặc được bổ sung. Sau khi bổ sung, nhiệt độ được nâng lên 50°C để phản ứng. Sau 6 giờ phản ứng, nhiệt độ được hạ xuống nhiệt độ phòng, và dung môi phản ứng được làm bay hơi bằng cách cô đặc dưới áp suất thấp, sau đó bổ sung 4 ml metanol và 0,5 ml dung dịch amoniac. Sau khi cô đặc, cặn được đưa vào sắc ký lớp mỏng để thu được 1,8 mg chất rắn màu trắng MDI-262 với hiệu suất 11,3%.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,80-4,64 (m, 4H), 4,09-

4,05 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). LC-MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ giá trị được tính toán cho $C_{25}H_{26}FN_6O_2$: 461,2; giá trị đo được: 461,2.

Ví dụ 58: (R)-6-(2-etyl-5-flo-4-hydroxyphenyl)-3-(5-prolyl-1,4,5,6-tetrahydropyrido[3,4-d]imidazol-2-yl)-1H-indazol(MDI-263)



Quy trình tổng hợp tương tự như đối với of MDI-262, ngoại trừ Boc-D-prolin được sử dụng thay vì Boc-L-prolin.

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,82-4,60 (m, 4H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 59: Đánh giá I về hoạt tính dược lý

1. Nguyên tắc thí nghiệm

Hệ thống sàng lọc thuốc dựa trên kinaza JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2 đã được sử dụng để phát hiện khả năng ức chế của các hợp chất phân tử nhỏ đối với hoạt động của kinaza. Kinaza trải qua phản ứng enzym với các cơ chất của nó là IRS1, IGF1Rtide và Poly (4: 1 Glu, Tyr), tiêu thụ ATP để tạo ra ADP, trong đó chất phản ứng ADP-Glo và phương pháp phát quang có thể được sử dụng để phát hiện lượng sản phẩm phản ánh hoạt động của kinaza.

2. Sơ đồ thí nghiệm

2.1. Vật liệu và dụng cụ thí nghiệm

Mục	Tên	Nguồn/Nhà cung cấp	Số danh mục
1	HEPES	Life Technologies	15630-080
2	Chất tẩy rửa BRIJ 35 (10%)	Merck	203728
3	mgCl ₂	Sigma	M1028
4	EGTA	Sigma	E3889
5	ADP-Glo Kinaza Assay	Promega	V9101
6	JAK1	Invitrogen	PV4774
7	JAK2	Invitrogen	PV4210
8	JAK3	Invitrogen	PV3855
9	TYK2	Invitrogen	PV4790
10	ATP	Promega	V915B
11	IRS1	Signalchem	I40-58-1000
12	IGF1Rtide	Signalchem	I15-58
13	Poly (4: 1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
14	Topseal A	PerkinElmer	E5341
15	OptiPlate-384	PerkinElmer	6007290
16	Đĩa vi thể polypropylen 384 giếng	Labcyte	PP-0200
17	Envision	Perkin Elmer	2104
18	Echo	Labcyte	550
19	Máy ly tâm	Eppendorf	5810R

2.2. Phương pháp thí nghiệm

2.2.1. Công thức chất phản ứng kinaza

2.2.1.1. Đệm phản ứng kinaza 1X (400 ml)

Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng
HEPES	1 M (20X)	20 ml	50 mM
mgCl ₂	1 M (100X)	4 ml	10 mM
BRIJ-35	10%(1000X)	400 µl	0,01%
EGTA	Bột	152 mg	1 mM
ddH ₂ O		375,6 ml	

2 mM DTT, sẵn sàng để sử dụng

2.2.1.2. Công thức Kinaza 2X

Dung dịch kinaza JAK1				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
JAK1	7072,4 nM (884X)	0,8 µl	8 nM	4 nM
Đệm phản ứng Kinaza 1X		706,5 µl		

Dung dịch kinaza JAK2				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
JAK2	4955 nM (4955X)	0,2 µl	1 nM	0,5 nM
Đệm phản ứng Kinaza 1X		990,8 µl		

Dung dịch kinaza JAK3				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
JAK3	5341,2 nM (5341,2X)	0,2 µl	1 nM	0,5 nM
Đệm phản ứng Kinaza 1X		1068 µl		

Dung dịch kinaza TYK2				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng

TYK2	6104,7 nM (763X)	1 µl	8 nM	4 nM
Đệm phản ứng Kinaza 1X		762 µl		

2.2.1.3. Công thức hỗn hợp cơ chất 2X

Dung dịch hỗn hợp cơ chất JAK1				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
ATP	10 mM (250X)	2,8 µl	40 µM	20 µM
IRS1	1 mg/ml (10X)	70 µl	0,1 mg/ml	0,05 mg/ml
Đệm phản ứng Kinaza 1X		627,2 µl		

Dung dịch hỗn hợp cơ chất JAK2				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
ATP	10 mM (500X)	1,4 µl	20 µM	10 µM
IGF1Rtide	1 mg/ml (50X)	14 µl	0,02 mg/ml	0,01 mg/ml
Đệm phản ứng Kinaza 1X		684,6 µl		

Dung dịch hỗn hợp cơ chất JAK3				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
ATP	10 mM (500X)	1,4 µl	20 µM	10 µM
Poly (4: 1 Glu, Tyr) Peptit	5 mg/ml (83,3X)	8,4 µl	0,06 mg/ml	0,03 mg/ml

Đệm phản ứng Kinaza 1X		690,2 µl		
------------------------	--	----------	--	--

Dung dịch hỗn hợp cơ chất TYK2				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
ATP	10 mM (500X)	1,4 µl	20 µM	10 µM
IRS1	1 mg/ml (16,67X)	42 µl	0,06 mg/ml	0,03 mg/ml
Đệm phản ứng Kinaza 1X		656,6 µl		

2.2.1.4. Hợp chất được kiểm tra

Tên	Khối lượng/mg	Trọng lượng phân tử	Nồng độ/mM
Filgotinib	5,0	420,5	10
MDI-2	3,3	552,24	10
MDI-201	2,0	554,59	10
MDI-202	1,9	471,50	10
MDI-206	2,0	503,55	10
MDI-203	1,8	488,57	10
MDI-204	2,1	567,63	10
MDI-205	1,9	549,64	10
MDI-207	1,5	455,50	10
MDI-209	1,9	431,47	10
MDI-211	1,6	445,50	10
MDI-213	1,5	461,50	10
MDI-217	1,6	461,54	10

2.2.2. Quy trình thí nghiệm phản ứng Kinaza

2.2.2.1. Quy trình thí nghiệm phản ứng JAK1 & JAK2 Kinaza

a) Pha loãng Filgotinib (dung dịch gốc 10 mM) 10 lần, và pha loãng dung dịch hợp chất được kiểm tra 10 lần bằng DMSO 100%, và sau đó thực hiện một loạt các dung dịch pha loãng theo tỷ lệ 1: 3 trong đĩa pha loãng 384 giếng (Labcyte, PP-0200). Nồng độ của Filgotinib: 1000, 333,33, 111,11, 37,04, 12,35, 4,12, 1,37, 0,46, 0,15, 0,05, 0,02, và 0 μ M; và nồng độ của hợp chất được kiểm tra: 1000, 333,33, 111,11, 37,04, 12,35, 4,12, 1,37, 0,46, 0,15, 0,05, và 0 μ M.

b) Sử dụng Echo để chuyển 0,1 μ l dung dịch hợp chất được kiểm tra (chuẩn bị ở bước a) vào đĩa phản ứng 384 giếng (PE, 6007290), và ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút.

c) Chuyển 5 μ l kinaza (chuẩn bị theo 2.2.1.2) vào đĩa phản ứng 384 giếng (chuẩn bị ở bước b), ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 15 phút.

d) Chuyển 5 μ l hỗn hợp cơ chất (chuẩn bị theo 2.2.1.3) vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 60 phút. Trong hệ thống phản ứng, nồng độ cuối cùng của Filgotinib là 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014, 0,0046, 0,0015, 0,0005, và 0 μ M. Nồng độ cuối cùng của hợp chất được kiểm tra là: 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014, 0,0046, 0,0015, 0,0005, và 0 μ M. Nồng độ cuối cùng của DMSO là 1%.

e) Chuyển 10 μ l ADP-Glo vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

f) Chuyển 20 μ l dung dịch phát hiện vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

g) Sử dụng thiết bị đọc đĩa vi thể đa chức năng Envision để đọc tín hiệu RLU (Đơn vị phát quang tương đối). Cường độ tín hiệu được sử dụng để đặc trưng cho mức độ hoạt động của kinaza.

