



(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)



1-0053434

(51)^{2022.01} C07D 401/04; A61K 31/444; A61K 31/496; A61K 31/5377; A61P 27/02; A61P 29/00; A61P 35/00; A61P 9/10; A61K 31/4439; A61P 25/28 (13) B

(21) 1-2023-00191

(22) 25/02/2022

(86) PCT/KR2022/002802 25/02/2022

(87) WO 2022/182205 01/09/2022

(30) 10-2021-0025694 25/02/2021 KR

(45) 25/11/2025 452

(43) 25/07/2023 424A

(73) Aptabio Therapeutics Inc. (KR)

A-504, 13, Heungdeok 1-ro, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 16954, Republic of Korea

(72) LEE, Soo Jin (KR); MOON, Sung Hwan (KR); BAN, Sooho (KR); LEE, Eunsil (KR); SHIN, Eun Jung (KR); GOH, Yoo-Kyung (KR).

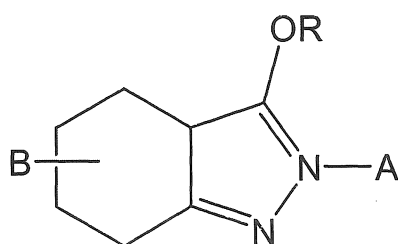
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DẪN XUẤT PYRAZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2023-00191

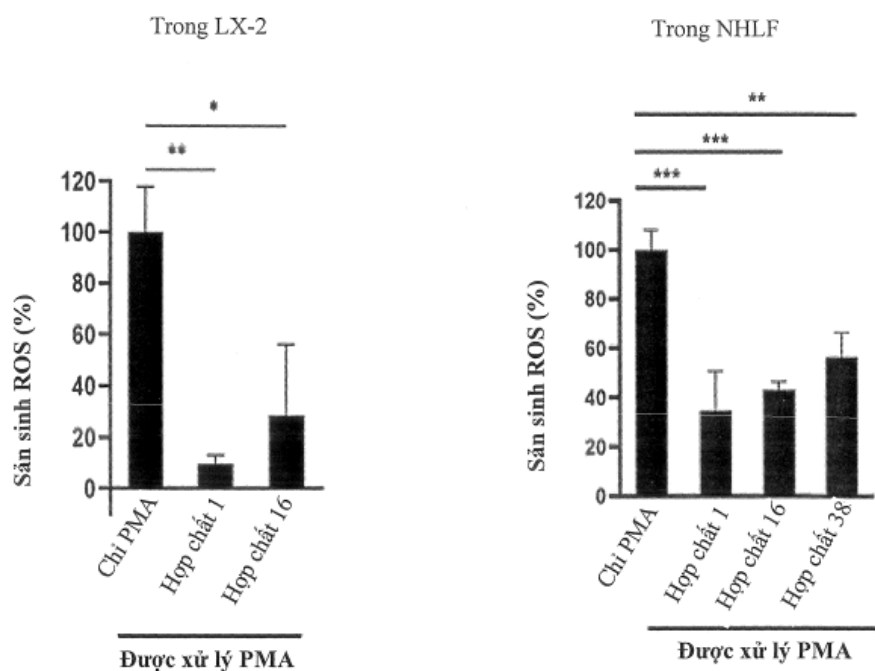
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất pyrazol mới có công thức hóa học I, chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó, hoặc muối được dụng của nó, và dược phẩm chứa chúng.

Công thức hóa học I



(trong công thức trên đây, A, B và R, và dạng tương tự là giống như được xác định trong phần mô tả của sáng chế).

FIG. 1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrazol mới có hoạt tính ức chế sức ép oxy hóa vượt trội, và cụ thể hơn, dẫn xuất pyrazol mới có khả năng ngăn ngừa, cải thiện hoặc điều trị các bệnh liên quan khác nhau do hoạt tính ức chế sức ép oxy hóa vượt trội, chất đồng phân quang học của nó, chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó, hoặc muối được dụng của nó, phương pháp điều chế chúng, và được phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sức ép oxy hóa có nghĩa là hiện tượng trong đó sản sinh loại oxy dễ phản ứng hoặc loại nitơ dễ phản ứng và cơ chế phòng thủ chống oxy hóa vượt ra khỏi sự cân bằng trong các phân tử sinh học, tế bào và mô in vivo, và sản sinh loại oxy dễ phản ứng hoặc loại nitơ dễ phản ứng trở nên quá mức, và trong trường hợp này, thường gây tổn thương tế bào và tổn thương mô.

