



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

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

(11)



1-0051305

(51)^{2021.01} C07D 405/12; A61K 31/4439; A61K 31/55; C07D 405/14; A61P 29/00; A61P 37/00; A61K 31/4155; A61P 25/00 (13) B

(21) 1-2022-03447

(22) 20/11/2020

(86) PCT/KR2020/016468 20/11/2020

(87) WO 2021/112461 10/06/2021

(30) 10-2019-0159309 03/12/2019 KR

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/10/2022 415A

(73) LG CHEM, LTD. (KR)

128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07336, Republic of Korea

(72) PAEK, Seung Yup (KR); PARK, Deok Seong (KR); HONG, Sang Yong (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ SPHINGOSIN-1-PHOSPHAT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG LÀM HOẠT CHẤT

(21) 1-2022-03447

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có công thức 1, có vai trò là chất chủ vận thụ thể sphingosin-1-phosphat hữu ích để điều trị rối loạn tự miễn, phương pháp điều chế chúng, dược phẩm chứa chúng làm thành phần hoạt chất, và cách sử dụng. Hợp chất theo sáng chế có hiệu quả trong bệnh tự miễn lan rộng và bệnh viêm mạn tính, bao gồm đa xơ cứng tái phát-thuyên giảm, và cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn điều hòa miễn dịch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có chức năng như chất chủ vận thụ thể sphingosin-1-phosphat hữu ích để điều trị các rối loạn tự miễn như đa xơ cứng, phương pháp điều chế chúng, và được phẩm chứa chúng làm thành phần hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

S1P (sphingosin-1-phosphat) được sản xuất thông qua con đường xeromit nội bào, trong đó xeromit là nguyên liệu ban đầu. Xeromit được sản xuất thông qua hai con đường, con đường đầu tiên là con đường sinh tổng hợp de novo. Xeromit cũng được tạo ra do sự phân giải của sphingomyelin, thành phần màng tế bào, trong tế bào. Mức S1P trong mỗi mô được kiểm soát bởi hai kinaza sphingosin sinh tổng hợp (SphK) và hai phosphataza S1P phân hủy sinh học (S1P lyaza và lysophospholipit phosphataza). S1P, được tạo ra thông qua quá trình phosphoryl hóa sphingosin bằng sphingosin kinaza, được biết là trung gian cho các đáp ứng tế bào khác nhau, như sự tăng sinh tế bào, tổ chức và di chuyển khung tế bào, sự gắn kết và sự lắp ráp mỗi nối chặt chẽ, và sự tạo hình. S1P tồn tại ở dạng kết hợp với các protein huyết tương khác, bao gồm albumin, ở mức cao (100-1000 nM) trong huyết tương, trong khi ở mức thấp trong mô.

S1P liên kết với thụ thể S1P, thụ thể liên kết G-protein, để hiển thị các chức năng sinh học khác nhau. Đối với kiểu phụ của thụ thể S1P, S1P1-S1P5 cho đến nay đã được biết đến và được đặt tên lần lượt là thụ thể gen biệt hóa nội mô (EDG) 1, 5, 3, 6, và 8. Thụ thể S1P được biết là có liên quan đến các chức năng sinh học khác nhau như tái tuần hoàn bạch cầu, tăng sinh tế bào thần kinh, thay đổi hình thái, di chuyển, chức năng nội mô, điều hòa mạch máu và phát triển tim mạch.

Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã phát hiện ra rằng quá trình truyền tín hiệu S1P thông qua các thụ thể này đóng vai trò quan trọng trong một loạt các đáp ứng liên quan đến đa xơ cứng, bao gồm đáp ứng viêm và quá trình sửa chữa, và chất chủ vận S1P1 không chọn lọc gần đây và thực sự được phê duyệt làm dược chất đối với bệnh đa xơ cứng. Thụ thể S1P được biểu hiện rộng rãi trong nhiều tế bào liên quan đến việc gây ra bệnh đa xơ cứng. Cụ thể là, thụ thể S1P1 đóng vai trò rất quan trọng trong hệ thống miễn dịch. Thụ thể S1P1 được biểu hiện chủ yếu trên bề mặt của tế bào lympho

như tế bào T và tế bào B và đáp ứng với S1P, dẫn đến sự tham gia vào quá trình tái tuần hoàn của tế bào lympho. Trong điều kiện bình thường, nồng độ S1P trong dịch cơ thể cao hơn trong mô bạch huyết, và do đó tế bào lympho rời khỏi mô bạch huyết nhờ sự chênh lệch nồng độ S1P để lưu thông dọc theo bạch huyết. Tuy nhiên, khi thụ thể S1P1 trong tế bào bạch huyết bị giảm điều hòa bởi chất chủ vận S1P1, thì sự thoát ra của các tế bào lympho từ mô lympho không xảy ra, dẫn đến giảm sự xâm nhập của các tế bào lympho tự xâm nhập, gây viêm và tổn thương mô trong hệ thần kinh trung ương (CNS). Kết quả là đạt được hiệu quả điều trị trên bệnh đa xơ cứng. Fingolimod, chất chủ vận S1P1 không chọn lọc, đã được phê duyệt làm thuốc uống để điều trị đa xơ cứng. Khi liên kết với thụ thể S1P1 và được hoạt hóa, thụ thể này bị phân giải hoặc nội hóa từ bề mặt của tế bào lympho. Vì vậy, fingolimod hoạt động như đối vận S1P1 nghịch lý.

Tài liệu kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Công bố đơn quốc tế số 2010-064707 (công bố vào 10 tháng 6 năm 2010)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Cụ thể là, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất mới có hiệu quả tối ưu trên thụ thể sphingosin-1-phosphat (sau đây, có thể được viết tắt là "S1P"), muối được dụng, chất đồng phân, hoặc solvat của nó.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất mới.

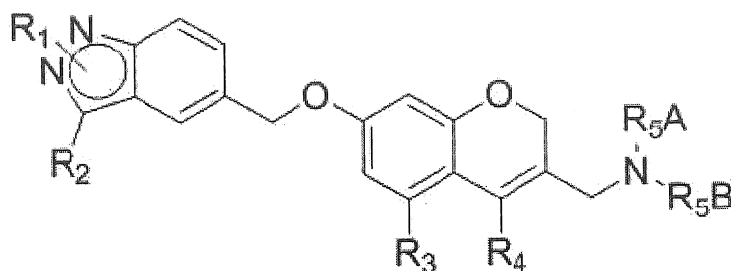
Khía cạnh khác của sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chất chủ vận thụ thể sphingosin-1-phosphat, chế phẩm chứa hợp chất mới, muối được dụng, chất đồng phân, hoặc solvat của nó làm thành phần hoạt chất, và chất mang được dụng.

Cụ thể là, chế phẩm theo sáng chế có tác dụng tối ưu trong việc ngăn ngừa và điều trị rối loạn tự miễn, như đa xơ cứng.

Giải pháp kỹ thuật

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó:

Công thức 1



trong đó

R_1 là hydro, hoặc alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được thế hoặc không được thế;

R_2 là hydro, alkyl, halogen, CN, CF_3 , hoặc $COCF_3$ được thế hoặc không được thế;

mỗi R_3 và R_4 độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc halogen được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{5A} và R_{5B} độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc $-R_6(COOH)$ được thế hoặc không được thế, trong đó R_6 là liên kết đơn, alkylen, alkenylen, hoặc alkynylen được thế hoặc không được thế, và bất kỳ một trong số R_{5A} và R_{5B} là $-R_6(COOH)$; và

R_{5A} và R_{5B} có thể liên kết với nhau để tạo thành vòng, được thế bằng $-R_6(COOH)$.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó để sử dụng trong điều trị rối loạn tự miễn, bao gồm đa xơ cứng.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, là chất chủ vận thụ thể sphingosin-1-phosphat.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm để sử dụng trong điều trị rối loạn tự miễn, trong đó dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm mạn tính được chọn từ nhóm bao gồm luput ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp mạn tính, bệnh viêm ruột, đa xơ cứng, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), xơ cứng động mạch, xơ vữa động mạch, xơ cứng bì và viêm gan tự miễn, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm thành phần hoạt chất.

Tác dụng có lợi

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế hoạt động làm chất chủ vận thụ thể sphingosin-1-phosphat và do đó có tác dụng trong bệnh tự miễn lan rộng và bệnh viêm mạn tính, bao gồm đa xơ cứng tái phát-thuyên giảm, và cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn điều hòa miễn dịch.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết có tham chiếu đến các hình vẽ. Thuật ngữ hoặc các từ được sử dụng trong mô tả và yêu cầu bảo hộ sẽ không được hiểu là bị giới hạn ở nghĩa thông thường hoặc từ điển và thuật ngữ hoặc từ phải được hiểu là ý nghĩa và khái niệm phù hợp với ý tưởng kỹ thuật theo sáng chế, dựa trên nguyên tắc, tác giả sáng chế có thể xác định đúng khái niệm thuật ngữ để giải thích sáng chế của mình theo cách tốt nhất.

Ở đây, trừ khi có chỉ định khác, thuật ngữ “hợp chất có công thức 1” đề cập đến toàn bộ hợp chất có công thức 1, bao gồm muối được dùng, chất đồng phân, hoặc solvat của nó.

Trong toàn bộ phần mô tả này, thuật ngữ được sử dụng trong định nghĩa của hợp chất có công thức 1 được định nghĩa như sau. Trừ khi có chỉ định cụ thể khác, định nghĩa sau áp dụng cho các thuật ngữ được sử dụng riêng lẻ hoặc là một phần của một nhóm lớn hơn trong suốt phần mô tả.

Trong công thức hóa học, ký hiệu sóng dọc có nghĩa là vị trí liên kết với nhân mẹ của hợp chất.

Thuật ngữ “alkyl,” khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp như “heteroalkyl,” nghĩa là gốc hydrocacbon (xycloalkyl) mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc vòng và tốt hơn là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon; gốc hydrocacbon vòng no có 3 đến 10 nguyên tử cacbon; hoặc gốc hydrocacbon vòng no có 3 đến 10 nguyên tử cacbon kết hợp với gốc hydrocacbon no mạch thẳng và/hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkenyl” nghĩa là gốc hydrocacbon không no chứa ít nhất một liên kết đôi, và khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp như “heteroalkenyl”, có nghĩa là gốc hydrocacbon (xycloalkenyl) mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc vòng. Tốt hơn là gốc hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon và

chứa ít nhất một liên kết đôi; gốc hydrocacbon vòng không no có 3 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi; hoặc gốc hydrocacbon vòng không no chứa ít nhất một liên kết đôi và có 3 đến 10 nguyên tử cacbon kết hợp với gốc hydrocacbon không no mạch thẳng và/hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi.