2.2.2.2. Quy trình thí nghiệm phản ứng JAK3 Kinaza

a) Pha loãng Filgotinib (dung dịch gốc 10 mM) và dung dịch hợp chất được kiểm tra 10 lần với 100% DMSO, và sau đó thực hiện một loạt các dung dịch pha loãng với tỷ lệ 1: 3 trong đĩa pha loãng 384 giếng (Labcyte, PP -0200). Nồng độ Filgotinib là: 10000, 3333,33, 1111,11, 370,37, 123,46, 41,15, 13,72, 4,57, 1,52, 0,51, 0,17, và 0 μ M; và nồng độ của hợp chất được kiểm tra là: 1000, 333,33, 111,11, 37,04, 12,35, 4,12, 1,37, 0,46, 0,15, 0,05, và 0 μ M.

b) Sử dụng Echo để chuyển 0,1 μ l dung dịch hợp chất được kiểm tra (chuẩn bị ở bước a) vào đĩa phản ứng 384 giếng (PE, 6007290), và ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút.

c) Chuyển 5 μ l kinaza (chuẩn bị theo 2.2.1.2) vào đĩa phản ứng 384 giếng (chuẩn bị ở bước b), ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 15 phút.

d) Chuyển 5 μ l hỗn hợp cơ chất (chuẩn bị theo 2.2.1.3) vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 60 phút. Trong hệ thống phản ứng, nồng độ cuối cùng của Filgotinib là 100, 33,33, 11,11, 3,70, 1,23, 0,412, 0,137, 0,046, 0,015, 0,005, 0,002, và 0 μ M. Nồng độ cuối cùng của hợp chất được kiểm tra là: 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014, 0,0046, 0,0015, 0,0005, và 0 μ M. Nồng độ cuối cùng của DMSO là 1%.

e) Chuyển 10 μ l ADP-Glo vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm nó ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

f) Chuyển 20 μ l dung dịch phát hiện vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

g) Sử dụng thiết bị đọc đĩa vi thể đa chức năng Envision để đọc tín hiệu RLU (Đơn vị phát quang tương đối). Cường độ tín hiệu được sử dụng để đặc trưng cho mức độ hoạt động của kinaza.

2.2.2.3. Quy trình thí nghiệm phản ứng TYK2 Kinaza

a) Pha loãng Filgotinib (dung dịch gốc 10 mM) gấp 3,3 lần và dung dịch hỗn hợp được kiểm tra 10 lần bằng DMSO 100%, và sau đó thực hiện một loạt các dung dịch pha loãng theo tỷ lệ 1: 3 trong đĩa pha loãng 384 giếng (Labcyte, PP-0200). Các nồng độ của

Filgotinib là: 3000, 1000, 333,33, 111,11, 37,04, 12,35, 4,12, 1,37, 0,46, 0,15, 0,05, và 0 μM ; và nồng độ của hợp chất được kiểm tra là: 1000, 333,33, 111,11, 37,04, 12,35, 4,12, 1,37, 0,46, 0,15, 0,05, và 0 μM .

b) Sử dụng Echo để chuyển 0,1 μl dung dịch hợp chất được kiểm tra (chuẩn bị ở bước a) vào đĩa phản ứng 384 giếng (PE, 6007290) và ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút.

c) Chuyển 5 μl kinaza (được chuẩn bị theo 2.2.1.2) vào đĩa phản ứng 384 giếng (được chuẩn bị ở bước b), ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút, và ủ ở 25°C cho 15 phút.

d) Chuyển 5 μl hỗn hợp cơ chất (được chuẩn bị theo 2.2.1.3) vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 60 phút. Trong hệ thống phản ứng, nồng độ cuối cùng của Filgotinib là 30, 10, 3,3333, 1,1111, 0,3704, 0,1235, 0,0412, 0,0137, 0,0046, 0,0015, 0,0005, và 0 μM . Nồng độ cuối cùng của hợp chất được kiểm tra là: 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014, 0,0046, 0,0015, 0,0005, và 0 μM . Nồng độ cuối cùng của DMSO là 1%.

e) Chuyển 10 μl ADP-Glo vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

f) Chuyển 20 μl dung dịch phát hiện vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

g) Sử dụng thiết bị đọc đĩa vi thể đa năng Envision để đọc tín hiệu RLU (Đơn vị phát quang tương đối). Cường độ tín hiệu được sử dụng để đặc trưng cho mức độ hoạt động của kinaza.

2.2.3. Phương pháp xử lý dữ liệu thí nghiệm

Tỷ lệ ức chế hợp chất (% inh) = (đối chứng âm - hợp chất)/(đối chứng âm - đối chứng dương) * 100%

Đối chứng âm: DMSO

Đối chứng dương: 10 μM /100 μM /30 μM Filgotinib

IC50 (nồng độ ức chế một nửa) của hợp chất có thể thu được bằng cách sử dụng công thức phù hợp phi tuyến sau:

$$Y = \text{Đáy} + (\text{Đỉnh} - \text{Đáy}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50}-X) * \text{HillSlope}))})$$

X: giá trị log của nồng độ hợp chất

Y: Tỷ lệ ức chế hợp chất (% inh)

Phương trình tính hệ số Z':

$$Z' = 1 - 3 (SD_{\min} + SD_{\max}) / (AVE_{\max} - AVE_{\min})$$

trong đó:

Min là giá trị RLU của đối chứng dương 10 μM /100 μM /30 μM Filgotinib, và Max là giá trị RLU của đối chứng âm; và

SD là sai số tiêu chuẩn và AVE là giá trị trung bình của RLU.

3. Kết quả thí nghiệm

3.1 Kết quả kiểm tra chất lượng của thí nghiệm liên kết

3.1.1 Kết quả kiểm soát chất lượng của thí nghiệm liên kết JAK1

$$Z' = 0,77\text{CV\% (tối thiểu)} = 0\% \text{ CV\% (tối đa)} = 6,2\%$$

3.1.2 Kết quả kiểm soát chất lượng của thí nghiệm liên kết JAK2

$$Z' = 0,78\text{CV\% (tối thiểu)} = 2,9\% \text{ CV\% (tối đa)} = 5,7\%$$

3.1.3 Kết quả kiểm soát chất lượng của thí nghiệm liên kết JAK3

$$Z' = 0,71\text{CV\% (tối thiểu)} = 7,0\% \text{ CV\% (tối đa)} = 11,3\%$$

3.1.4 Kết quả kiểm soát chất lượng của thí nghiệm liên kết TYK2

$$Z' = 0,77\text{CV\% (tối thiểu)} = 3,9\% \text{ CV\% (tối đa)} = 6,8\%$$

3.2. Tóm tắt kết quả kiểm tra thu được

Mục	Hợp chất được kiểm tra	Hillslope	IC50 (nM)
Thí nghiệm JAK1	Filgotinib	1,067	25,550
	MDI-2	1,356	0,8056
	MDI-201	3,487	0,138
	MDI-202	5,052	0,125
	MDI-206	1,091	0,943
Thí nghiệm JAK2	Filgotinib	1,142	67,920
	MDI-2	1,271	0,7723
	MDI-201	1,633	0,217
	MDI-202	2,385	0,279
	MDI-206	1,457	0,556
Thí nghiệm JAK3	Filgotinib	1,318	1343
	MDI-2	1,569	0,7649
	MDI-201	1,989	0,187
	MDI-202	2,038	0,160
	MDI-206	1,216	0,628
Thí nghiệm TYK2	Filgotinib	1,037	128,0
	MDI-2		1,630
	MDI-201	1,411	0,281
	MDI-202	1,416	0,318
	MDI-206	0,744	7,229

Tóm lại, chỉ các giá trị IC50 được trình bày cho các hợp chất được kiểm tra dưới đây.