Loại oxy dễ phản ứng (ROS) là các gốc oxy tự do tạo ra do tính chất hóa học của oxy và các hợp chất oxy tạo ra từ đó, và nói chung đề cập đến anion superoxit ($O_2^{\cdot-}$), hydroperoxit (H_2O_2), nhóm hydroxyl ($OH^{\cdot}$), nhóm alkoxyl ($RO^{\cdot}$), nhóm peroxy ($ROO^{\cdot}$), và dạng tương tự.

Vì các loại oxy dễ phản ứng này rất không bền về mặt hóa học và rất dễ phản ứng nên chúng gây ra phản ứng có enzym xúc tác, sự truyền electron trong ty thể, hệ thống phát tín hiệu tế bào và sự biểu hiện gen, sự hoạt hóa các yếu tố phiên mã và viêm đầu đó bằng cách gây tổn thương mở rộng do oxy hóa trong các phân tử sinh học, tế bào, mô, và dạng tương tự in vivo, và là yếu tố chính trong xơ hóa mô. Tổn thương do oxy hóa này gây ra các bệnh khác nhau ở tất cả các mô của cơ thể người. Cụ thể, nó được biết là liên quan đến sự phát sinh ung thư ở các mô như da, thận, gan, khớp, phổi, não, mạch máu, đường ruột, mắt, và dạng tương tự và sự tiến triển của ung thư phát sinh, cũng như nó được biết là đóng vai trò quan trọng trong hầu hết các bệnh, bao gồm bệnh tim mạch, viêm, bệnh xơ hóa, bệnh đái tháo đường, và dạng tương tự.

Gần đây, biết rằng tương tác giữa vi môi trường u và tế bào ung thư đóng vai trò

quan trọng trong sự tăng sinh u, sự di căn, sự biểu hiện tính kháng thuốc trị ung thư, và sau đó, nguyên bào sợi liên quan đến ung thư (CAF) đóng vai trò quan trọng. Nguyên bào sợi liên quan đến ung thư được biết được hoạt hóa bởi ROS để thúc đẩy sự lấn tránh miễn dịch của u, do đó tác động đến sự ác tính và sự di căn của ung thư. Do đó, gần đây, nguyên bào sợi liên quan đến ung thư đang nổi lên là đích mới cho điều trị ung thư.

Đã có thông báo rằng, trong mô gan của bệnh nhân trải qua xơ hóa gan, sự gia tăng sản sinh ROS của tế bào gan được cảm ứng bởi kích thích TGF- β , do đó gia tăng biểu hiện collagen và α SMA, các chất này là quan trọng đối với xơ hóa. Đã có thông báo rằng ROS làm trầm trọng thêm xơ hóa phổi trong mô phổi của bệnh nhân bị xơ hóa phổi vô căn.

Não là mô được chuyển hóa cao và do đó rất dễ bị tổn thương do oxy hóa. Do đó, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để loại bỏ hữu hiệu ROS để điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh khác nhau (bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng bên teo cơ, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, tổn thương não do thiếu máu cục bộ và chấn thương, v.v.), nhưng không thành công. Gần đây, khi ROS được phát hiện là yếu tố quan trọng trong các bệnh về não này, khả năng điều trị qua việc ức chế ROS được thông báo.

Sẹo lồi là loại u lành tính trong đó mô liên kết của da tăng sinh bệnh lý, tạo ra các bướu cứng, và biểu bì trở nên mỏng và bóng và hơi đỏ. Đã có thông báo rằng sự khởi phát và sự trầm trọng thêm của sẹo lồi cũng là một trong những lý do quá biểu hiện yếu tố sinh trưởng mô liên kết (CTGF) bởi ROS sản sinh ra do kích thích TGF- β .

Trong trường hợp của bệnh đái tháo đường, các biến chứng như bệnh thần kinh do đái tháo đường và bệnh vồng mạc do đái tháo đường có thể kèm theo chứng tăng đường huyết kéo dài, và ROS được biết là đóng vai trò quan trọng trong sự xuất hiện các biến chứng. Nói cách khác, đường huyết cao làm gia tăng sản sinh ROS, và sau đó, ROS sinh ra có thể gây bệnh thần kinh do đái tháo đường và bệnh vồng mạc do đái tháo đường qua một loạt các quá trình bao gồm sự chết tế bào thận và tế bào vồng mạc.