Thuật ngữ "halogeno-alkyl" có nghĩa là alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng halogen.

Thuật ngữ "alkynyl" có nghĩa là gốc hydrocacbon không no chứa ít nhất một liên kết ba, và khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp như "heteroalkynyl", nghĩa là gốc hydrocacbon (xycloalkynyl) mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc vòng.

Thuật ngữ "alkoxy" nghĩa là —O-alkyl, trong đó alkyl là như được định nghĩa bên trên.

Thuật ngữ "halo(gen)" nghĩa là phần tử thế được chọn từ các nhóm flo, clo, brom và iot. Các thuật ngữ và chữ viết tắt khác được sử dụng ở đây có nghĩa gốc của chúng, trừ khi được định nghĩa khác.

Thuật ngữ "phần tử thế" nghĩa là nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên chuỗi gốc, và ví dụ có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, hydroxy, alkyloxy có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, oxo (=O), và sulfonyl không được thế hoặc được thế bằng alkyl. Ngoài ra, theo sáng chế, thuật ngữ "được thế" nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể được thế bằng các phần tử thế.

Ngoài ra, alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkyloxy, có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, có thể tốt hơn là có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Ngoài ra, xycloalkyl, xycloalkenyl, và xycloalkynyl, có 3 đến 10 nguyên tử cacbon, có thể tốt hơn là có 3 đến 6 nguyên tử cacbon.

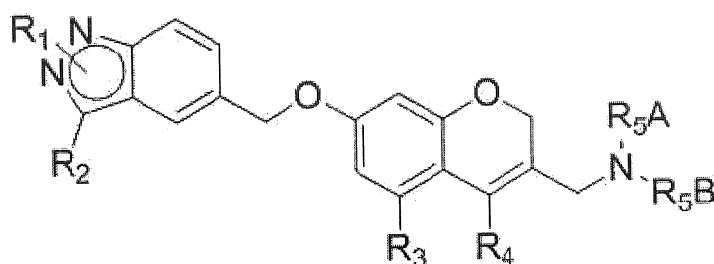
Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành muối được dụng. Muối được dụng bao gồm muối cộng axit được tạo thành từ axit vô cơ, như axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromhydric, và axit hydroiodic; axit hữu cơ, như axit tartaric, axit formic, axit xitric, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, và axit maleic; hoặc axit sulfonic, như axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, hoặc axit naphtalen-sulfonic,

tạo thành muối cộng axit không độc chứa anion được dụng. Cụ thể là, muối cộng axit tốt hơn là được tạo thành từ axit sulfuric, axit metansulfonic, hoặc axit halogen. Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được chuyển đổi thành muối của nó bằng các phương pháp thông thường.

Ngoài ra, khi hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể có tâm cacbon bất đối, chúng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân R hoặc S, hỗn hợp raxemic, hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và mỗi chất đồng phân không đối quang, toàn bộ nằm trong phạm vi theo sáng chế. Tức là, trong trường hợp các hợp chất có công thức 1 bao gồm (các) nguyên tử cacbon bất đối, chúng được tạo ra dưới dạng bao gồm toàn bộ chất đồng phân lập thể, trừ khi cấu hình được chỉ định cụ thể.

Theo một khía cạnh của sáng chế, đề cập đến hợp chất có công thức 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó:

Công thức 1



trong đó

R_1 có thể là hydro, hoặc alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được thế hoặc không được thế; R_2 có thể là hydro, alkyl, halogen, CN, CF_3 , hoặc $COCF_3$ được thế hoặc không được thế; mỗi R_3 và R_4 có thể độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc halogen được thế hoặc không được thế; mỗi R_{5A} và R_{5B} có thể độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc $-R_6(COOH)$ được thế hoặc không được thế, trong đó R_6 có thể là liên kết đơn, alkylen, alkenylen, hoặc alkynylen được thế hoặc không được thế, và bất kỳ một trong số R_{5A} và R_{5B} có thể là $-R_6(COOH)$; và R_{5A} và R_{5B} có thể liên kết với nhau để tạo thành vòng, có thể được thế bằng $-R_6(COOH)$.

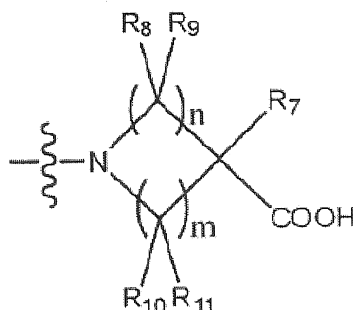
Cụ thể là, trong công thức 1, R_1 có thể là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; R_2 có thể là hydro, alkyl, halogen hoặc CF_3 được thế hoặc không được thế; mỗi R_3 và R_4 có thể độc lập là hydro, alkyl, hoặc halogen không được thế; mỗi R_{5A} và R_{5B} độc lập có thể là alkyl, hoặc $-R_6(COOH)$ được thế hoặc không được thế, trong đó

R_6 có thể là liên kết đơn hoặc nhóm alkylen được thế hoặc không được thế, và bất kỳ một trong số R_5A và R_5B có thể là $-R_6(COOH)$; R_5A và R_5B có thể liên kết với nhau để tạo thành vòng, có thể được thế bằng $-R_6(COOH)$.

Ngoài ra, trong công thức 1, khi R_5A và R_5B liên kết với nhau để tạo thành vòng, vòng có thể được thế bằng $-R_6(COOH)$ và bổ sung với một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, và halogeno-alkyl.

Ngoài ra, trong công thức 1, khi R_5A và R_5B liên kết với nhau để tạo thành vòng, vòng có thể là vòng có công thức 1-1:

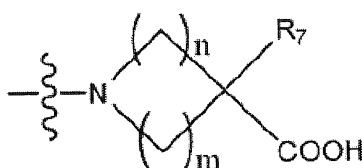
Công thức 1-1



trong đó N giống như N liên kết với R_5A và R_5B trong công thức 1; mỗi R_7 đến R_{11} có thể độc lập là hydro, alkyl, halogen, hoặc halogeno-alkyl được thế hoặc không được thế; và mỗi m và n có thể độc lập là số nguyên từ 0 và 6, và $m+n$ có thể là ≥ 1 .

Cụ thể là, vòng có công thức 1-1 có thể là vòng có công thức 1-2:

Công thức 1-2



trong đó R_7 có thể là hydro, alkyl, hoặc halogeno-alkyl được thế hoặc không được thế; và N, n và m là như được xác định trong công thức 1-1.

Ngoài ra, trong công thức 1, khi R_5A và R_5B tạo thành vòng, vòng có thể cụ thể là bất kỳ một trong số azetidin, pyrrolidin, piperidin, hoặc azepan, được thế bằng $-R_6(COOH)$; và vòng có thể được thế bằng phần tử thế bổ sung khác ngoài $-R_6(COOH)$ hoặc không được thế.

Ngoài ra, theo một phương án ví dụ của sáng chế, trong công thức 1, ít nhất một trong số R_3 và R_4 có thể là hydro. Ví dụ, R_3 và R_4 đều có thể là hydro.

Cụ thể hơn nữa, hợp chất có công thức 1 có thể bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm:

axit {[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-metyl-amino}-axetic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic;

axit (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic;

axit (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-pyrrolidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-3-clometyl-azetidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-pyrrolidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-4-metyl-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[4-clo-7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-

ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azepan-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-xyclopentyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-azepan-4-carboxylic; và

axit 2-{1-[7-(1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-yl} axetic.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, muối dược dụng, chất đồng phân của nó, hoặc solvat của nó phù hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể sphingosin-1-phosphat.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm có chức năng làm chất chủ vận thụ thể sphingosin-1-phosphat, dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức 1, muối dược dụng, chất đồng phân, hoặc solvat của nó, và chất mang dược dụng.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh do xâm nhập tế bào lympho không mong muốn có liên quan đến sphingosin-1-phosphat.

Ví dụ về các bệnh, có thể được điều trị bằng dược phẩm theo sáng chế, bao gồm

bệnh tự miễn lan rộng và bệnh viêm mạn tính, bao gồm đa xơ cứng tái phát-thuyên giảm.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn điều hòa miễn dịch. Ở đây, rối loạn điều hòa miễn dịch bao gồm luput ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp mạn tính, bệnh viêm ruột, đa xơ cứng, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), xơ cứng động mạch, xơ vữa động mạch, xơ cứng bì, và viêm gan tự miễn.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tự miễn lan rộng và bệnh viêm mạn tính, bao gồm đa xơ cứng tái phát-thuyên giảm, phương pháp bao gồm bước trộn hợp chất có công thức 1, muối được dung, chất đồng phân, hoặc solvat của nó, làm thành phần hoạt chất, và chất mang được dung.

Theo sáng chế, “dược phẩm” có thể bao gồm các thành phần khác như chất pha loãng, chất mang, v.v., ngoài thành phần hoạt chất theo sáng chế. Do đó, dược phẩm này có thể bao gồm chất mang, chất pha loãng, tá dược được dung hoặc tổ hợp của chúng nếu cần. Dược phẩm tạo điều kiện thuận lợi cho việc dùng các hợp chất cho sinh vật. Các phương pháp khác nhau để dùng các hợp chất tồn tại và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, uống, tiêm, khí dung, dùng ngoài ruột và khu trú.

Thuật ngữ “chất mang” có nghĩa là hợp chất tạo điều kiện thuận lợi cho việc bổ sung các hợp chất vào tế bào hoặc mô. Ví dụ, dimetylsulfoxit (DMSO) là chất mang thông thường tạo điều kiện đưa nhiều hợp chất hữu cơ vào tế bào hoặc mô trong sinh vật.

Thuật ngữ “chất pha loãng” có nghĩa là hợp chất không chỉ ổn định dạng hoạt tính sinh học của hợp chất đang quan tâm mà còn được pha loãng trong nước để hòa tan hợp chất. Các muối hòa tan trong dung dịch đệm được sử dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực này. Dung dịch đệm được sử dụng thông thường là dung dịch muối đệm phosphat giả làm dạng muối của dịch cơ thể người. Vì dung dịch đệm có thể kiểm soát độ pH của dung dịch ở nồng độ thấp, chất pha loãng đệm hầu như không thay đổi hoạt tính sinh học của hợp chất.

Thuật ngữ “dược dụng” nghĩa là đặc tính của chất mang, chất pha loãng, hoặc tương tự, điều đó không làm giảm các hoạt tính sinh học và đặc tính vật lý của hợp chất.

Hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế như các dạng bào chế dược phẩm

khác nhau tùy thuộc vào mục đích. Trong quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt chất — cụ thể là, hợp chất có công thức 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân của nó, hoặc solvat của nó — được trộn với chất mang dược dụng được chọn xem xét dạng liều được bào chế. Ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm để tiêm, chế phẩm uống, và tương tự, phụ thuộc vào mục đích.

Hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường sử dụng chất mang và tá dược dược dụng đã biết, và được đưa vào dạng liều đơn vị hoặc vật chứa đa liều. Chế phẩm có thể là dung dịch, hỗn dịch, hoặc nhũ tương trong dầu hoặc môi trường nước và bao gồm chất phân tán thông thường, chất tạo huyền phù, hoặc chất ổn định. Ngoài ra, chế phẩm có thể là, ví dụ, ở dạng bột khô, được sử dụng bằng cách hòa tan trong nước đã khử trùng, không chứa pyrogen trước khi sử dụng. Hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành thuốc đạn bằng cách sử dụng nền thuốc đạn thông thường, chẳng hạn như bơ ca cao hoặc các glyxerit khác. Dạng liều rắn để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột và hạt. Cụ thể là, viên nang và viên nén được ưu tiên. Viên nén và viên tròn tốt hơn là được bao tan trong ruột. Dạng liều rắn có thể được sản xuất bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với ít nhất một trong số (các) chất pha loãng trợ, như sucroza, lactoza, hoặc tinh bột, và chất mang, như chất bôi trơn, ví dụ, magie stearat, chất phân rã, chất liên kết, và tương tự.

Hợp chất hoặc dược phẩm chứa chúng, theo sáng chế, có thể được dùng kết hợp với các dược chất khác, ví dụ, các phương pháp trị liệu miễn dịch khác, nếu cần thiết.

Liều lượng của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế được xác định theo đơn thuốc của bác sĩ, liên quan đến các yếu tố như giới tính, khối lượng cơ thể, tuổi của bệnh nhân, và tính chất đặc biệt và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Liều điển hình cho người lớn nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 500 mg mỗi ngày theo tần suất và cường độ sử dụng. Đối với liều điển hình hàng ngày tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cho người lớn, có thể được dùng theo liều đơn vị được chia, nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 300 mg mỗi ngày có thể là đủ. Đối với một số bệnh nhân, liều hàng ngày cao hơn có thể được ưu tiên.

Thuật ngữ “điều trị” có nghĩa là ngăn chặn hoặc trì hoãn sự tiến triển của các bệnh ở đối tượng có biểu hiện triệu chứng của bệnh. Thuật ngữ “ngăn ngừa” có nghĩa là ngăn chặn hoặc trì hoãn dấu hiệu của bệnh ở đối tượng có nguy cơ biểu hiện các triệu chứng của bệnh, ngay cả khi người đó không biểu hiện các triệu chứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế này được giải thích chi tiết hơn bởi các ví dụ điều chế và ví dụ sau. Tuy nhiên, phạm vi theo sáng chế không bị giới hạn bởi chúng. Khi điều chế hợp chất theo sáng chế, có thể thay đổi trình tự phản ứng một cách thích hợp. Nghĩa là, có thể chạy các quy trình tùy chọn đầu tiên hoặc chèn các quy trình tùy chọn để thay đổi phần tử thể, và sử dụng bất kỳ chất phản ứng nào không phải chất phản ứng được lấy làm ví dụ nếu cần. Các hợp chất thu được trong mỗi quy trình có thể được tách hoặc tinh chế bằng các phương pháp thông thường, như kết tinh lại, chưng cất, hoặc sắc ký cột silica gel. Hơn nữa, hợp chất thu được trong mỗi quy trình có thể được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế hoặc phân tách thêm.

Theo công thức cấu trúc sau, trừ khi được quy định khác, toàn bộ phần tử thể như đã xác định trước đó. Chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu có thể thu được dễ dàng trên thị trường. Các chất khác có thể được sản xuất bằng các phương pháp tổng hợp được mô tả trong các ví dụ điều chế và ví dụ sau, bao gồm các phương pháp tổng hợp đã biết cho các hợp chất tương tự về cấu trúc. Trừ khi có quy định khác, các hợp chất được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu là những hợp chất đã biết hoặc những hợp chất có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp đã biết hoặc các phương pháp tương tự từ các hợp chất đã biết.

Trong phần sau, M có nghĩa là nồng độ mol, N có nghĩa là nồng độ bình thường và “nhiệt độ phòng” có nghĩa là 1 đến 40°C.

Ví dụ điều chế 1-1: Tổng hợp 7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt

Hợp chất nêu ở tiêu đề được thu theo phương pháp được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số 2010-064707.

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 9,51 (s, 1H), 7,40(m, 5H), 7,19(s, 1H), 7,11(d, 1H), 6,60(dd, 1H), 6,49(d, 1H), 5,10(s, 2H), 5,00(s, 2H)

Ví dụ điều chế 1-2: Tổng hợp (3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl)-metanol

Hợp chất nêu ở tiêu đề được thu theo phương pháp được mô tả trong đơn sáng chế nộp tại Hàn Quốc số 10-1939657.

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 7,64 (s, 1H), 7,43(m, 2H), 4,79(m, 3H), 1,83(br s, 1H), 1,56(d, 6H)

Ví dụ điều chế 1-3: Tổng hợp 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt

(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (383 mg, 1,70 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-2 và 7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (300 mg, 1,70 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-1 được hòa tan trong toluen (10 mL), và sau đó tributylphosphin (BuP₃, 291 mg, 1,44 mmol) và 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin (ADD, 363 mg, 1,44 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, lượng dư hexan được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được lọc, và phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (320 mg, 49%).

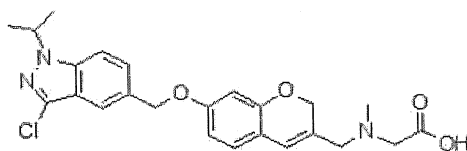
NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 9,52 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,62 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,83-4,76 (m, 1H), 1,57 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 1-4: Tổng hợp etyl este của axit {[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-metyl-amino}-axetic

7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (160 mg, 0,42 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-3 và sarcosin etyl este hydroclorua (129 mg, 0,84 mmol) được hòa tan trong dicloetan (10 mL), và natri triaxetoxi bohydrua (46 mg, 0,22 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất phản ứng được bổ sung bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (90 mg, 45%).

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,56 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,87-4,80 (m, 3H), 4,21 (q, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,62 (d, 6H), 1,30 (t, 3H)

Ví dụ 1: Tổng hợp axit {[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-metyl-amino}-axetic



Etyl este của axit {[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-metyl-amino}-axetic (90 mg, 0,19 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-4 được hòa tan trong dung dịch đã trộn chứa tetrahydrofuran và metanol (2/1, 20 mL), và dung dịch nước natri hydroxit 6 N (1 mL, 6,32 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, được bổ sung bằng dung dịch axit clohydric 1 N, và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, 46%).

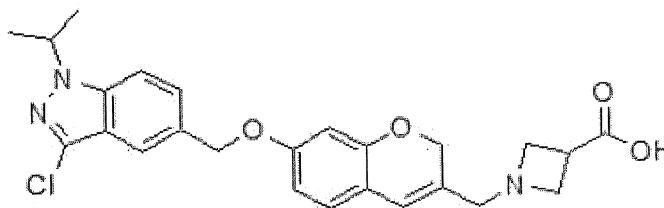
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H), 7,43 (q, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,80-4,76 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,56 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 2: Tổng hợp metyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (160 mg, 0,42 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-3 và metyl este của axit azetidin-3-carboxylic hydroclorua (127 mg, 0,84 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (120 mg, 60%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7,69 (s, 1H), 7,47(dd, 1H), 7,41(d, 1H), 6,87(d, 1H), 6,51(dd, 1H), 6,46(d, 1H), 6,25(s, 1H), 5,11(s, 2H), 4,76(m, 1H), 4,68(s, 2H), 3,71(s, 3H), 3,55(m, 2H), 3,32(m, 3H), 3,11(s, 2H), 1,57(d, 6H)

Ví dụ 2: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, metyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-

isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic (120 mg, 0,25 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 2 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (70 mg, 60%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,44 (q, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,578 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,27 (br, s, 2H), 4,18 (br, s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,67 (br, s, 1H), 1,60 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 3-1: Tổng hợp metyl este của axit 1H-indazol-5-carboxylic

Metyl este của axit 4-amino-3-metyl-benzoic (2,0 g, 12,03 mmol) được hòa tan trong cloroform (25 mL) và sau đó axetic anhydrua (2,12 g, 30,07 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào đó ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, và kali axetat (250 mg, 3,61 mmol) và isoamyl nitrit (2,23 mL, 24,06 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 18 giờ ở nhiệt độ 70°C và được bổ sung bằng diclometan dư. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất trung gian axetyl indazol (1,2 g, 5,50 mmol).

Axetyl indazol thu được (1,2 g, 5,50 mmol) được hòa tan trong dung dịch đã trộn chứa tetrahydrofuran và metanol (1/1, 20 mL) và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 6 N (1,8 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng và được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 6 N. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Phần chiết được làm khô bằng magie sulfat khan và được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,0 g, 47%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9,72 (br, s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (dd, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,97 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 3-2: Tổng hợp metyl este của axit 1-propyl-1H-indazol-5-carboxylic và 2-propyl-2H-indazol-5-carboxylic metyl este

Metyl este của axit 1H-indazol-5-carboxylic (1,0 g, 5,68 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-1 được hòa tan trong dimetylformamit (20 mL), và propyl bromua (0,6 mL, 6,23 mmol) và natri hydrua (205 mg, 8,56 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào đó ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 8 giờ. Sau đó, dung dịch axit clohydric 1 N được bổ sung vào đó, và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Phần chiết

được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng sắc ký cột để thu được metyl este của axit 1-propyl-1H-indazol-5-carboxylic (680 mg, 55%) và metyl este của axit 2-propyl-2H-indazol-5-carboxylic (330 mg, 26%), mà đi qua sắc ký cột đầu tiên.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,87 (q, 2H), 0,84 (t, 3H) (dữ liệu NMR của metyl este của axit 1-propyl-1H-indazol-5-carboxylic)

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 8,49 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,06 (q, 2H), 0,96 (t, 3H) (dữ liệu NMR của metyl este của axit 2-propyl-2H-indazol-5-carboxylic)

Ví dụ điều chế 3-3: Tổng hợp metyl este của axit 3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-carboxylic

Metyl este của axit 1-Propyl-1H-indazol-5-carboxylic và metyl este của axit 2-propyl-2H-indazol-5-carboxylic (330 mg, 1,51 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-1 được hòa tan trong dimetylformamit, và N-closuxinimit (NCS, 253 mg, 1,90 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được bổ sung vào đó, và chiết bằng etyl axetat được thực hiện. Phần chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (180 mg, 47%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 8,45 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,47 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,03 (t, 3H)

Ví dụ điều chế 3-4: Tổng hợp (3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-yl)-metanol

Metyl este của axit 3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-carboxylic (180 mg, 0,71 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-3 được hòa tan trong tetrahydrofuran, và sau đó lithi nhôm bohđrua (8 mg, 0,20 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, được bổ sung liên tục bằng nước (1 mL), dung dịch nước natri hydroxit 6N (1 mL), và nước (3 mL), và được lọc bằng xelit. Phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (159 mg, 100%).