Mục	Hợp chất được kiểm tra	IC50 (nM)
-----	------------------------	-----------

Thí nghiệm JAK1	Filgotinib	25,550
	MDI-203	0,160
	MDI-204	0,152
	MDI-205	0,121
	MDI-207	0,120
	MDI-209	0,128
	MDI-211	0,162
	MDI-213	0,146
	MDI-217	0,122
Thí nghiệm JAK2	Filgotinib	67,920
	MDI-203	0,208
	MDI-204	0,176
	MDI-205	0,158
	MDI-207	0,160
	MDI-209	0,165
	MDI-211	0,198
	MDI-213	0,166
	MDI-217	0,217
Thí nghiệm JAK3	Filgotinib	1343
	MDI-203	0,212
	MDI-204	0,238
	MDI-205	0,178
	MDI-207	0,132
	MDI-209	0,158

Thí nghiệm TYK2	MDI-211	0,160
	MDI-213	0,116
	MDI-217	0,137
	Filgotinib	128,0
	MDI-203	0,328
	MDI-204	0,200
	MDI-205	0,194
	MDI-207	0,474
	MDI-209	0,281
	MDI-211	0,266
	MDI-213	0,146
	MDI-217	0,391

Kết quả thí nghiệm trên chứng minh rằng: MDI-2, MDI-201, MDI-202, MDI-206, MDI-203, MDI-204, MDI-207, MDI-209, MDI-211, MDI-213, và MDI-217 có thể ức chế JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2 ở nồng độ cực kỳ thấp, và hoạt động ức chế của các hợp chất trong các ví dụ này cao hơn nhiều so với hoạt tính của Filgotinib.

Ví dụ 60: Đánh giá II về hoạt tính dược lý

1. Nguyên tắc thí nghiệm

Nguyên tắc thí nghiệm của việc đánh giá hoạt tính dược lý trong ví dụ này giống với nguyên tắc được mô tả trong Ví dụ 59, nhưng các vật liệu hoặc dụng cụ thí nghiệm được sử dụng và/hoặc một số tham số điều kiện thử nghiệm cụ thể (cụ thể như công thức kinaza, công thức cơ chất, quy trình thí nghiệm phản ứng kinaza, và tương tự) khác nhau và được điều chỉnh.

2. Sơ đồ thí nghiệm

2.1. Vật liệu và dụng cụ thí nghiệm

TT	Tên	Nguồn/Nhà cung cấp	Số danh mục
1	HEPES	Life Technologies	15630-080
2	Chất tẩy rửa BRIJ 35 (10%)	Sigma	1018940100
3	mgCl ₂	Sigma	M1028
4	EGTA	Sigma	E3889
5	ADP-Glo Kinaza Assay	Promega	V9101
6	JAK1	Carna	08-144
7	JAK2	Carna	08-045
8	JAK3	Carna	08-046
9	TYK2	Carna	08-147
10	ATP	Promega	V915B
11	IRS1	Signalchem	I40-58-1000
12	IGF1Rtide	Signalchem	I15-58
13	Poly (4: 1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
15	Đĩa vi thể nông phẳng màu trắng polypropylen 384 giếng	Greiner	784075
16	Đĩa vi thể polypropylen 384 giếng	Labcyte	PP-0200
17	Máy đọc đĩa vi thể Biotek	Biotek	Synergy 4
18	Máy ly tâm tốc độ thấp cho đĩa vi thể	XiangZhi	TD5B

2.2. Phương pháp thí nghiệm

2.2.1. Công thức chất phản ứng kinaza

2.2.1.1. Đệm phản ứng kinaza 1X (400 ml)

Công thức này giống như công thức đệm phản ứng kinaza 1X trong Ví dụ 59.

2.2.1.2. Công thức kinaza 2X

Dung dịch kinaza JAK1				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
JAK1	3225 nM (884X)	5,21 µl	40 nM	20 nM
Đệm phản ứng Kinaza 1X		414,79 µl		

Dung dịch kinaza JAK2				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
JAK2	4256 nM (4955X)	0,2 µl	2 nM	1 nM
Đệm phản ứng Kinaza 1X		419,8 µl		

Dung dịch kinaza JAK3				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
JAK3	3195 nM (5341,2X)	0,5 µl	4 nM	2 nM
Đệm phản ứng Kinaza 1X		419,5 µl		

Dung dịch kinaza TYK2				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 2X	Nồng độ cuối cùng
TYK2	3174 nM (763X)	2,65 µl	20 nM	10 nM
Đệm phản ứng Kinaza 1X		417,35 µl		

2.2.1.3. Công thức hỗn hợp cơ chất 4X

Dung dịch hỗn hợp cơ chất JAK1				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 4X	Nồng độ cuối cùng
ATP	10 mM (125X)	2,4 µl	80 µM	30 µM
IRS1	1 mg/ml (5X)	60 µl	0,2 mg/ml	0,05 mg/ml
Đệm phản ứng Kinaza 1X		237,6 µl		

Dung dịch hỗn hợp cơ chất JAK2				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 4X	Nồng độ cuối cùng
ATP	10 mM (500X)	6 µl	20 µM	5 µM
IGF1Rtide	1 mg/ml (25X)	12 µl	0,04 mg/ml	0,01 mg/ml
Đệm phản ứng Kinaza 1X		287,4 µl		

Dung dịch hỗn hợp cơ chất JAK3				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 4X	Nồng độ cuối cùng
ATP	10 mM (250X)	1,2 µl	40 µM	10 µM
Poly (4: 1 Glu, Tyr) Peptit	5 mg/ml (41,6X)	6 µl	0,12 mg/ml	0,03 mg/ml
Đệm phản ứng Kinaza 1X		292,8 µl		

Dung dịch hỗn hợp cơ chất TYK2				
Tên	Nồng độ gốc	Thể tích	Nồng độ cuối cùng 4X	Nồng độ cuối cùng
ATP	10 mM (250X)	1,2 µl	40 µM	10 µM
IRS1	1 mg/ml (5X)	60 µl	0,08 mg/ml	0,02 mg/ml
Đệm phản ứng Kinaza 1X		238,8 µl		

2.2.1.4. Hợp chất được kiểm tra

Tên	Khối lượng/mg	Trọng lượng phân tử	Nồng độ/mM
Filgotinib	5,0	420,5	10
MDI-208	1,6	417,49	10
MDI-210	1,4	431,52	10
MDI-214	1,5	469,48	10
MDI-215	1,5	469,48	10
MDI-218	1,5	467,52	10
MDI-219	1,7	481,55	10
MDI-220	1,5	495,57	10
MDI-221	1,5	457,51	10
MDI-224	1,5	431,52	10
MDI-225	1,6	447,51	10
MDI-216	1,5	476,51	10
MDI-226	1,7	405,43	10
MDI-227	1,6	419,46	10
MDI-228	1,5	433,49	10
MDI-229	1,5	445,50	10

MDI-230	1,4	447,51	10
MDI-233	1,6	474,54	10
MDI-235	1,8	489,56	10
MDI-231	1,5	460,51	10
MDI-232	1,8	446,49	10
MDI-234	1,5	476,51	10
MDI-236	1,8	503,58	10
MDI-237	2,3	432,5	10
MDI-239	1,5	445,5	10
MDI-240	1,6	490,5	10
MDI-242	1,4	432,5	10
MDI-243	1,7	476,5	10
MDI-244	1,8	462,5	10
MDI-245	1,6	490,5	10
MDI-246	1,5	420,5	10
MDI-247	1,8	434,5	10
MDI-248	1,5	450,5	10
MDI-249	1,9	471,5	10
MDI-250	1,6	485,5	10
MDI-251	2,1	476,5	10
MDI-252	1,8	421,4	10
MDI-253	1,6	435,5	10
MDI-255	1,4	477,5	10
MDI-256	1,4	430,4	10

MDI-257	1,6	434,5	10
MDI-258	1,5	459,5	10
MDI-259	1,7	446,5	10
MDI-260	1,7	460,5	10
MDI-261	1,6	487,5	10
MDI-262	1,7	460,5	10
MDI-263	1,3	460,5	10

2.2.2. Quy trình thí nghiệm phản ứng Kinaza

2.2.2.1. Quy trình thí nghiệm phản ứng JAK1 & JAK2 Kinaza

a) Pha loãng dung dịch hợp chất được kiểm tra 5 lần bằng DMSO 100%. Sau đó, sử dụng DMSO 100% làm chất pha loãng, thực hiện một loạt các dung dịch pha loãng theo tỷ lệ 1: 3 đối với Filgotinib (dung dịch gốc 10 mM) và dung dịch hợp chất được kiểm tra trong đĩa pha loãng 96 giếng. Lấy ra 1 μ l dung dịch hợp chất và thêm vào 49 μ l dung dịch đệm phản ứng kinaza, và lắc hỗn hợp thu được trên máy lắc đĩa vi thể trong 20 phút.