Ngoài ra, đã có thông báo rằng bệnh sẹo lồi gây xơ hóa vồng mạc và thoái hóa hoàng điểm, và dạng tương tự, khi gen CTGF được quá biểu hiện trong vồng mạc mắt.

Do đó, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu tập trung vào việc chất điều trị đối với ung thư, bệnh viêm, bệnh xơ hóa, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh gan, bệnh về da hoặc bệnh vông mạc, hoặc dạng tương tự gây ra do sức ép oxy hóa có thể được phát triển sử dụng cơ chế phân tử ức chế sản sinh sức ép oxy hóa, và kết quả là, họ phát hiện ra rằng dẫn xuất pyrazol mới theo sáng chế có hoạt tính ức chế sản sinh ROS vượt trội, và xác nhận rằng nó có thể được sử dụng để điều trị các bệnh khác nhau liên quan đến sức ép oxy hóa, do đó hoàn thành sáng chế.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu sáng chế 1: WO 2016-207785

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất trên cơ sở pyrazol có công thức hóa học 1, chất đồng phân quang học của nó, chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức hóa học I hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng.

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp kiểm soát sản sinh ROS sử dụng hợp chất có công thức hóa học I hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó hoặc muối dược dụng của nó.

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều trị các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa bằng cách dùng hợp chất có công thức hóa học I hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó hoặc muối dược dụng của nó cho đối tượng.

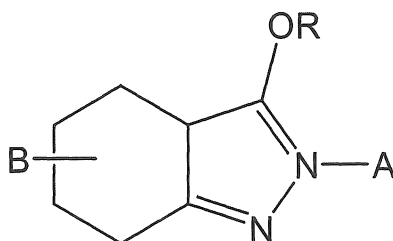
Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học I hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó hoặc muối dược dụng của nó.

Mục đích của sáng chế là đề xuất sử dụng hợp chất có công thức hóa học I, solvat, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất dược phẩm để ngăn ngừa, cải thiện hoặc điều trị các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được các mục đích nêu trên, theo một khía cạnh theo sáng chế, dẫn xuất pyrazol mới, hợp chất có công thức hóa học 1 dưới đây, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó, hoặc muối được dụng của nó có thể được đề xuất.

Công thức hóa học 1



Trong công thức trên đây, A, B và R là như được xác định dưới đây.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học 1, solvat, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó được sử dụng để ngăn ngừa, cải thiện hoặc điều trị các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, sáng chế đề xuất được phẩm để điều trị các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa bao gồm hợp chất có công thức hóa học 1, solvat, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất và chất mang chấp nhận được.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa bao gồm dùng hợp chất có công thức hóa học 1, solvat, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu cho đối tượng cần điều trị.

Hơn thế nữa, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức hóa học 1, solvat, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Dẫn xuất pyrazol mới và dược phẩm chứa chúng theo sáng chế có tác dụng vượt trội đối với các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa.

Ngoài ra, dẫn xuất pyrazol mới ức chế hữu hiệu sức ép oxy hóa và sự sản sinh α SMA trong các tế bào khác nhau, và cụ thể, nó có tác dụng cải thiện hữu hiệu ung

thư, bệnh viêm, bệnh xơ hóa, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh gan, bệnh về da hoặc bệnh vông mạc, hoặc dạng tương tự gây ra do sức ép oxy hóa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp trong ức chế sản sinh ROS được cảm ứng bởi PMA trong các tế bào LX-2 và NHLF.

FIG. 2 thể hiện tác dụng của hợp chất của ví dụ tổng hợp 3 trong ức chế sản sinh ROS được cảm ứng bởi sợi tạo hình trước alpha-synuclein (PFF) trong tế bào N27.

FIG. 3a và 3b thể hiện tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp (FIG. 3a: các hợp chất 1, 23 và 12, FIG. 3b: 5, 14 và 33) trong ức chế sự biểu hiện của α SMA được cảm ứng bởi TGF β 1 trong tế bào HFF.