Ví dụ điều chế 3-5: Tổng hợp 7-(3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-

3-carbaldehyt

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3, (3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-yl)-metanol (159 mg, 0,71 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-4 và 7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (125 mg, 0,71 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (130 mg, 48%).

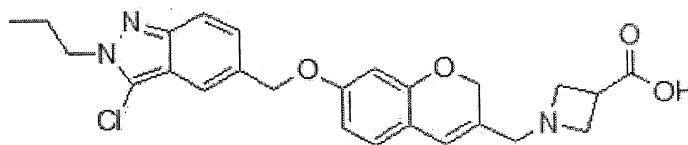
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 9,49 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 1,85, 1,25$, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,61 (dd, $J = 2,45$ Hz, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 2,01 (q, 2H), 0,96 (t, 3H)

Ví dụ điều chế 3-6: Tổng hợp metyl este của axit 1-[7-(3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (130 mg, 0,34 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-5 và metyl este của axit azetidin-3-carboxylic hydroclorua (103 mg, 0,68 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100 mg, 62%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,65 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,52 (dd, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,33-3,27 (m, 3H), 3,10 (s, 2H), 2,01 (q, 2H), 0,97 (t, 3H)

Ví dụ 3: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, metyl este của axit 1-[7-(3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic (100 mg, 0,33 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-6 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (30 mg, 19%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27 (br, s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,50 (br, s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,19-

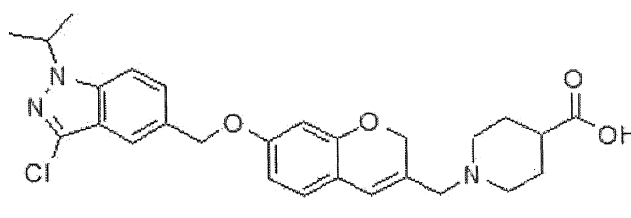
4,02 (m, 4H), 3,64 (br, s, 2H), 3,47 (br, s, 1H). 1,97 (q, 2H), 0,93 (t, 3H)

Ví dụ điều chế 4-1: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế etyl este của axit 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (178 mg, 0,46 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-3 và piperidin-4-carboxylic hydroclorua (110 mg, 0,69 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100 mg, 41%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,66 (s, 1H), 7,43(d, 1H), 7,37(d, 1H), 6,82(d, 1H), 6,45(m, 2H), 6,20(s, 1H), 5,05(s, 2H), 4,73(m, 3H), 4,10(m, 1H), 2,95(s, 2H), 2,81(m, 2H), 2,23(m, 1H), 1,94(t, 2H), 1,84(m, 2H), 1,71(m, 2H), 1,52(d, 6H), 1,21(t, 3H)

Ví dụ 4: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ etyl este của axit 1, 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic (100 mg, 0,19 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 4-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (48 mg, 51%).

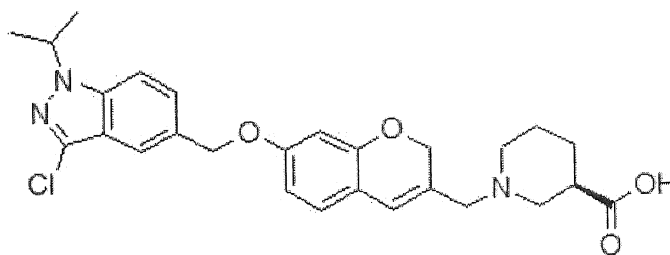
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,73(s, 1H), 7,48(m, 2H), 6,92(d, 1H), 6,54(m, 2H), 6,36(s, 1H), 5,14(s, 2H), 4,83(m, 3H), 3,27(s, 2H), 3,17(m, 2H), 2,32(m, 1H), 2,21(m, 2H), 2,03(m, 2H), 1,87(m, 2H), 1,61(d, 6H)

Ví dụ điều chế 5-1: Tổng hợp etyl este của axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (143 mg, 0,37 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-3 và etyl este của axit (R)-piperidin-3-carboxylic hydroclorua (88 mg, 0,56 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (105 mg, 53%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,50 (dd, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,00 (q, 2H), 2,87 (d, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,53 (br, s, 1H), 2,22 (br, s, 1H), 2,01 (br, s, 1H), 1,88 (br, s, 1H), 1,71 (br, s, 1H), 1,57 (d, 6H), 1,24 (t, 3H)

Ví dụ 5: Tổng hợp axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic (105 mg, 0,20 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 5-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (66 mg, 66%).

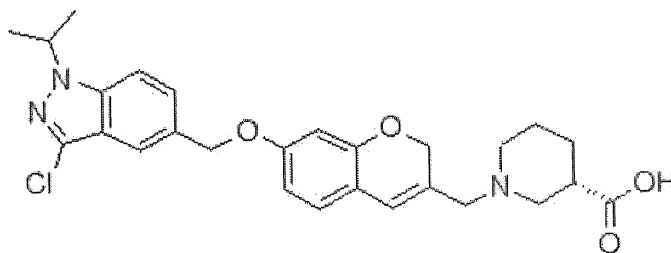
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, DMSO-d_6); δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (dd, $J = 2,4, 2,0$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,81 (br, s, 2H), 3,51 (br, s, 1H), 3,36 (br, s, 2H), 3,00-2,80 (m, 3H), 2,02 (br, s, 1H), 1,87 (br, s, 2H), 1,46 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 6-1: Tổng hợp (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic etyl este

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (126 mg, 0,33 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-3 và etyl este của axit (S)-piperidin-3-carboxylic hydroclorua (77 mg, 0,49 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (92 mg, 54%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,50 (dd, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,14-4,08 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 2,86 (d, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,53 (br, s, 1H), 2,23 (br, s, 1H), 2,03 (br, s, 1H), 1,88 (br, s, 1H), 1,71 (br, s, 1H), 1,56 (d, 6H), 1,24 (t, 3H)

Ví dụ 6: Tổng hợp axit (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic (92 mg, 0,20 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 6-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (78 mg, 89%).

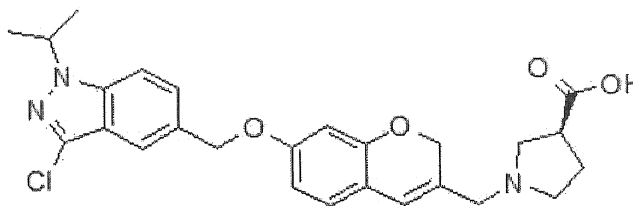
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, DMSO-d_6); δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (dd, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,81 (br, s, 2H), 3,51 (br, s, 1H), 3,35 (br, s, 2H), 2,99-2,80 (m, 3H), 2,04 (br, s, 1H), 1,87 (br, s, 2H), 1,46 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 7-1: Tổng hợp metyl este của axit (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-pyrrolidin-3-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (137 mg, 0,36 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-3 và metyl este của axit (S)-pyrrolidin-3-carboxylic hydroclorua (90 mg, 0,54 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (127 mg, 71%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,69 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,52-6,47 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,12 (q, 2H), 3,01 (q, 1H), 2,85 (t, 1H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,52 (q, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,56 (d, 6H)

Ví dụ 7: Tổng hợp axit (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-pyrrolidin-3-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, metyl este của axit (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-pyrrolidin-3-carboxylic (127 mg, 0,26 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 7-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (97 mg, 79%).

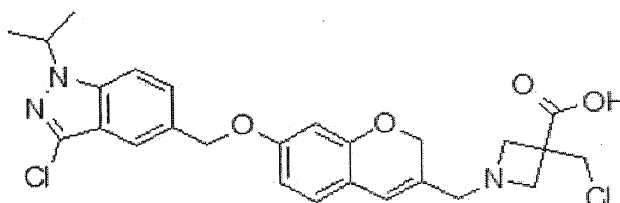
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, DMSO-d_6); δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,61 (dd, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,04-4,98 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,32 (br, s. 5H), 2,22 (d, 2H), 1,46 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 8-1: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-3-clometyl-azetidin-3-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (93 mg, 0,24 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-3 và etyl este của axit clometyl-azetidin-3-carboxylic hydroclorua (78 mg, 0,36 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (53 mg, 41%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,70 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,51 (dd, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,84-4,75 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,38 (d, 2H), 3,30 (d, 2H), 3,12 (s, 2H), 1,57 (d, 6H), 1,29 (t, 3H)

Ví dụ 8: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-clometyl-azetidin-3-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-3-clometyl-azetidin-3-

carboxylic (53 mg, 0,10 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 8-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (42 mg, 83%).

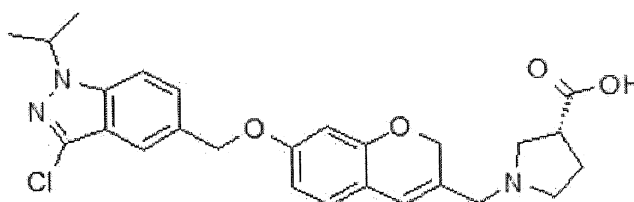
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, DMSO-d_6); δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,26 (br, s, 4H), 4,03 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,46 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 9-1: Tổng hợp methyl este của axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmethyl]-pyrrolidin-3-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (120 mg, 0,32 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-3 và methyl este của axit (R)-pyrrolidin-3-carboxylic hydroclorua (177 mg, 1,07 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (121 mg, 78%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,69 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,52-6,47 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,12 (q, 2H), 3,01 (q, 1H), 2,85 (t, 1H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,52 (q, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,56 (d, 6H)

Ví dụ 9: Tổng hợp axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmethyl]-pyrrolidin-3-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, methyl este của axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmethyl]-pyrrolidin-3-carboxylic (121 mg, 0,24 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 9-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (101 mg, 86%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, DMSO-d_6); δ 7,80 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61 (dd, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,31 (br, s, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,22 (br, s, 1H), 2,16 (br, s, 1H), 1,46 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 10-1: Tổng hợp 7-hydroxy-4-methyl-2H-chromen-3-carbaldehyt

Hợp chất nêu ở tiêu đề được thu theo phương pháp được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số 2010-064707.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 10,08 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,45 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 10-2: Tổng hợp 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-4-metyl-2H-chromen-3-carbaldehyt

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3, (3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (193 mg, 0,86 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-2 và 7-hydroxy-4-metyl-2H-chromen-3-carbaldehyt (136 mg, 0,72 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 10-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (104 mg, 30%).