b) Chuyển 2 μ l kinaza (được chuẩn bị theo 2.2.1.2) vào đĩa phản ứng 384 giếng, thêm 1 μ l dung dịch hợp chất được kiểm tra (chuẩn bị ở bước a) vào đĩa phản ứng 384 giếng (Greiner, 784075), ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 10 phút.

c) Chuyển 1 μ l hỗn hợp cơ chất (được chuẩn bị theo 2.2.1.3) vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 60 phút. Trong hệ thống phản ứng, nồng độ cuối cùng của Filgotinib là 50, 12,5, 3,125, 0,7812, 0,1953, 0,0488, 0,0122, 0,003, 0,00076, 0,00019, và 0,000047 μ M. Nồng độ cuối cùng của hợp chất được kiểm tra là: 10, 2,5, 0,625, 0,15625, 0,039, 0,0097, 0,0024, 0,0006, 0,0015, 0,000038, và 0,0000095 μ M. Nồng độ cuối cùng của DMSO là 0,5%.

d) Chuyển 4 μ l ADP-Glo vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

e) Chuyển 8 μ l dung dịch phát hiện vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

f) Sử dụng thiết bị đọc đĩa vi thể đa năng Biotek để đọc tín hiệu RLU (Đơn vị phát quang tương đối). Cường độ tín hiệu được sử dụng để đặc trưng cho mức độ hoạt động của kinaza.

2.2.2.2. Quy trình thí nghiệm phản ứng JAK3 & TYK2 Kinaza

a) Pha loãng dung dịch hợp chất được kiểm tra 5 lần bằng DMSO 100%. Sau đó, sử dụng DMSO 100% làm chất pha loãng, thực hiện một loạt các dung dịch pha loãng theo tỷ lệ 1: 3 đối với Filgotinib (dung dịch gốc 10 mM) và dung dịch hợp chất được kiểm tra trong đĩa pha loãng 96 giếng. Lấy ra 1 μ l dung dịch hợp chất và thêm vào 49 μ l dung dịch đệm phản ứng kinaza, và lắc hỗn hợp thu được trên máy lắc microplate trong 20 phút.

b) Chuyển 2 μ l kinaza (được chuẩn bị theo 2.2.1.2) vào đĩa phản ứng 384 giếng, và thêm 1 μ l dung dịch hợp chất được kiểm tra (chuẩn bị ở bước a) vào đĩa phản ứng 384 giếng (Greiner, 784075), ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 10 phút.

c) Chuyển 1 μ l hỗn hợp cơ chất (được chuẩn bị theo 2.2.1.3) vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 60 phút. Trong hệ thống phản ứng, nồng độ cuối cùng của Filgotinib là 50, 16,67, 5,555, 1,851, 0,617, 0,205, 0,0686, 0,0228, 0,00762, và 0,0025 μ M. Nồng độ cuối cùng của hợp chất được kiểm tra là 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014, 0,0046, 0,0015, và 0,0005 μ M. Nồng độ cuối cùng của DMSO là 0,5%.

d) Chuyển 4 μ l ADP-Glo vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

e) Chuyển 8 μ l dung dịch phát hiện vào đĩa phản ứng 384 giếng, ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút và ủ ở 25°C trong 40 phút.

f) Sử dụng thiết bị đọc đĩa vi thể đa năng Biotek để đọc tín hiệu RLU (Đơn vị phát quang tương đối). Cường độ tín hiệu được sử dụng để đặc trưng cho mức độ hoạt động của kinaza.

2.2.3. Phương pháp xử lý dữ liệu thực nghiệm

Giống như phương pháp xử lý dữ liệu thực nghiệm được sử dụng trong Ví dụ 59.

3. Kết quả thí nghiệm

Mục	Hợp chất được kiểm tra	IC ₅₀ (nM)
Thí nghiệm JAK1	Filgotinib	88
	MDI-208	0,153
	MDI-210	0,347
	MDI-214	0,303
	MDI-215	0,197
	MDI-218	0,825
	MDI-219	1,38
	MDI-220	2,02
	MDI-221	0,128
	MDI-224	0,248
	MDI-225	0,226
	MDI-216	0,134
	MDI-226	0,308
	MDI-227	0,224
	MDI-228	0,398
	MDI-229	0,753
	MDI-230	0,819
	MDI-233	1,31
	MDI-235	0,0395
	MDI-231	0,530

	MDI-232	0,745
	MDI-234	0,206
	MDI-236	0,0403
Thí nghiệm JAK2	Filgotinib	71
	MDI-208	0,440
	MDI-210	1,11
	MDI-214	0,273
	MDI-215	0,277
	MDI-218	0,614
	MDI-219	1,38
	MDI-220	1,38
	MDI-221	0,363
	MDI-224	0,754
	MDI-225	0,390
	MDI-216	0,233
	MDI-226	0,371
	MDI-227	0,246
	MDI-228	0,355
	MDI-229	0,356
	MDI-230	0,555
	MDI-233	1,33
	MDI-235	0,166
	MDI-231	1,17
	MDI-232	1,04

	MDI-234	0,737
	MDI-236	0,329
Thí nghiệm JAK3	Filgotinib	1463
	MDI-208	1,11
	MDI-210	0,979
	MDI-214	0,352
	MDI-215	0,308
	MDI-218	0,948
	MDI-219	2,29
	MDI-220	3,15
	MDI-221	0,379
	MDI-224	2,01
	MDI-225	0,487
	MDI-216	0,247
	MDI-226	0,676
	MDI-227	0,441
	MDI-228	0,565
	MDI-229	0,481
	MDI-230	0,821
	MDI-233	2,60
	MDI-235	0,183
	MDI-231	0,893
	MDI-232	0,868
	MDI-234	0,375

		MDI-236	0,141
	Thí nghiệm TYK2	Filgotinib	532
		MDI-208	9,31
		MDI-210	31,5
		MDI-214	2,8
		MDI-215	1,58
		MDI-218	1,75
		MDI-219	1,88
		MDI-220	5,56
		MDI-221	7,60
		MDI-224	16,1
		MDI-225	3,50
		MDI-216	1,62
		MDI-226	4,18
		MDI-227	3,89
		MDI-228	4,76
		MDI-229	4,71
		MDI-230	6,57
		MDI-233	3,50
		MDI-235	0,142
		MDI-231	1,31
		MDI-232	2,26
		MDI-234	0,438
		MDI-236	0,0954

Mục	Hợp chất được kiểm tra	IC50 (nM)
Thí nghiệm JAK1	Filgotinib	46,2
	MDI-237	0,758
	MDI-239	1,15
	MDI-240	0,450
	MDI-242	67,2
	MDI-243	0,118
	MDI-244	0,248
	MDI-245	0,178
	MDI-246	0,241
	MDI-247	0,557
	MDI-248	0,093
	MDI-249	0,307
	MDI-250	0,395
	MDI-251	0,144
	MDI-252	1,8
	MDI-253	2,9
	MDI-255	57,2
	MDI-256	0,700
	MDI-257	0,185
	MDI-258	0,939
	MDI-259	0,659
	MDI-260	2,28

Thí nghiệm JAK2	MDI-261	0,154
	MDI-262	0,319
	MDI-263	0,120
	Filgotinib	47,6
	MDI-237	0,588
	MDI-239	1,20
	MDI-240	0,842
	MDI-242	28,6
	MDI-243	0,499
	MDI-244	0,915
	MDI-245	0,648
	MDI-246	0,973
	MDI-247	1,88
	MDI-248	0,560
	MDI-249	0,697
	MDI-250	0,974
	MDI-251	0,818
	MDI-252	2,6
	MDI-253	1,6
	MDI-255	37,4
	MDI-256	3,06
	MDI-257	0,600
	MDI-258	3,31
	MDI-259	1,30

	MDI-260	2,99
	MDI-261	0,703
	MDI-262	1,54
	MDI-263	0,717
Thí nghiệm JAK3	Filgotinib	1051
	MDI-237	1,39
	MDI-239	4,94
	MDI-240	2,02
	MDI-242	152
	MDI-243	0,269
	MDI-244	0,550
	MDI-245	0,306
	MDI-246	0,709
	MDI-247	1,30
	MDI-248	0,303
	MDI-249	0,398
	MDI-250	0,497
	MDI-251	0,406
	MDI-252	2,2
	MDI-253	1,5
	MDI-256	2,71
	MDI-257	0,381
	MDI-258	2,36
	MDI-259	1,29