FIG. 4 thể hiện tác dụng của hợp chất ví dụ tổng hợp 1 trong ức chế sự biểu hiện của α SMA được cảm ứng bởi TGF β 1 trong các tế bào khác nhau.

FIG. 5 thể hiện tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp trong ức chế sự biểu hiện của IL6 trong tế bào P.CAF.

FIG. 6 thể hiện tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp trong ức chế sự biểu hiện của IL8 trong tế bào P.CAF.

FIG. 7 thể hiện tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp trong ức chế sự co rút của gel collagen được cảm ứng bởi TGF β 1 trong tế bào HFF.

FIG. 8 thể hiện tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp trong ức chế sự biểu hiện của IL1 β được cảm ứng bởi LPS trong các tế bào LX2, NHLF, ARPE19 và KEL-Fib.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế đề cập đến. Ngoài ra, các trị số được bộc lộ trong bản mô tả này được dự tính bao gồm nghĩa “khoảng” trừ khi có quy định khác. Tất cả các công bố và tài liệu khác nêu trong bản mô tả này được kết hợp vào trong bản mô tả

này theo cách viện dẫn.

Định nghĩa về các gốc được sử dụng trong bản mô tả này được nêu dưới đây. Ngoài ra, trừ khi có định nghĩa riêng về các gốc, nó được sử dụng theo nghĩa thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, “độc lập” có nghĩa là khi nhiều hơn một phần tử thể được chọn từ nhiều phần tử thể có thể có, các phần tử thể này có thể là giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, “alkyl” đề cập đến gốc hydrocacbon béo, và có nghĩa là nhóm hydrocacbon no hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl thường bao gồm 1~10, 1~8, 1~6, 1~4 hoặc 1~3 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl (ví dụ n-propyl và isopropyl), butyl (ví dụ n-butyl, isobutyl, và t-butyl), pentyl (ví dụ n-pentyl, isopentyl, và neopentyl), n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl và n-dexyl.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, “alkenyl” đề cập đến gốc hydrocacbon béo bao gồm một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, và bao gồm các gốc hydrocacbon mạch thẳng và mạch nhánh. Ví dụ, “alkenyl” là vinyl, allyl, but-1-enyl hoặc but-2-enyl.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, “alkynyl” đề cập đến gốc hydrocacbon béo bao gồm một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon, và bao gồm tất cả các gốc hydrocacbon mạch thẳng và mạch nhánh. Ví dụ, “alkynyl” là etynyl, propynyl hoặc butynyl.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, “haloalkyl” có nghĩa là nhóm alkyl có một hoặc nhiều phần tử thể halogen. Haloalkyl bao gồm -CF₃, -C₂F₅, -CHF₂, -CCl₃, -CHCl₂, và -C₂Cl₅. Trừ khi có quy định khác, nhóm haloalkyl thường bao gồm 1~6, 1~5, 1~4 hoặc 1~3 nguyên tử cacbon, và có thể còn được thể bằng phần tử thể khác.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, “alkoxy” có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng. Số lượng cacbon của nhóm alkoxy không được giới hạn cụ thể, nhưng số lượng cacbon 1~10, 1~8, 1~6, 1~4 hoặc 1~3 được ưu tiên. Cụ thể, nó có thể là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, sec-