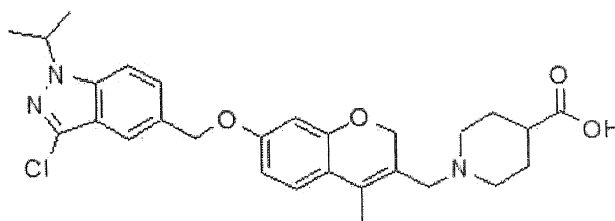
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 10,10 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,81-4,72 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,57 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 10-3: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-4-metyl-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-4-metyl-2H-chromen-3-carbaldehyt (104 mg, 0,26 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 10-2 và etyl este của axit piperidin-4-carboxylic hydroclorua (62 mg, 0,39 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (101 mg, 72%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,57 (dd, $J = 2,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,83 (d, 2H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,98 (t, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,57 (d, 6H), 1,25 (t, 3H)

Ví dụ 10: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-4-metyl-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-4-metyl-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic (101mg, 0,19 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 10-3 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (34 mg, 35%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, DMSO-d_6); δ 7,79 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,19 (br, s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,60 (br, s, 2H), 3,33 (br, s, 4H), 3,17 (br, s, 2H), 2,80 (br, s, 2H), 2,22 (br, s, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,83 (br, s, 2H), 1,46 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 11-1: Tổng hợp 4-clo-7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt

Hợp chất nêu ở tiêu đề được thu theo phương pháp được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số 2010-064707.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 10,09 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 1,46 (s, 9H)

Ví dụ điều chế 11-2: Tổng hợp 4-clo-7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3, (3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (87 mg, 0,39 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-2 và 4-clo-7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (60 mg, 0,29 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 11-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (18 mg, 15%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 10,11 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,85-4,77 (m, 1H), 1,58 (d, 6H)

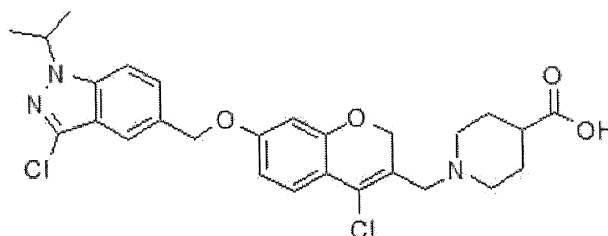
Ví dụ điều chế 11-3: Tổng hợp etyl este của axit 1-[4-clo-7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 4-clo-7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (18 mg, 0,04 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 11-2 và etyl este của axit piperidin-4-carboxylic hydroclorua (10 mg, 0,07 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12 mg, 50%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,45$ Hz, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,91-4,76 (m, 3H),

4,12 (q, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,06 (t, 1H), 1,86 (d, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,57 (d, 6H), 1,24 (t, 3H)

Ví dụ 11: Tổng hợp axit 1-[4-clo-7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[4-clo-7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic (12 mg, 0,02 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 11-3 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (10 mg, 86%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, DMSO-d_6); δ 7,77 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,98-4,91 (m, 3H), 3,30 (br, s, 4H), 3,03 (br, s, 1H), 2,46 (br, s, 3H), 1,99 (br, s, 2H), 1,80 (br, s, 1H), 1,42 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 12-1: Tổng hợp 5-flo-7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt

Hợp chất nêu ở tiêu đề được thu theo phương pháp được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số 2010-064707.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 9,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,22 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,01 (d, 2H)

Ví dụ điều chế 12-2: Tổng hợp 3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-carbaldehyt

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3, (3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (80 mg, 0,35 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-2 và 5-flo-7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (57 mg, 0,30 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 12-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (19 mg, 14%).

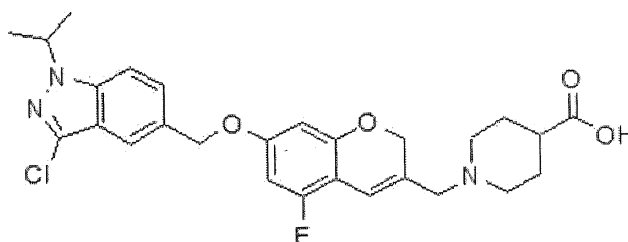
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 9,53 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,82-4,76 (m, 1H), 1,58 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 12-3: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-carbaldehyt (19 mg, 0,05 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 12-2 và etyl este của axit piperidin-4-carboxylic hydroclorua (11 mg, 0,07 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (15 mg, 58%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,68 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,27-6,25 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (d, 2H), 2,26-2,23 (m, 1H), 1,96 (t, 2H), 1,86 (d, 2H), 1,72 (t, 2H), 1,57 (d, 6H), 1,24 (t, 3H)

Ví dụ 12: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic etyl este (15 mg, 0,03 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 12-3 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12 mg, 81%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, DMSO-d_6); δ 7,76 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,78 (br, s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,81 (br, s, 2H), 3,31 (br, s, 4H), 2,86 (br, s, 1H), 2,46 (br, s, 3H), 1,95 (br, s, 2H), 1,79 (br, s, 1H), 1,42 (d, 6H)

Ví dụ điều chế 13-1: Tổng hợp 5-bromo-3-triflorometyl-1H-indazol

Hợp chất nêu ở tiêu đề được thu theo phương pháp được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số 2008-086404.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 10,9(s, 1H), 8,02(s, 1H), 7,58(dd, 1H), 7,46(d, 1H)

Ví dụ điều chế 13-2: Tổng hợp 5-bromo-1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-2, 5-bromo-3-triflorometyl-1H-indazol (540 mg, 2,04 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 13-1 và isopropyl iodua (0,41 mL, 4,08 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (310 mg, 50%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,98(s, 1H), 7,52(dd, 1H), 7,39(d, 1H), 4,86(m, 1H), 1,62(d, 6H)

Ví dụ điều chế 13-3: Tổng hợp 1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-carbonitril

5-Bromo-1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol (310 mg, 1,01 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 13-2 được hòa tan trong N-metylpyrrolidon, và sau đó kẽm xyanit (ZnCN_2 , 1,9 g, 14,16 mmol) và paladi tetrakis triphenylphosphin ($[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4]$, 1,0 g, 0,71 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 100°C , được bổ sung bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100 mg, 39%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 8,23(s, 1H), 7,62(m, 2H), 4,89(m, 1H), 1,64(d, 6H)

Ví dụ điều chế 13-4: Tổng hợp axit 1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-carboxylic

1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-carbonitril (100 mg, 0,39 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 13-3 được hòa tan trong etanol (100 mL), và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 6 N (6,7 mL, 40,20 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 18 giờ và dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung bằng dung dịch nước axit clohydric 1 N và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (69 mg, 65%).

Ví dụ điều chế 13-5: Tổng hợp metyl este axit 1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-carboxylic

Axit 1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-carboxylic (69 mg, 0,25 mmol)

thu được từ ví dụ điều chế 13-4 được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 mL), và sau đó diazometan diethyl ete 0,25 M (1,2 mL, 0,3 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (53 mg, 75%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 8,58(s, 1H), 8,11(dd, 1H), 7,52(d, 1H), 4,91(m, 1H), 3,96(s, 3H), 1,62(d, 6H)

Ví dụ điều chế 13-6: Tổng hợp (1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-yl)-metanol

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-4, methyl este của axit 1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-carboxylic (53 mg, 0,19 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 13-5 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (30 mg, 61%).

Ví dụ điều chế 13-7: Tổng hợp 7-(1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3, (1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (30 mg, 0,12 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 13-6 và 7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (25 mg, 0,14 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (23 mg, 48%).

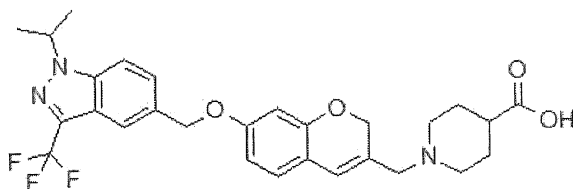
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); 9,53(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,52(m, 2H), 7,22(s, 1H), 7,14(d, 1H), 6,62(dd, 1H), 6,51(d, 1H), 5,17(s, 2H), 5,03(s, 2H), 4,90(m, 1H), 1,62(d, 6H)

Ví dụ điều chế 13-8: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (23 mg, 0,06 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 13-7 và etyl este của axit piperidin-4-carboxylic hydroclorua (12 mg, 0,08 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (21 mg, 68%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,85(s, 1H), 7,52(s, 2H), 6,86(d, 1H), 6,49(m, 2H), 6,24(s, 1H), 5,12(s, 2H), 4,90(m, 1H), 4,73(s, 2H), 4,13(q, 2H), 2,99(s, 2H), 2,84(m, 2H), 2,26(m, 1H), 1,85(m, 6H), 1,62(d, 6H), 1,25(t, 3H)

Ví dụ 13: Tổng hợp axit 1-[7-(1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic (21 mg, 0,04 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 13-8 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3 mg, 15%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, DMSO-d_6); δ 7,89(s, 1H), 7,55(s, 2H), 6,92(d, 1H), 6,54(m, 2H), 6,36(s, 1H), 5,16(s, 2H), 4,92(m, 1H), 4,80(s, 2H), 3,23(s, 2H), 3,09(m, 4H), 2,37(m, 1H), 1,89(m, 4H), 1,65(d, 6H)

Ví dụ điều chế 14-1: Tổng hợp 5-bromo-3-etyl-1H-indazol

Hợp chất nêu ở tiêu đề được thu theo phương pháp được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số 2005-085227.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 10,20 (s, 1H), 7,83(d, 1H), 7,48(dd, 1H), 7,32(d, 1H), 2,57(s, 3H)

Ví dụ điều chế 14-2: Tổng hợp 5-bromo-1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-2, 5-bromo-3-etyl-1H-indazol (740 mg, 3,29 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 14-1 và isopropyl iodua (0,65 mL, 6,58 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (680 mg, 77%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400HMz, CDCl_3); δ 7,81(s, 1H), 7,40(dd, 1H), 7,26(d, 1H), 4,73(m, 1H), 2,96(q, 2H), 1,35(t, 3H)

Ví dụ điều chế 14-3: Tổng hợp 1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-carbonitril

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 13-3, 5-bromo-1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol (680 mg, 2,55 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 14-2 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (190 mg, 35%).