	MDI-260	2,47
	MDI-261	0,473
	MDI-262	1,22
	MDI-263	0,458
Thí nghiệm TYK2	Filgotinib	233
	MDI-237	9,68
	MDI-239	19,2
	MDI-240	5,34
	MDI-242	583
	MDI-243	0,167
	MDI-244	1,31
	MDI-245	0,365
	MDI-246	1,52
	MDI-247	2,35
	MDI-248	0,578
	MDI-249	1,93
	MDI-250	0,993
	MDI-251	1,33
	MDI-252	22
	MDI-253	31
	MDI-256	6,14
	MDI-257	0,684
	MDI-258	6,27
	MDI-259	2,94

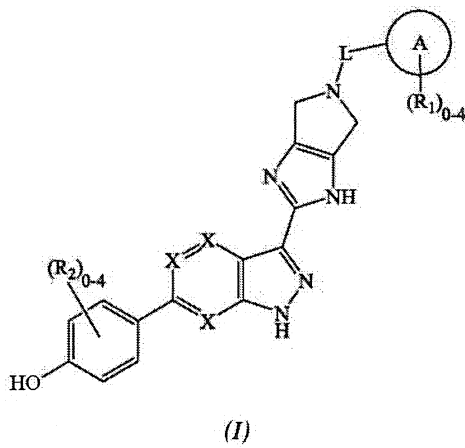
	MDI-260	8,98
	MDI-261	1,16
	MDI-262	2,59
	MDI-263	0,717

Các kết quả thí nghiệm trên đây cho thấy rằng trong số các hợp chất theo sáng chế được kiểm tra trong Ví dụ 60, ngoại trừ một số hợp chất trong ví dụ có hoạt tính tương đương như Filgotinib, hầu hết các hợp chất được kiểm tra có thể ức chế JAK1, JAK2, JAK3 và TYK3 ở mức nồng độ rất thấp và hoạt tính ức chế của các hợp chất này cao hơn nhiều so với Filgotinib.

Mặc dù các phương án thực hiện cụ thể của sáng chế đã được minh họa và mô tả, nhưng các phương án thực hiện được mô tả chỉ nhằm mục đích làm rõ sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng, có thể thực hiện nhiều thay đổi và cải biến khác nhau mà vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I),



hoặc muối được dụng, hoặc đồng phân quang học của chúng,

trong đó

L là CH_2 , $-\text{C}(\text{O})-$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_2-$

vòng A là một C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl vòng đơn, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đơn có 5-7 phần tử, dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử, hoặc một vòng ba có 11-15 phần tử;

mỗi R_1 độc lập là halogen, CN, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, OH, OC_{1-8} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, một dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl vòng đơn, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl có vòng đơn có 5-7 phần tử, hoặc dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử;

trong đó mỗi C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, và OC_{1-8} alkyl được thể tùy ý và độc lập với 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R_3 được lựa chọn độc lập; và

trong đó mỗi C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl vòng đơn, C_{7-11} aryl vòng đôi, dị aryl vòng đơn có 5-7 phần tử, và dị aryl vòng đôi có 7-11 phần tử được thể tùy ý và độc lập với 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R_4 được lựa chọn độc lập;

mỗi R_2 độc lập là halogen, CN, NO_2 , C_{1-6} alkyl, OH, OC_{1-6} alkyl, hoặc OC_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl được thể tùy ý và độc lập với 1, 2, hoặc 3 nhóm thế được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, OH, OC_{1-4} alkyl, và OC_{1-4} haloalkyl;

mỗi R_3 độc lập là halogen, CN, C_{1-3} alkyl, $C(O)NR_7R_8$, NR_5R_6 , OH, OC_{1-6} alkyl, hoặc một dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, trong đó mỗi dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý và độc lập với 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế R_4 được lựa chọn độc lập;

mỗi R_4 độc lập là halogen, C_{1-3} alkyl, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, OH, hoặc OC_{1-6} alkyl;

mỗi R_5 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_6 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_7 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_8 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi X độc lập là CH.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó L là $-CO-$ hoặc $-S(O)_2-$.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân quang học của chúng, trong đó vòng A là C_{3-7} xycloalkyl, dị xycloalkyl có 3-7 phần tử, C_{5-7} aryl vòng đơn, hoặc dị aryl vòng đơn có 5-7 phần tử.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc đồng phân quang học của chúng, trong đó vòng A là dị aryl vòng đơn có 5-6 phần tử, hoặc phenyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân quang học của chúng, trong đó 0, hoặc 1 R_1 có mặt, và

R_1 là C_{1-6} alkyl hoặc dị xycloalkyl có 5-7 phần tử;

trong đó C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 các nhóm thế R_3 được lựa chọn độc lập, và

trong đó dị xycloalkyl có 5-7 phần tử được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R_4 được lựa chọn độc lập; và

mỗi nhóm thế R_4 độc lập là C_{1-3} alkyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân quang học của chúng, trong đó 1 hoặc 2 R_2 có mặt, và mỗi R_2 độc lập là halogen hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl được thể tùy ý và độc lập bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, OH, OC_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân quang học của chúng, trong đó

L là -CO-, và -S(O)₂-;

vòng A là dị aryl vòng đơn có 5-7 phần tử; và

mỗi R_1 độc lập là C_{1-8} alkyl hoặc dị xycloalkyl có 3-7 phần tử;

trong đó mỗi C_{1-8} alkyl được thể tùy ý và độc lập bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R_3 được lựa chọn độc lập; và

trong đó mỗi dị xycloalkyl có 3-7 phần tử được thể tùy ý và độc lập bởi 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R_4 được lựa chọn độc lập.

8. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân quang học của chúng, trong đó vòng A là dị aryl vòng đơn có 5-6 phần tử, hoặc phenyl.

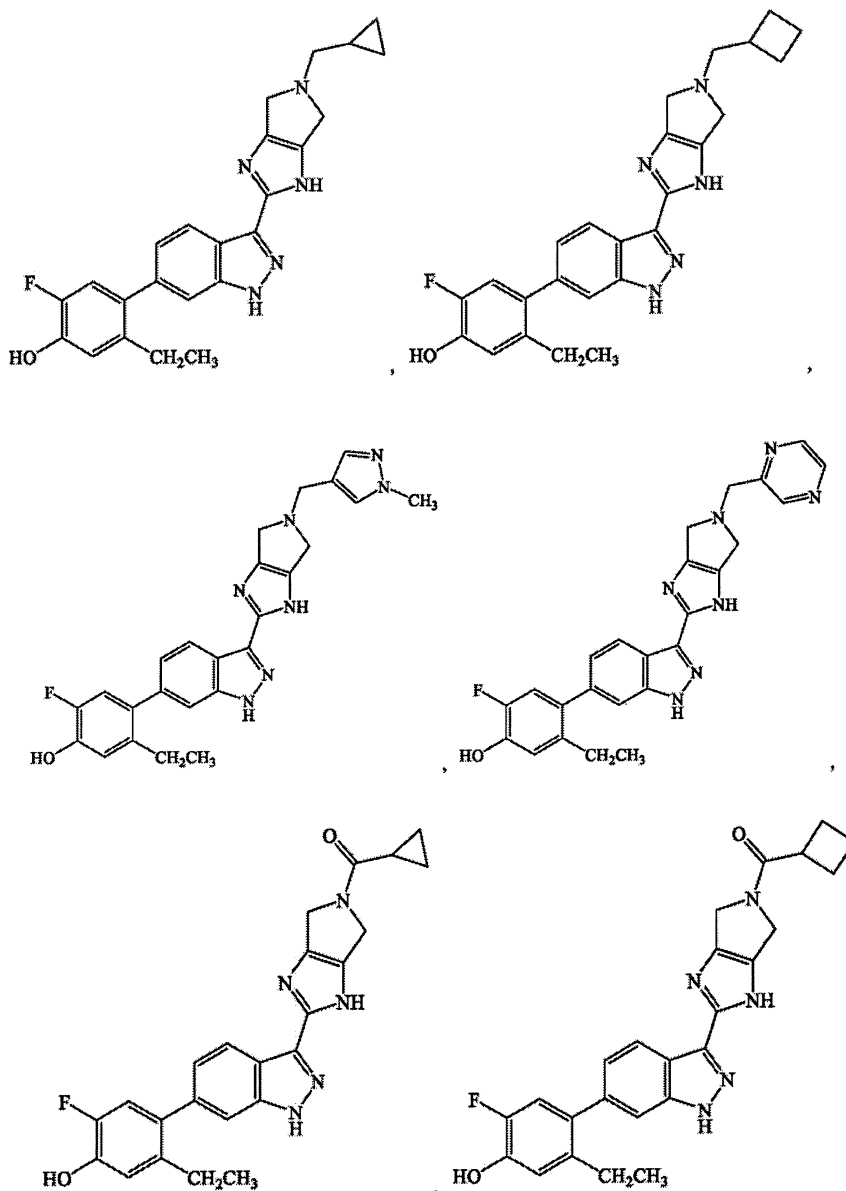
9. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân quang học của chúng, trong đó 0 hoặc 1 R_1 có mặt, và