butoxy, n-pentyloxy, neopentyloxy, isopentyloxy, và dạng tương tự, nhưng không giới hạn ở đó.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, “hydroxy” hoặc “hydroxyl” có nghĩa là -HO một mình hoặc kết hợp với thuật ngữ khác.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, “amino” có nghĩa là -NH₂.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, “halo”, “halogen” và “halogenua” là flo, clo, brom và iot.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “xycloalkyl” là vòng cacbon không thơm bao gồm các nhóm vòng alkyl, alkenyl và alkynyl. Nhóm xycloalkyl có thể bao gồm vòng dạng một vòng hoặc nhiều vòng. Vòng dạng nhiều vòng có, ví dụ, 2, 3 hoặc 4 vòng dung hợp. Trừ khi có quy định khác, nhóm xycloalkyl thường bao gồm 3 đến 10, hoặc 3 đến 7 nguyên tử cacbon trong vòng. Nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, và dạng tương tự, và có thể được thế tiếp bằng phân tử thế khác.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “aryl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon thơm có vòng dạng một vòng hoặc nhiều vòng, và có thể được thế tiếp bằng phân tử thế khác. Trong bản mô tả này, dạng nhiều vòng có nghĩa là nhóm trong đó nhóm aryl là trực tiếp được nối hoặc được ngưng tụ với nhóm vòng khác. Trong bản mô tả này, nhóm vòng khác có thể là nhóm aryl, nhưng có thể là loại nhóm vòng khác, ví dụ, nhóm xycloalkyl, nhóm heteroaryl, và dạng tương tự. Dạng nhiều vòng có thể có ví dụ, 2, 3, hoặc 4 vòng. Trừ khi có quy định khác, nhóm aryl thường có 5 đến 20, 6 đến 15, 6 đến 12, hoặc 6 đến 10 nguyên tử vòng cacbon. Nhóm aryl bao gồm ví dụ, phenyl, naphtyl (ví dụ, naphtyl-1-yl và naphtyl-2-yl), non-phenyl, antraxenyl, phenantrenyl, và dạng tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “dị vòng” là hệ một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng, thơm, no hoặc không no một phần chứa số lượng nguyên tử vòng được chỉ định, và bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Thành phần vòng, trong bản mô tả này dị vòng được nối với phân tử gốc qua nguyên tử vòng (có thể là C hoặc N). Hệ hai vòng có thể được nối bằng dung hợp ở vị trí 1,1 (spiro), dung hợp ở vị trí 1,2 (được dung hợp) hoặc dung hợp ở vị trí 1,>2 (nối đầu cầu).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroaryl” có nghĩa là nhóm thơm hóa trị một có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng. Nhóm heteroaryl bao gồm cấu trúc một vòng hoặc nhiều vòng. Dạng nhiều vòng có thể có ví dụ, 2, 3 hoặc 4 vòng dung hợp. Trừ khi có quy định khác, nhóm heteroaryl thường bao gồm 3 đến 10, 3 đến 7, hoặc 3 đến 5 nguyên tử vòng. Nhóm heteroaryl có thể bao gồm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại. Nhóm heteroaryl bao gồm ví dụ, furanyl, pyridyl, N-oxopyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, dihydroisoquinolyl, thienyl, imidazolyl, furanyl, thiazolyl, indolyl, pyryl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isooxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, furyl, benzimidazolyl, indolyl, và dạng tương tự, và có thể được thế tiếp bằng phân tử thế khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “heteroxycloalkyl” đề cập đến alkyl một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc nhiều vòng có 3 đến 10 thành phần vòng cacbon chứa một hoặc nhiều, ví dụ, 1 đến 4, 1 đến 3, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Ngoài ra, dị vòng theo sáng chế có thể còn là heteroxycloalkyl được dung hợp hoặc được liên kết ngang. Ví dụ về vòng không thơm này có thể là azetidyl, oxetanyl, tetrahydro, tetrahydrofuran, pyrrol, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyridazinyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrazolopyridinyl, morpholinyl, indolyl, azethiomorpholinyl, và dạng tương tự.

Sự gắn phân tử thế heteroxycloalkyl có thể xảy ra bởi nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Nhóm heteroxycloalkyl có thể là ngẫu nhiên được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thích hợp bởi một hoặc nhiều nhóm nêu trên. Trừ khi có quy định khác, heteroxycloalkyl đề cập đến heteroxycloalkyl có 4 đến 12 cạnh, tốt hơn là heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “arylalkyl” là nhóm alkyl được thế bởi nhóm aryl. “Aryl” và “alkyl” là giống như được xác định trên đây.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroarylalkyl” là nhóm alkyl được thế bởi

nhóm heteroaryl. “Heteroaryl” và “alkyl” là giống như được xác định trên đây.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkylheteroxycloalkyl” là nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng nhóm alkyl. “Alkyl” và “heteroxycloalkyl” là giống như được xác định trên đây.

Trong bản mô tả này, “nhóm amino được thế hoặc không được thế” có thể được chọn từ nhóm bao gồm nhóm monoalkylamin, -NH₂, và nhóm dialkylamin, và “alkyl” là giống như được xác định trên đây. Ví dụ cụ thể về nhóm amino được thế hoặc không được thế bao gồm NH₂, nhóm metylamin, nhóm dimetylamin, nhóm etylamin, dietylamin, và dạng tương tự, nhưng không giới hạn ở đó.