Ví dụ điều chế 14-4: Tổng hợp axit 1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 13-4, 1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-carbonitril (190 mg, 0,89 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 14-3 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (85 mg, 41%).

Ví dụ điều chế 14-5: Tổng hợp metyl este của axit 1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-carboxylic

Axit 1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-carboxylic (85 mg, 0,36 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 14-4 được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 mL), và sau đó diazometan dietyl ete 0,25 M (1,73 mL, 0,43 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (69 mg, 78%).

Ví dụ điều chế 14-6: Tổng hợp (1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-yl)-metanol

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-4, metyl este của axit 1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-carboxylic (69 mg, 0,28 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 14-5 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, 65%).

Ví dụ điều chế 14-7: Tổng hợp 7-(1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt

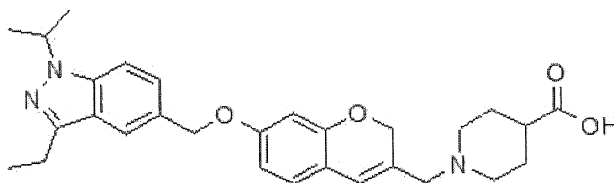
Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3, (1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (40 mg, 0,18 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 14-6 và 7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (38 mg, 0,22 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (29 mg, 43%).

Ví dụ điều chế 14-8: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (29 mg, 0,08 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 14-7 và etyl este của axit piperidin-4-carboxylic hydroclorua (19 mg, 0,12 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (20 mg, 48%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,70(s, 1H), 7,38(s, 2H), 6,85(d, 1H), 6,48(m, 2H), 6,23(s, 1H), 5,08(s, 2H), 4,78(m, 1H), 4,72(s, 2H), 4,12(q, 2H), 2,99(m, 4H), 2,82(m, 2H), 2,25(m, 1H), 1,83(m, 6H), 1,55(d, 6H), 1,37(t, 3H), 1,25(t, 3H)

Ví dụ 14: Tổng hợp axit 1-[7-(1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(1-isopropyl-3-ethyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmethyl]-piperidin-4-carboxylic (20 mg, 0,04 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 14-8 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (10 mg, 51%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, DMSO-d_6); δ 7,69(s, 1H), 7,37(s, 2H), 6,86(d, 1H), 6,49(m, 2H), 6,29(s, 1H), 5,06(s, 2H), 4,76(m, 3H), 3,16(s, 2H), 3,05(m, 3H), 2,27(m, 1H), 2,03(m, 6H), 1,54(d, 6H), 1,36(t, 3H)

Ví dụ điều chế 15-1: Tổng hợp etyl este của axit azepan-4-carboxylic, hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề được thu theo phương pháp được mô tả trong công bố sáng chế Mỹ số 2007-0225275.

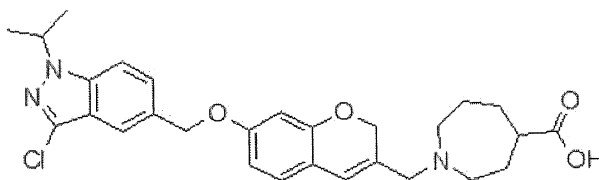
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 9,55(br, s, 2H), 4,09(m, 2H), 3,41-2,95(m, 4H), 2,68(br, s, 1H), 2,41-1,73(m, 6H), 1,22-1,10(m, 3H)

Ví dụ điều chế 15-2: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmethyl]-azepan-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (204 mg, 0,53 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-3 và etyl este của axit azepan-4-carboxylic, hydroclorua (166 mg, 0,80 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (229 mg, 79%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,69(s, 1H), 7,48-7,44(m, 1H), 7,41-7,39(m, 1H), 6,88-6,84(m, 1H), 6,51-6,45(m, 2H), 6,21(s, 1H), 5,10(s, 2H), 4,78-4,73(m, 1H), 4,73(s, 2H), 4,14-4,08(m, 2H), 3,10(s, 2H), 2,70-2,63(m, 1H), 2,62-2,50(m, 4H), 1,99-1,88(m, 2H), 1,87-1,71(m, 3H), 1,62-1,51(m, 7H), 1,27-1,20(m, 3H)

Ví dụ 15: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-2H-chromen-3-ylmethyl]-azepan-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azepan-4-carboxylic (229 mg, 0,43 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 15-2 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (170 mg, 78%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, DMSO-d_6); δ 7,75(d, 1H), 7,68(s, 1H), 7,49(d, 1H), 7,01(d, 1H), 6,67(s, 1H), 6,56(d, 1H), 6,49(s, 1H), 5,18(s, 2H), 5,02-4,92(m, 1H), 4,82(s, 2H), 3,76(s, 2H), 3,33-2,88(m, 4H), 2,59(br, s, 1H), 2,19-1,73(m, 6H), 1,49-1,35(m, 7H)

Ví dụ điều chế 16-1: Tổng hợp metyl este của axit 3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-3, metyl este của axit 1-propyl-1H-indazol-5-carboxylic (598 mg, 2,74 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-2 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (643 mg, 93%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 8,31(s, 1H), 7,99-7,95(dd, 1H), 7,29(d, 1H), 4,20(t, 2H), 3,86(s, 3H), 1,89-1,83(m, 2H), 0,84(t, 3H)

Ví dụ điều chế 16-2: Tổng hợp (3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-yl)-metanol

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-4, metyl este của axit 3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-carboxylic (256 mg, 1,01 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 16-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (212 mg, 93%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,58(s, 1H), 7,41-7,38(dd, 1H), 7,31(d, 1H), 4,74(s, 2H), 4,22(t, 2H), 2,61(br, s, 1H), 1,92-1,84(m, 2H), 0,87(t, 3H)

Ví dụ điều chế 16-3: Tổng hợp 7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-5, (3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (97 mg, 0,43 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 16-2 và 7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (76 mg, 0,43 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (63 mg, 38%).

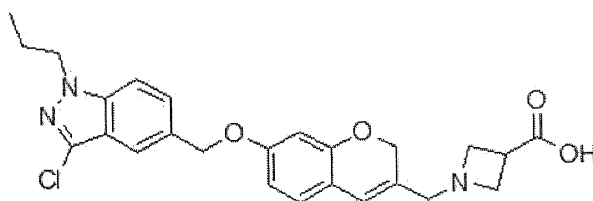
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 9,52(s, 1H), 7,71(s, 1H), 7,48-7,36(m, 3H), 7,15-7,12(m, 1H), 6,62-6,60(m, 1H), 6,50(m, 1H), 5,15(s, 2H), 5,02(s, 2H), 4,30-4,24(m, 2H), 1,98-1,89(m, 2H), 0,94-0,86(m, 3H)

Ví dụ điều chế 16-4: Tổng hợp metyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (65 mg, 0,17 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 16-3 và metyl este của axit azetidin-3-carboxylic hydroclorua (51 mg, 0,34 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (50 mg, 62%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7,69(s, 1H), 7,46(d, 1H), 7,37(d, 1H), 6,86(d, 1H), 6,50(d, 1H), 6,45(d, 1H), 6,23(s, 1H), 5,09(s, 2H), 4,68(s, 2H), 4,26(t, 2H), 3,70(s, 3H), 3,51(t, 2H), 3,28(m, 3H), 3,09(s, 2H), 1,92(m, 2H), 0,90(t, 3H)

Ví dụ 16: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, metyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic (50 mg, 0,16 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 16-4 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (15 mg, 19%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 7,69(s, 1H), 7,46(d, 1H), 7,37(d, 1H), 6,86(d, 1H), 6,50(d, 1H), 6,45(d, 1H), 6,23(s, 1H), 5,09(s, 2H), 4,68(s, 2H), 4,26(t, 2H), 3,70(s, 3H), 3,51(t, 2H), 3,27(m, 1H), 3,09(s, 2H), 1,92(m, 2H)

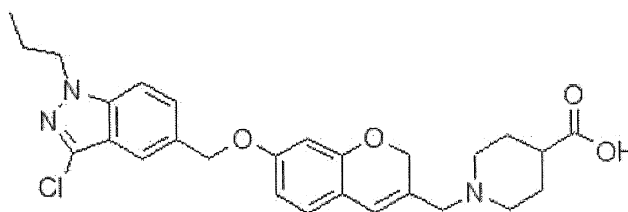
Ví dụ điều chế 17-1: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (63 mg, 0,17 mmol) thu được từ ví dụ

điều chế 16-3 và etyl este của axit piperidin-4-carboxylic hydroclorua (39 mg, 0,25 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (22 mg, 25%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7,69(s, 1H), 7,46(d, 1H), 7,37(m, 1H), 6,85(d, 1H), 6,53-6,45(m, 2H), 6,23(s, 1H), 5,10(s, 2H), 4,72(s, 2H), 4,27(t, 2H), 4,14-4,09(m, 2H), 2,98(s, 2H), 2,83(d, 2H), 2,25(m, 1H), 2,01-1,87(m, 6H), 1,71-1,68(m, 2H), 1,24(t, 3H), 0,91(t, 3H)

Ví dụ 17: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic (22 mg, 0,04 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 17-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (16 mg, 80%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6); δ 7,75(d, 1H), 7,69(s, 1H), 7,50(dd, 1H), 7,04(m, 1H), 6,68-6,54(m, 2H), 6,50(s, 1H), 5,20(s, 2H), 4,72(s, 2H), 4,33-4,22(m, 4H), 2,15-1,91(m, 2H), 1,87-1,65(m, 6H), 1,46-1,04(m, 4H), 0,80-0,71(m, 3H)

Ví dụ điều chế 18-1: Tổng hợp metyl este của axit 1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-2, metyl este của axit 1H-indazol-5-carboxylic (200 mg, 1,13 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-1 và xyclopropylmetyl bromua (0,12 mL, 1,25 mmol) được sử dụng để thu được metyl este của axit 1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-carboxylic (116 mg, 55%).

Ví dụ điều chế 18-2: Tổng hợp metyl este của axit 3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-3, metyl este của axit 1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-carboxylic (116 mg, 0,55 mmol) thu được từ ví dụ điều

chế 18-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (128 mg, 93%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 8,42(s, 1H), 8,06(dd, 1H), 7,38(d, 1H), 4,19(d, 2H), 3,94(s, 3H), 1,32(m, 1H), 0,59(m, 2H), 0,40(m, 2H)

Ví dụ điều chế 18-3: Tổng hợp (3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-yl)-metanol

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-4, metyl este của axit 3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-carboxylic (128 mg, 0,51 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 18-2 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (106 mg, 93%).