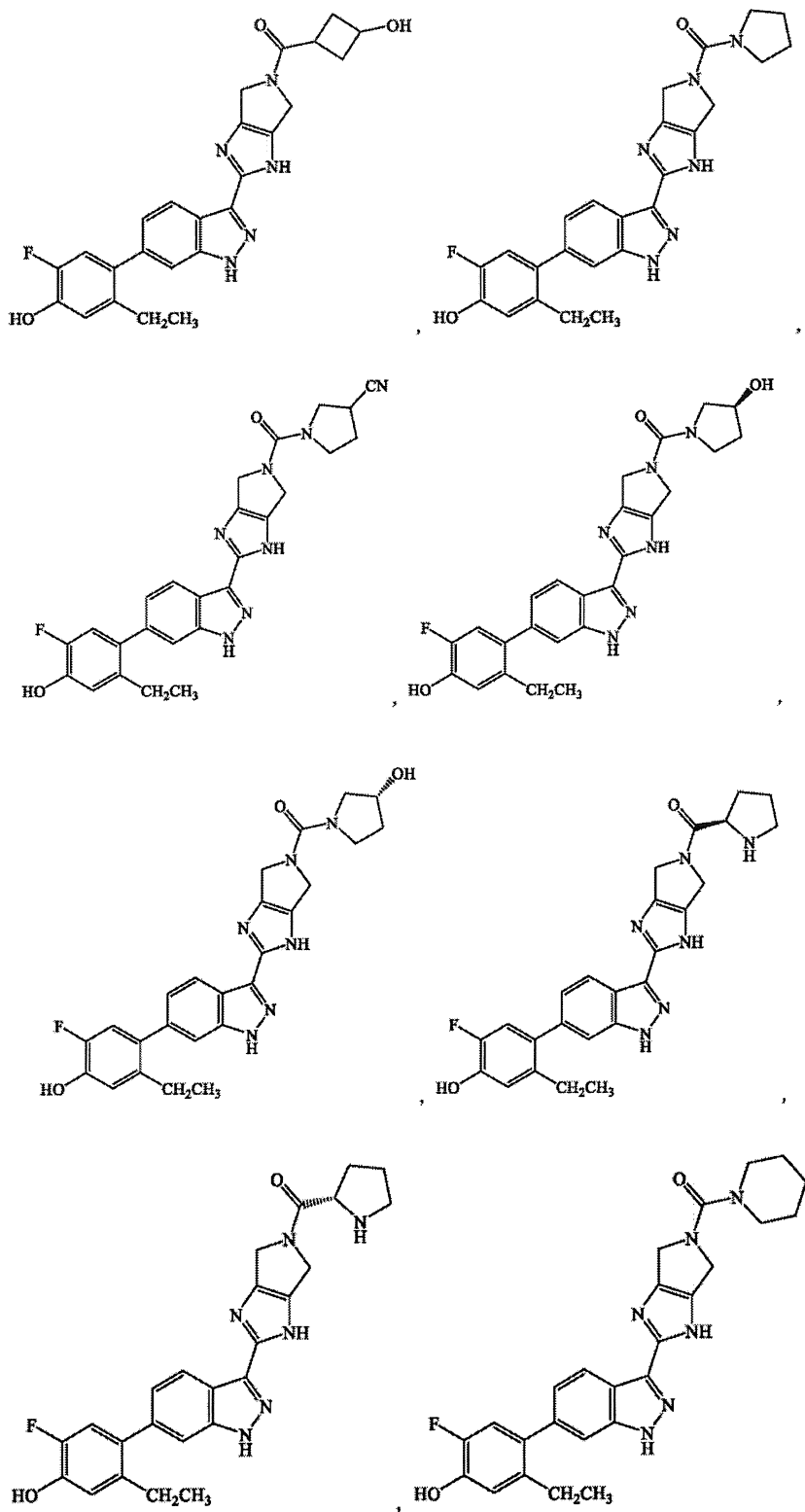
R_1 là C_{1-6} alkyl hoặc dị xycloalkyl có 5-7 phần tử;

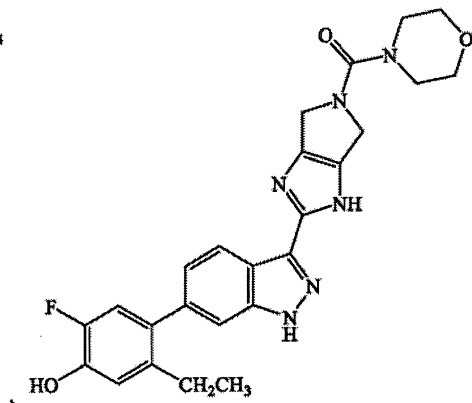
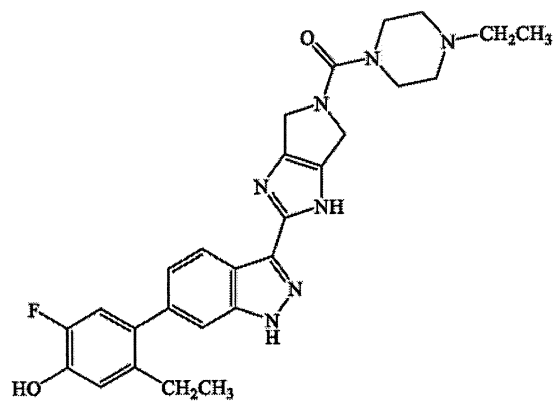
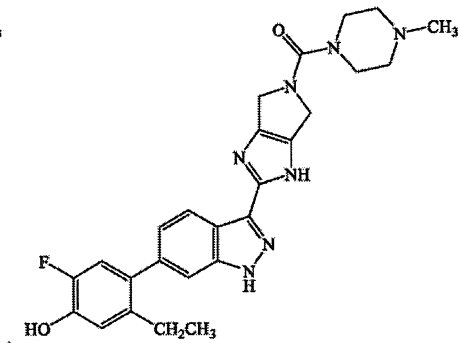
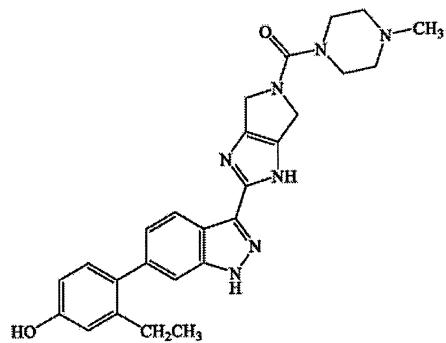
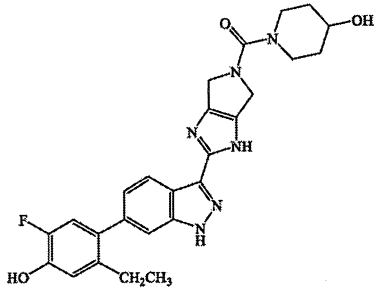
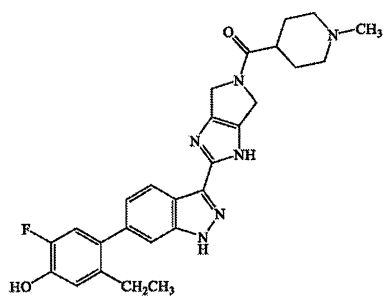
trong đó C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 nhóm thế R_3 được lựa chọn độc lập; và