Trong bản mô tả này, “nhóm alkylen” có nghĩa là nhóm alkyl có hai vị trí liên kết, tức là, nhóm hóa trị hai. Mô tả về nhóm alkyl nêu trên có thể được áp dụng cho chúng ngoại trừ việc chúng có hóa trị hai, theo thứ tự.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “thế” có nghĩa là nguyên tử hydro gắn kết nguyên tử cacbon của hợp chất được thế bằng phần tử thế khác, và vị trí được thế là không giới hạn miễn là vị trí mà tại đó nguyên tử hydro được thế, nghĩa là, vị trí trong đó phần tử thế là có thể thế là không giới hạn, và khi 2 hoặc nhiều hơn phần tử thế được thế, 2 hoặc nhiều hơn phần tử thế có thể là giống hoặc khác nhau, và 2 hoặc nhiều hơn phần tử thế giống hoặc khác nhau có thể được nối và được thế.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl được thế” là dạng trong đó phần tử thế sau được thế ở nguyên tử cacbon của C1-C10 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Cụ thể, nó là dạng trong đó một hoặc nhiều phần tử thế hoặc 2 hoặc nhiều hơn phần tử thế giống hoặc khác nhau được nối và được thế, mà được chọn từ hydro nặng, halogen, xyano, nitro, carboxyl, amino được thế hoặc không được thế, C5-C20 aryl hoặc C5-C20 heteroaryl được thế hoặc không được thế, C1-C5 alkoxy, C1-C5 haloalkyl. Về phần tử thế được lấy làm ví dụ, triflometyl, halogen, xyano, metoxy, carboxyl, metyl, amino, nitro, dimetylamin, imidazol được thế xyclopropyl, pyridin, sulfonyl được thế hoặc không được thế, và dạng tương tự có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Thuật ngữ trong bản mô tả này, “xycloalkyl được thế” là dạng trong đó một hoặc nhiều phần tử thế hoặc 2 hoặc nhiều hơn phần tử thế giống hoặc khác nhau được nối và được thế vào C3-C8 xycloalkyl, mà được chọn từ hydro nặng, halogen, xyano,

nitro, carboxyl, amino được thế hoặc không được thế, C5-C20 aryl hoặc C5-C20 heteroaryl được thế hoặc không được thế, C1-C5 alkoxy, C1-C5 haloalkyl. Về phần tử thế được lấy làm ví dụ, triflometyl, halogen, xyano, metoxy, carboxyl, metyl, amino, nitro, dimetylamino, xyclopropyl, imidazol được thế, sulfonyl được thế hoặc không được thế, và dạng tương tự có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

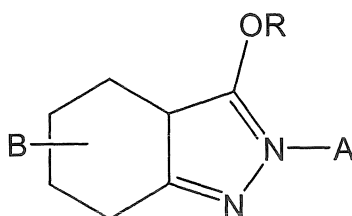
Thuật ngữ trong bản mô tả này, “aryl được thế” hoặc “heteroaryl được thế” là dạng trong đó một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc 2 hoặc nhiều hơn phần tử thế giống hoặc khác nhau được nối và được thế vào C5-C20 aryl hoặc C5-C50 heteroaryl, mà được chọn từ hydro nặng, halo, xyano, nitro, carboxyl, amino được thế hoặc không được thế, C1-C5 alkoxy, C1-C5 haloalkyl, C1-C10 alkyl, C3-C8 xycloalkyl hoặc C3-C8 heteroxycloalkyl, C3-C8 xycloalkyl C1-C10 alkyl, C5-C20 aryl C1-C10 alkyl. Về phần tử thế được lấy làm ví dụ, triflometyl, halogen, xyano, metoxy, carboxyl, metyl, amino, nitro, dimetylamino, imidazol được thế xyclopropyl, metyl piperazin, imidazopyrimidin được thế, sulfonyl được thế hoặc không được thế, và dạng tương tự có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Trong bản mô tả này, nhóm “liền kề” có thể có nghĩa là phần tử thế được thế trên nguyên tử trực tiếp được nối với nguyên tử trong đó phần tử thế tương ứng được thế, phần tử thế gần nhất về không gian với phần tử thế tương ứng, hoặc phần tử thế khác được thế trên nguyên tử trong đó phần tử thế tương ứng được thế. Ví dụ, hai phần tử thế được thế ở vị trí ortho trong vòng benzen và hai phần tử thế được thế ở cùng cacbon trong vòng béo có thể được diễn dịch là “liền kề” nhau.