Ví dụ điều chế 18-4: Tổng hợp 7-(3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt

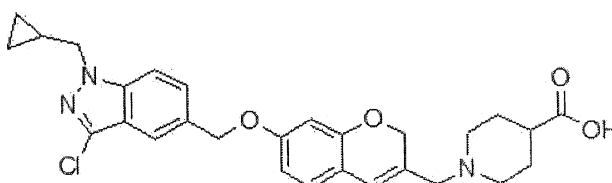
Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-5, (3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (48 mg, 0,22 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 18-3 và 7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (38 mg, 0,22 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 1-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (31 mg, 38%).

Ví dụ điều chế 18-5: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-carbaldehyt (31 mg, 0,08 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 18-4 và etyl este của axit piperidin-4-carboxylic hydroclorua (20 mg, 0,13 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (11 mg, 25%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,70(s, 1H), 7,46(d, 1H), 7,40(d, 1H), 6,85(d, 1H), 6,48(m, 2H), 6,23(s, 1H), 5,10(s, 2H), 4,72(s, 2H), 4,20(d, 2H), 4,14(q, 2H), 2,98(s, 2H), 2,83(m, 2H), 2,26(m, 1H), 1,95(m, 2H), 1,86(m, 2H), 1,72(m, 2H), 1,25(m, 1H), 1,23(t, 3H), 0,57(m, 2H), 0,40(m, 2H)

Ví dụ 18: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic (11 mg, 0,02 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 18-5 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (8 mg, 80%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6); δ 7,67(s, 1H), 7,43(d, 1H), 7,37(d, 1H), 6,88(d, 1H), 6,50(d, 1H), 6,44(s, 1H), 6,39(s, 1H), 5,07(s, 2H), 4,79(s, 2H), 4,16(d, 2H), 3,35(s, 2H), 3,19(m, 2H), 2,34(m, 3H), 2,03(m, 2H), 1,91(m, 2H), 1,25(m, 1H), 0,56(m, 2H), 0,38(m, 2H)

Ví dụ điều chế 19-1: Tổng hợp metyl este của axit 1-xyclopentyl-1H-indazol-5-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-2, metyl este của axit 1H-indazol-5-carboxylic (600 mg, 3,41 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-1 và xyclopentyl bromua (1,1 mL, 10,23 mmol) được sử dụng để thu được metyl este của axit 1-xyclopentyl-1H-indazol-5-carboxylic (450 mg, 53%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8,49(s, 1H), 8,08(s, 1H), 8,02(d, 1H), 7,44(d, 1H), 4,99(m, 1H), 3,93(s, 3H), 2,18(m, 4H), 1,97(m, 2H), 1,75(m, 2H)

Ví dụ điều chế 19-2: Tổng hợp metyl este của axit 3-clo-1-xyclopentyl-1H-indazol-5-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-3, metyl este của axit 1-xyclopentyl-1H-indazol-5-carboxylic (134 mg, 0,55 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 19-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (135 mg, 93%).

Ví dụ điều chế 19-3: Tổng hợp (3-clo-1-xyclopentyl-1H-indazol-5-yl)-metanol

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-4, metyl este của axit 3-clo-1-xyclopentyl-1H-indazol-5-carboxylic (135 mg, 0,51 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 19-2 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (112 mg, 93%).

Ví dụ điều chế 19-4: Tổng hợp 7-(3-clo-1-xyclopentyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-carbaldehyt

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-5, (3-clo-1-xyclopentyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (88 mg, 0,35 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 19-3 và 5-flo-7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (57 mg, 0,30 mmol) thu được từ ví dụ điều chế

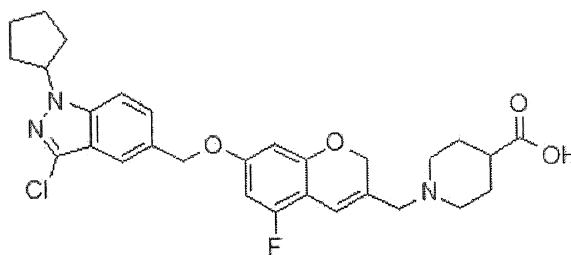
12-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (52 mg, 35%).

Ví dụ điều chế 19-5: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-xylopentyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-xylopentyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-carbaldehyt (52 mg, 0,12 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 19-4 và etyl este piperidin-4-carboxylic hydroclorua (38 mg, 0,24 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, 58%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,66(s, 1H), 7,42(m, 2H), 6,41(s, 1H), 6,25(m, 2H), 5,06(s, 2H), 4,90(m, 1H), 4,72(s, 2H), 4,11(q, 2H), 3,00(s, 2H), 2,82(m, 2H), 2,15(m, 1H), 2,13(m, 4H), 1,97(m, 4H), 1,86(m, 2H), 1,72(m, 4H), 1,24(t, 3H)

Ví dụ 19: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-xylopentyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-xylopentyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic (40 mg, 0,07 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 19-5 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (31 mg, 81%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, DMSO-d_6); δ 7,66(s, 1H), 7,42(m, 2H), 6,52(s, 1H), 6,26(m, 2H), 5,06(s, 2H), 4,91(m, 1H), 4,78(s, 2H), 3,25(s, 2H), 3,09(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,15(m, 5H), 1,96(m, 4H), 1,86(m, 2H), 1,71(m, 2H)

Ví dụ điều chế 20-1: Tổng hợp metyl este của axit 1-isobutyl-1H-indazol-5-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-2, metyl este của axit 1H-indazol-5-carboxylic (1,9 g, 11,24 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 3-1 và isobutyl iodua (2,6 mL, 22,48 mmol) được sử dụng để thu được metyl este của axit 1-isobutyl-1H-indazol-5-carboxylic (1,2 g, 45%).

Ví dụ điều chế 20-2: Tổng hợp metyl este của axit 3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-

carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-3, methyl este của axit 1-isobutyl-1H-indazol-5-carboxylic (1,2 g, 5,1 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 20-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,02 g, 75%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 8,36(br, s, 1H), 8,02-8,00(m, 1H), 7,32(d, 1H), 4,06(d, 2H), 3,89(s, 3H), 2,31-2,24(m, 1H), 0,87(d, 6H)

Ví dụ điều chế 20-3: Tổng hợp (3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-yl)-metanol

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-4, methyl este của axit 3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-carboxylic (691 mg, 2,59 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 20-2 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (560 mg, 91%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,55(br, s, 1H), 7,37-7,34(m, 1H), 7,27(d, 1H), 4,71(s, 2H), 4,02(d, 2H), 3,15(s, 1H), 2,27-2,21(m, 1H), 0,85(d, 6H)

Ví dụ điều chế 20-4: Tổng hợp 7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-carbaldehyt

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 3-5, (3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-yl)-metanol (152 mg, 0,64 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 20-3 và 5-flo-7-hydroxy-2H-chromen-3-carbaldehyt (124 mg, 0,64 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 12-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (84 mg, 32%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 9,52(m, 1H), 7,69(br, s, 1H), 7,45-7,35(m, 3H), 6,36-6,31(m, 2H), 5,12(s, 2H), 5,00(m, 2H), 4,10(m, 2H), 2,34-2,29(m, 1H), 0,90(d, 6H)

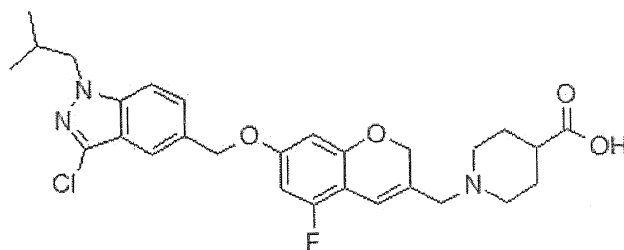
Ví dụ điều chế 20-5: Tổng hợp ethyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-carbaldehyt (53 mg, 0,13 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 20-4 và ethyl este của axit piperidin-4-carboxylic hydroclorua (30 mg, 0,19 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (23 mg, 33%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,68(s, 1H), 7,46-7,43(m, 1H), 7,37(d, 1H), 6,43(s, 1H), 6,28-6,25(m, 2H), 5,07(s, 2H), 4,73(s, 2H), 4,15-4,05(m, 4H), 3,01(s, 2H), 2,82(d, 2H), 2,36-2,22(m, 2H), 1,96(t, 2H), 1,86(d, 2H), 1,75-1,68(m, 2H), 1,28-1,19(m,

3H), 0,91(d, 6H)

Ví dụ 20: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic (23 mg, 0,04 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 20-5 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (21 mg, 93%).

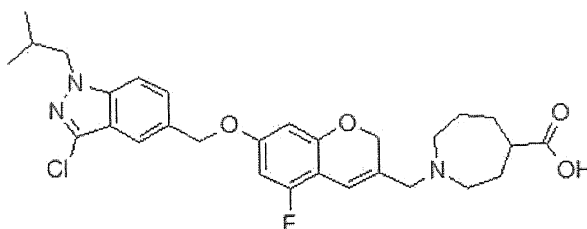
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, DMSO-d_6); δ 7,76(d, 1H), 7,71(s, 1H), 7,50(d, 1H), 6,80(s, 1H), 6,58-6,46(m, 1H), 6,41(s, 1H), 5,21-5,09(m, 2H), 4,81(s, 2H), 4,19-4,08(m, 2H), 3,88-3,71(m, 2H), 3,48-3,30(m, 2H), 2,87(m, 1H), 2,19-1,71(m, 6H), 1,20-1,15(m, 2H), 0,83-0,71(m, 6H)

Ví dụ điều chế 21-1: Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-azepan-4-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1-4, 7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-carbaldehyt (47 mg, 0,11 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 20-4 và etyl este của axit azepan-4-carboxylic hydroclorua (35 mg, 0,17 mmol) được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, 62%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, CDCl_3); δ 7,68(s, 1H), 7,46-7,43(m, 1H), 7,37(d, 1H), 6,42(s, 1H), 6,28-6,24(m, 2H), 5,07(s, 2H), 4,74(s, 2H), 4,13-4,05(m, 5H), 3,14(s, 2H), 2,75-2,48(m, 4H), 2,35-2,28(m, 1H), 2,03-1,71(m, 5H), 1,58(br, s, 1H), 1,24(t, 3H), 0,91(d, 6H)

Ví dụ 21: Tổng hợp axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-ylmetoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-azepan-4-carboxylic



Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1, etyl este của axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-ylmethoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-azepan-4-carboxylic (40 mg, 0,07 mmol) thu được từ ví dụ điều chế 21-1 được sử dụng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (31 mg, 82%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500HMz, DMSO-d_6); δ 7,76(d, 1H), 7,71(s, 1H), 7,50(d, 1H), 6,83(s, 1H), 6,58-6,52(m, 1H), 6,40(s, 1H), 5,18(s, 2H), 4,84(s, 2H), 4,18-4,12(m, 2H), 3,83(s, 2H), 3,33-2,82(m, 4H), 2,59(br, s, 1H), 2,16-1,65(m, 6H), 1,31-1,05(m, 2H), 0,81(d, 6H)

Ví dụ thử nghiệm: Đánh giá khả năng cảm ứng Ca^{2+} của hợp chất thử nghiệm bằng cách sử dụng dòng tế bào biểu hiện sphingosin-1-phosphat ở người

(1) Phương pháp thử nghiệm: EC_{50}

Đây là phương pháp thử nghiệm chức năng, trong đó hiệu quả điều trị của hợp chất chủ vận được xác định bằng cách tăng canxi trong tế bào CHO (buồng trứng chuột đồng Trung Quốc), biểu hiện quá mức thụ thể sphingosin-1-phosphat 1 ở người (thụ thể S1P1) phản ứng với sphingosin-1-phosphat (S1P). S1P là thụ thể liên kết G-protein (GPCR) liên kết với protein Gi phản ứng với thụ thể S1P1 và tăng nồng độ canxi nội bào. Tế bào CHO-K1, được sử dụng để tạo ra dòng tế bào ổn định, không cho thấy sự thay đổi nồng độ canxi bởi S1P, và do đó chúng rất tốt cho việc kiểm tra tín hiệu từ các thụ thể S1P của người sau khi chuyển nhiễm các tế bào với mỗi typ phụ của các thụ thể.