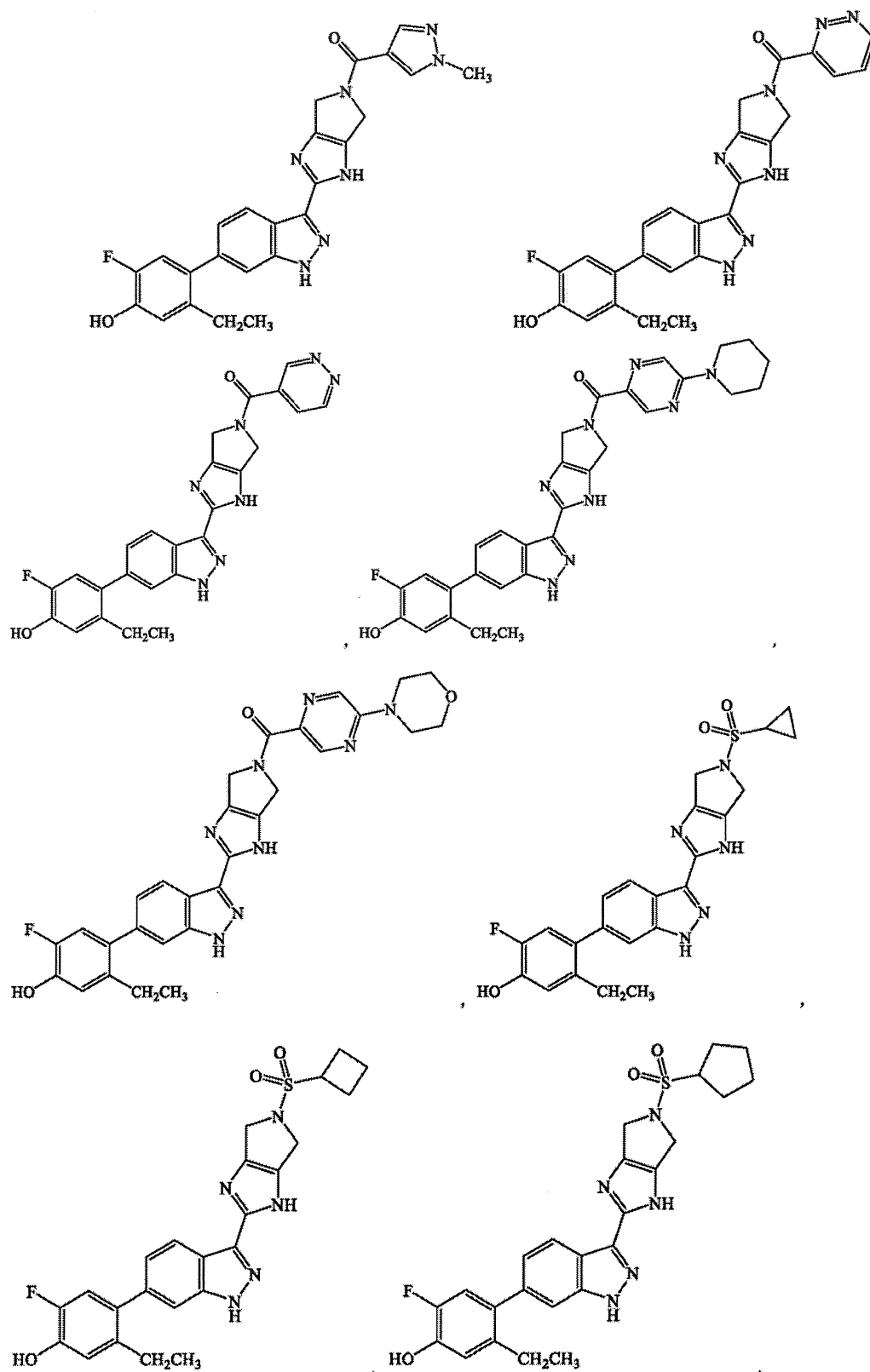
mỗi nhóm thế R₄ độc lập là C₁₋₃ alkyl.

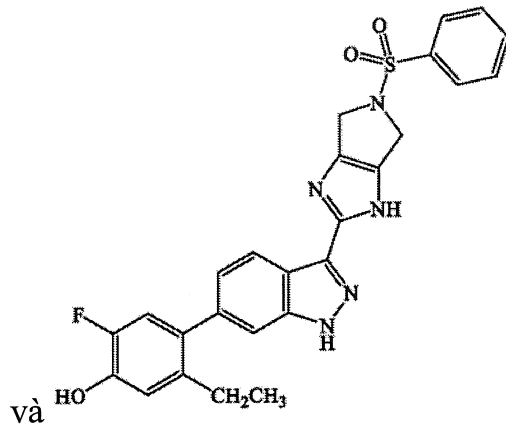
11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc đồng phân quang học của chúng, trong đó hợp chất hoặc đồng phân quang học của chúng, được chọn từ nhóm bao gồm:





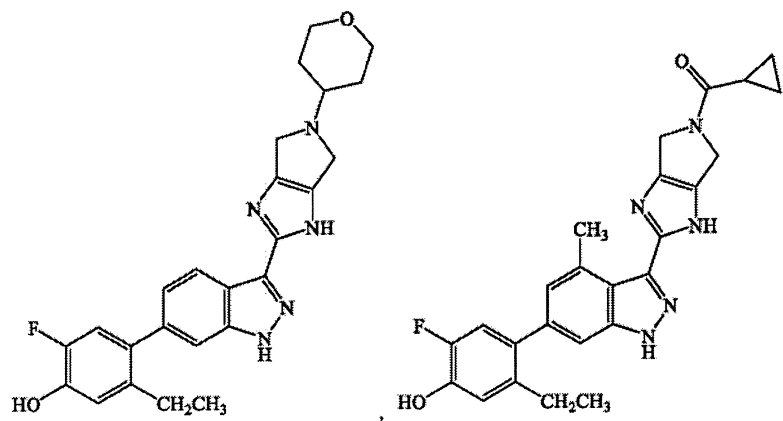
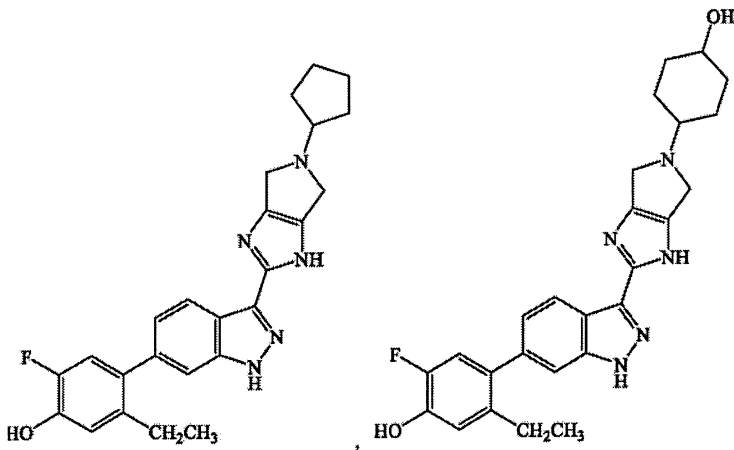


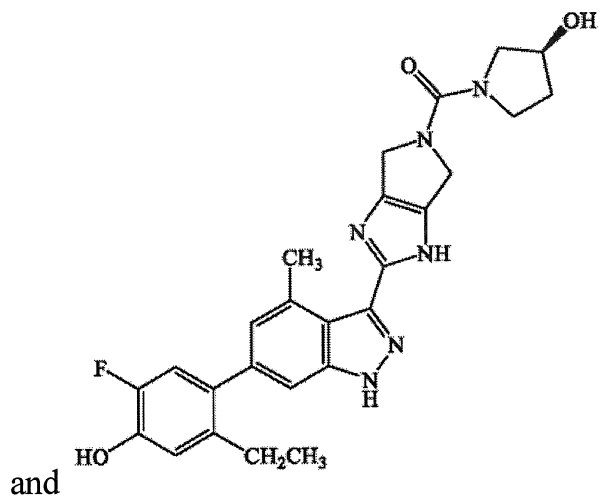




12. Dược phẩm, bao gồm hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc đồng phân quang học của chúng, và một hoặc nhiều chất mang, phụ gia hoặc tá dược được dụng.