Khi được sử dụng liên quan đến hợp chất, “liệu hữu hiệu” là lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở đối tượng như được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học I dưới đây, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó, hoặc muối được dụng của nó:



trong công thức này,

A là heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế; và

sau đó, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh hoặc C₅-C₂₀ aryl có thể không được thế, hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phân tử thế gồm nhóm xyano, halo, haloalkyl, nitro, -C(=O)R₁, -C(=O)OR₁, -NH-C(=O)R₁, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế, và sau đó, R₁ có thể là hydro, hydro nặng, C₁-C₁₀ alkyl; và

hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau tạo thành vòng hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, trong đó vòng hydrocacbon thơm có thể tạo thành vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C₅-C₁₀ aryl bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; và

R là hydro, hydro nặng, xyano, halo, nitro, haloalkyl, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế, hoặc -C(=O)R₂, và sau đó, R₂ là C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, hoặc C₆-C₁₀ aryl; và

B là -NKM hoặc heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế; và

mỗi K và M độc lập là hydro, hydro nặng, xyano, halo, nitro, haloalkyl, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc heteroaryl C₁-C₁₀ alkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế;

trong đó C₁-C₁₀ alkyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro nặng, halo, hydroxy, xyano, nitro,

carboxyl, amino được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} haloalkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} hydroxyalkyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_8 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} alkoxy, C_1 - C_{10} alkylsulfonyl, C_5 - C_{20} arylsulfonyl, C_5 - C_{20} aryloxy, C_5 - C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế; và

C_3 - C_8 xycloalkyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro nặng, halogen, xyano, nitro, carboxyl, amino được thế hoặc không được thế, C_5 - C_{20} aryl được thế hoặc không được thế hoặc heteroaryl có 5 đến 20 cạnh, C_1 - C_{10} alkoxy và C_1 - C_{10} haloalkyl; và

heteroaryl có 5 đến 20 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh, hoặc C_5 - C_{20} aryl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro nặng, halo, xyano, nitro, $-C(=O)R'$, $-C(=O)OR'$, $-NH-C(=O)R''$, amino được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} haloalkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} hydroxyalkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, C_5 - C_{20} arylsulfonyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_8 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_8 xycloalkyl C_1 - C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế, C_5 - C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_5 - C_{20} aryl C_1 - C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế, C_1 - C_{10} alkyl C_3 - C_8 xycloalkyl được thế hoặc không được thế và C_1 - C_{10} alkyl heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế, và

sau đó, mỗi R' và R'' độc lập là hydro, hydro nặng, amino được thế hoặc không được thế, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_8 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_6 - C_{10} aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_6 - C_{10} aryl được thế hoặc không được thế, hoặc C_1 - C_6 alkyl; và

nhóm amino được thế có thể được thế bằng 1 loại hoặc 2 loại nhóm C_1 - C_{10} alkyl; và

nguyên tử khác loại của vòng heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có thể là một

hoặc nhiều loại được chọn từ N, S và O.

Theo một khía cạnh cụ thể,

A là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc C₆-C₁₀ aryl không được thế, hoặc được thế, và sau đó, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc C₆-C₁₀ aryl này có thể được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, C₁-C₆ haloalkyl, nitro, -C(=O)R₁, -C(=O)OR₁, -NH-C(=O)R₁, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ xycloalkyl, amino, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, và heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, và sau đó R₁ là hydro, hydro nặng hoặc C₁-C₆ alkyl; và

hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau tạo thành vòng hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, trong đó vòng hydrocacbon thơm có thể tạo thành vòng heteroaryl có 5 đến 7 cạnh hoặc vòng C₆-C₉ aryl bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một khía cạnh cụ thể, A có thể là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc C₆-C₉ aryl có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S.

Theo một khía cạnh cụ thể, A có thể là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, thiazolyl, phenyl hoặc thieno[3,2]pyridin.