Để tạo ra các tế bào CHO biểu hiện quá mức S1P1-S1P5 của người, các dòng cho mỗi typ phụ có HA ở gốc đầu cùng N (S1P1: EDG010TN00, S1P2: EDG020TN00, S1P3: EDG030TN00, S1P4: EDG060TN00, S1P5: EDG080TN00) được mua từ Missouri S&T cDNA Resource Center và đồng chuyển nhiễm với đơn vị con G-protein alpha (G-alpha-16) vào tế bào CHO-K1. Sau khi tách tế bào bằng cách phân tách tế bào được hoạt hóa huỳnh quang (FACS, LK BioScience, JSAN) sử dụng kháng thể HA (MACS, Anti-HA-PE), chúng được nuôi cấy chọn lọc trong môi trường với 10% FBS

(Gibco, USA), 0,5 mg/mL Geneticin (Gibco) và 0,2 mg/mL Hygromycin B F12 (Gibco) để thu được các tế bào mong muốn.

Bộ dụng cụ đo lường canxi (bộ xét nghiệm canxi 5, thiết bị phân tử) đã được sử dụng để chọn hợp chất chủ vận. Nguyên tắc của phép đo canxi là thuốc nhuộm nhạy canxi được áp dụng cho tế bào, chúng xâm nhập vào tế bào chất của tế bào trong quá trình ủ và khi phối tử liên kết với thụ thể nhất định để giải phóng canxi vào tế bào chất, thuốc nhuộm sẽ liên kết với canxi nói trên để tạo ra huỳnh quang được đo. Phương pháp thử nghiệm này chỉ có thể đo một cách nhạy cảm sự thay đổi nồng độ canxi trong tế bào vì bất kỳ thay đổi nào có thể xảy ra bên ngoài tế bào đều bị che bởi thuốc nhuộm che giấu.

Quy trình thử nghiệm như sau. Một ngày trước khi đo canxi, các tế bào CHO biểu hiện quá mức hS1P1-hS1P5 được phân tán vào đĩa 96 giếng (đáy giếng trong đen) trong 3×10^4 tế bào mỗi giếng và được nuôi cấy ở 37°C với điều kiện cacbon dioxid 5% trong một ngày. 100 μ l thuốc nhuộm canxi trộn với đệm xét nghiệm (1 $\times$ HBSS, HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM, pH 7,4) được phân tán vào dung dịch nuôi cấy trong giếng và được nuôi cấy ở 37°C trong một giờ. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong 100% DMSO để điều chế 1 μ l dung dịch mỗi nồng độ, và mỗi dung dịch được trộn với 199 μ l đệm xét nghiệm sao cho nồng độ 50, 5, 0,5, 0,05, 0,005, và 0,0005 μ M. Đĩa được nuôi cấy với thuốc nhuộm canxi được đưa vào FlaxstationII (Molecular Devices), và các hợp chất thử nghiệm đã được tạo ra (nồng độ cuối cùng của các hợp chất thử nghiệm: 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001 và 0,0001 μ M) đã được lập trình để cấy tự động trong 50 μ l cho mỗi giếng. Trong tổng thời gian 90 giây, các giá trị đơn vị huỳnh quang tương đối (RFU) được đo. Giá trị tham chiếu (chất S1P 1 μ M) trừ đi giá trị trắng được đặt là 100% và giá trị EC₅₀ của các hợp chất thử nghiệm được tính bằng lăng kính.

(2) Kết quả

Các kết quả được thể hiện dưới dạng EC₅₀ (nM) trong bảng 1 bên dưới.

Bảng 1

Phân loại	EC ₅₀ (nM)
Ví dụ 1	4,07
Ví dụ 2	2,09
Ví dụ 3	70,79

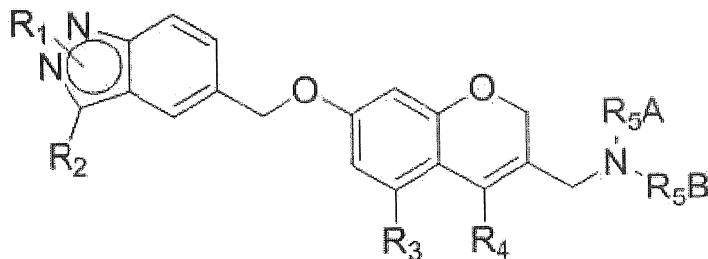
Ví dụ 4	9,12
Ví dụ 5	10,96
Ví dụ 6	12,88
Ví dụ 7	5,75
Ví dụ 8	6,31
Ví dụ 9	14,45
Ví dụ 10	2,75
Ví dụ 11	8,32
Ví dụ 12	14,45
Ví dụ 13	17,38
Ví dụ 14	12,02
Ví dụ 15	6,31
Ví dụ 16	43,65
Ví dụ 17	20,89
Ví dụ 18	64,57
Ví dụ 19	70,79
Ví dụ 20	5,13
Ví dụ 21	14,45

Như trong bảng 1 ở trên, hợp chất chủ vận thụ thể S1P theo sáng chế hiển thị hoạt tính tối ưu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó:

Công thức 1



trong đó

R_1 là hydro, hoặc alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được thế hoặc không được thế;

R_2 là hydro, alkyl, halogen, CN, CF_3 , hoặc $COCF_3$ được thế hoặc không được thế;

mỗi R_3 và R_4 độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc halogen được thế hoặc không được thế;

mỗi R_5A và R_5B độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc $-R_6(COOH)$ được thế hoặc không được thế, trong đó R_6 là liên kết đơn, alkylen, alkenylen, hoặc alkynylen được thế hoặc không được thế, và bất kỳ một trong số R_5A và R_5B là $-R_6(COOH)$; và tùy ý

R_5A và R_5B liên kết với nhau để tạo thành vòng, được thế bằng $-R_6(COOH)$.

2. Hợp chất theo điểm 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó

R_1 là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R_2 là hydro, alkyl, halogen, hoặc CF_3 được thế hoặc không được thế;

mỗi R_3 và R_4 độc lập là hydro, alkyl, hoặc halogen không được thế;

mỗi R_5A và R_5B độc lập là alkyl hoặc $-R_6(COOH)$ được thế hoặc không được thế, trong đó R_6 là liên kết đơn hoặc alkylen được thế hoặc không được thế, và bất kỳ một trong số R_5A và R_5B là $-R_6(COOH)$; và tùy ý

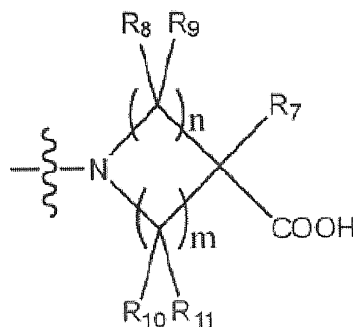
R_5A và R_5B liên kết với nhau để tạo thành vòng, được thế bằng $-R_6(COOH)$.

3. Hợp chất theo điểm 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó

khi R_5A và R_5B liên kết với nhau để tạo thành vòng, vòng được thể thêm bằng một hoặc nhiều phân tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, và halogeno-alkyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó khi R_5A và R_5B liên kết với nhau để tạo thành vòng, vòng có công thức 1-1:

Công thức 1-1



trong đó

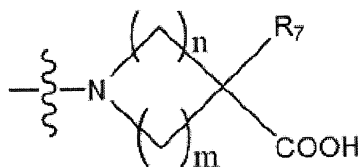
N là giống với N liên kết với R_5A và R_5B trong công thức 1;

mỗi R_7 đến R_{11} độc lập là hydro, alkyl, halogen, hoặc halogeno-alkyl được thể hoặc không được thể; và

mỗi m và n độc lập là số nguyên từ 0 đến 6, và $m+n \geq 1$.

5. Hợp chất theo điểm 4, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó vòng có công thức 1-2:

Công thức 1-2



trong đó

R_7 là hydro, alkyl, hoặc halogeno-alkyl được thể hoặc không được thể; và

N, n và m là như được xác định theo điểm 4.

6. Hợp chất theo điểm 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó ít nhất một trong số R_3 và R_4 là hydro.

7. Hợp chất theo điểm 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó hợp chất có công thức 1 là hợp chất được chọn từ nhóm sau:

axit {[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-metyl-amino}-axetic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-2-propyl-2H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic;

axit (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-3-carboxylic;

axit (S)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-3-clometyl-azetidin-3-carboxylic;

axit (R)-1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-pyrolidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-4-metyl-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[4-clo-7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(1-isopropyl-3-etyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-

piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isopropyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azepan-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-azetidin-3-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-propyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-xyclopropylmetyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-xyclopentyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[7-(3-clo-1-isobutyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-5-flo-2H-chromen-3-ylmetyl]-azepan-4-carboxylic; và

axit 2-{1-[7-(1-isopropyl-3-triflorometyl-1H-indazol-5-yl metoxy)-2H-chromen-3-ylmetyl]-piperidin-4-yl}axetic.

8. Dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn điều hòa miễn dịch, dược phẩm này chứa hợp chất theo điểm 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

9. Dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm mạn tính được chọn từ nhóm bao gồm luput ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp mạn tính, bệnh viêm ruột, đa xơ cứng, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), xơ cứng động mạch, xơ vữa động mạch, xơ cứng bì và viêm gan tự miễn, dược phẩm này chứa hợp chất theo điểm 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm thành phần hoạt chất.