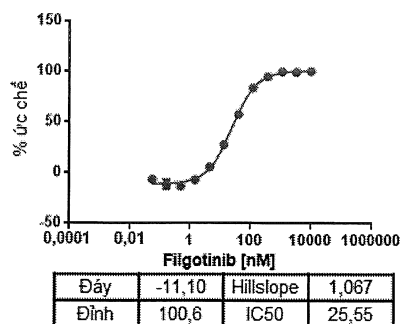
13. Hợp chất được lựa chọn trong nhóm bao gồm:



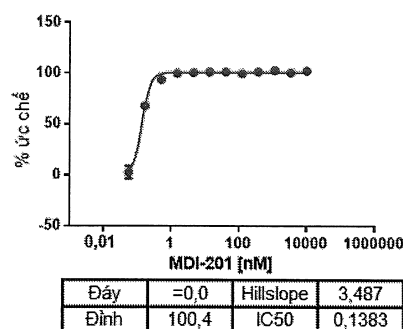


hoặc muối được dùng hoặc đồng phân quang học của chúng.

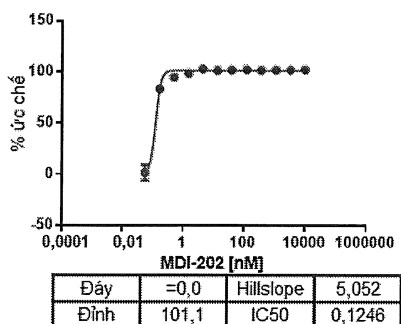
Chuẩn độ liều Filgotinib trong phân tích ADP-Glo JAK1



Chuẩn độ liều MDI-201 trong phân tích ADP-Glo JAK1



Chuẩn độ liều MDI-202 trong phân tích ADP-Glo JAK1



Chuẩn độ liều MDI-206 trong phân tích ADP-Glo JAK1

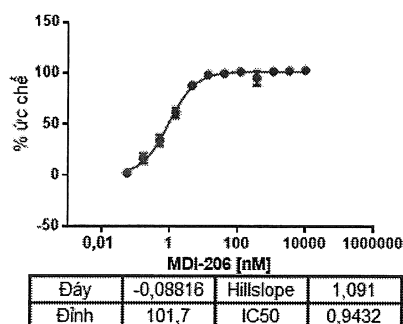
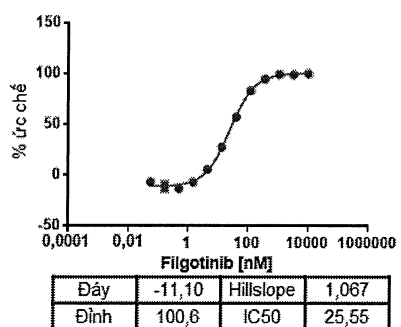
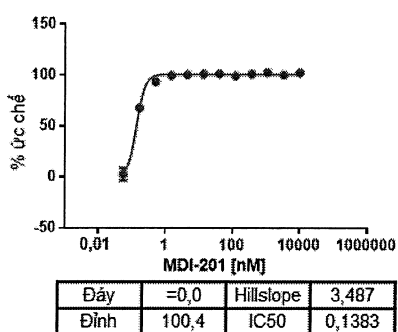


Fig.5

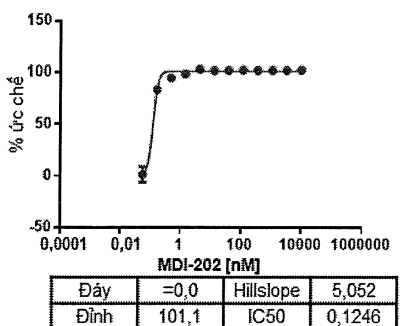
Chuẩn độ liều Filgotinib trong phân tích ADP-Glo JAK2



Chuẩn độ liều MDI-201 trong phân tích ADP-Glo JAK2



Chuẩn độ liều MDI-202 trong phân tích ADP-Glo JAK2



Chuẩn độ liều MDI-206 trong phân tích ADP-Glo JAK2

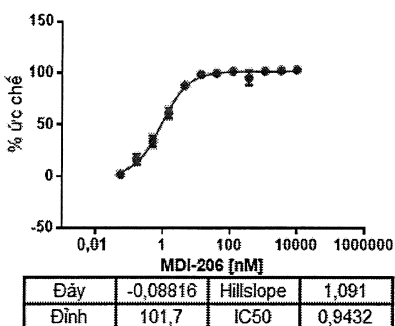
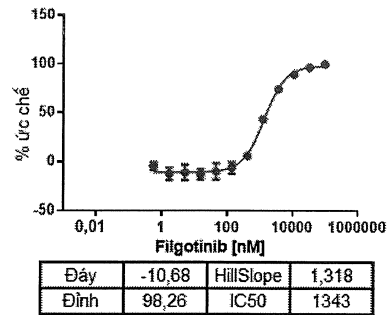
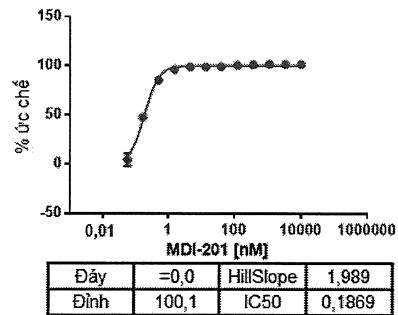


Fig.6

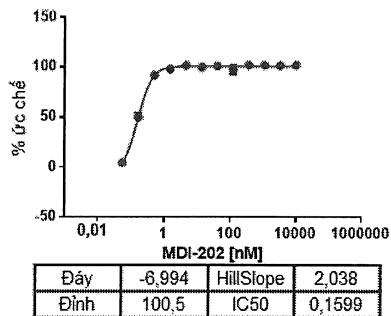
Chuẩn độ liều Filgotinib trong phân tích ADP-Glo JAK3



Chuẩn độ liều MDI-201 trong phân tích ADP-Glo JAK3



Chuẩn độ liều MDI-202 trong phân tích ADP-Glo JAK3



Chuẩn độ liều MDI-206 trong phân tích ADP-Glo JAK3

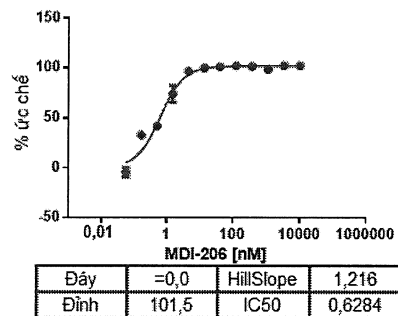
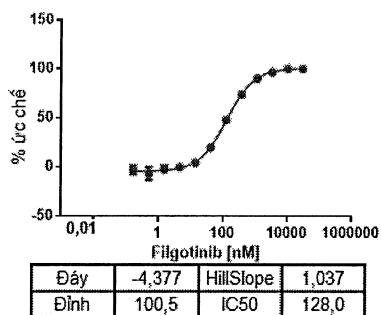
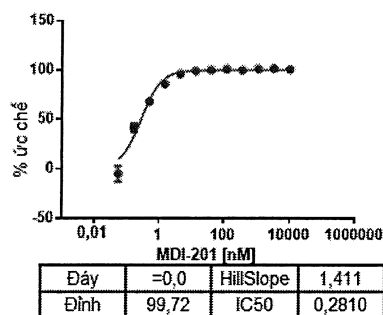


Fig.7

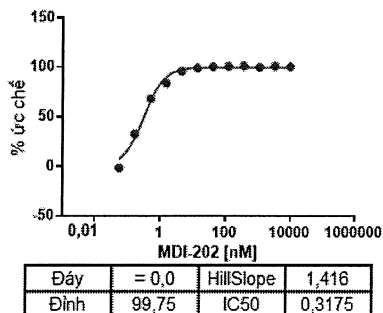
Chuẩn độ liều Filgotinib trong phân tích ADP-Glo TYK2



Chuẩn độ liều MDI-201 trong phân tích ADP-Glo TYK2



Chuẩn độ liều MDI-202 trong phân tích ADP-Glo TYK2



Chuẩn độ liều MDI-206 trong phân tích ADP-Glo TYK2

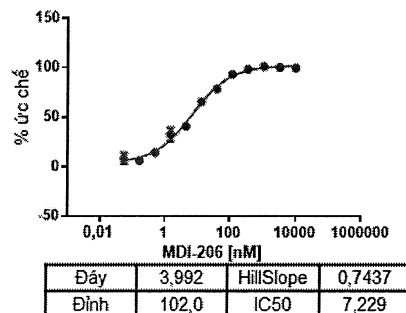


Fig.8