Theo một khía cạnh cụ thể, A có thể được thế bằng 1 loại, 2 loại, 3 loại hoặc 4 loại C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, F, Cl, Br, I, xyano, amino, nitro, -C(=O)R₁, -C(=O)OR₁, -NH-C(=O)R₁, heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, và sau đó, R_a có thể là hydro, hydro nặng, C₁-C₆ alkyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, A có thể được thế bằng 1 loại, 2 loại, 3 loại hoặc 4 loại metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, F, Cl, Br, I, xyano, amino, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)CH₃, -NH-C(=O)CH₃, morpholino, hoặc piperidino.

Theo một khía cạnh cụ thể, R là hydro, hydro nặng, xyano, halo, nitro, C₁-C₆alkyl không được thế hoặc được thế C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -C(=O)R₂, và sau đó, R₂ là C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, hoặc C₆-C₁₀ aryl.

Theo một khía cạnh cụ thể, R₂ có thể là xyclopropyl, metyl, etyl, propyl, etenyl, propenyl hoặc phenyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, R có thể là hydro, hydro nặng, xyano, halo, nitro,

metyl, etyl, propyl, butyl, xyclopropylmetyl, CF_3 , $-\text{C}(=\text{O})$ -xyclopropyl, $-\text{C}(=\text{O})$ -etenyl, hoặc benzoyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, B là -NKM hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, và sau đó, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại hydro nặng, halo, xyano, nitro, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_6 - C_{10} aryl, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$, $-\text{SO}_2\text{-R}_6$, và

sau đó, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc C_6 - C_{10} aryl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_6 - C_{10} aryloxy, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 12 cạnh không được thế hoặc được thế C_1 - C_6 alkyl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkylcarbonyl, và

mỗi R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro, hydro nặng, $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}_a$, C_1 - C_6 alkyl hoặc C_6 - C_{10} aryl, và C_1 - C_6 alkyl hoặc C_6 - C_{10} aryl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc C_6 - C_{10} aryloxy, và sau đó R_a là hydro, hydro nặng, C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 haloalkyl; và

R_5 là $-\text{OR}_b$, $-\text{NR}_c\text{R}_d$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, và sau đó, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl hoặc C_2 - C_6 alkynyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại mono C_1 - C_6 alkylamin hoặc di C_1 - C_6 alkylamin, và sau đó mỗi R_b , R_c và R_d độc lập là hydro, hydro nặng, C_6 - C_{10} aryl hoặc C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_6 alkyl, và

R_6 là C_1 - C_6 alkyl, C_6 - C_{10} aryl được thế hoặc không được thế 1, 2, 3 hoặc 4 loại C_1 - C_6 alkyl, và

mỗi K và M độc lập là hydro, hydro nặng, xyano, halo, nitro, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_6 alkyl-, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh C_1 - C_6 alkyl, và sau đó C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_6 - C_{10} aryl, C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có thể được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại xyano, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_6 - C_{10} arylsulfonyl, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, heteroxyclyl có 5 đến 12 cạnh, hydroxy, nitro, C_6 - C_{10} aryl, và sau đó, heteroxyclyl có 5 đến 12 cạnh hoặc C_6 - C_{10} aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng C_1 - C_6 alkyl, và

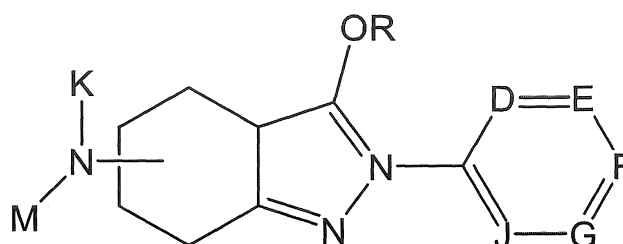
R_9 là $-OR_e$, $-NR_eR_f$, C_2-C_6 alkenyl không được thế hoặc được thế 1, 2, 3 hoặc 4 loại $-NR_eR_f$, hoặc C_6-C_{10} aryl, và sau đó, mỗi R_e và R_f độc lập là hydro, hydro nặng, C_1-C_6 alkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc C_1-C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, B có thể là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 10 cạnh có 1 loại đến 3 loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, và chúng có thể được thế bằng các phần tử thế nêu trên hoặc không được thế.

Theo một khía cạnh cụ thể, B có thể là pyrrolidin, piperazin, dihydroisoquinolin, morpholin hoặc piperidin, và chúng có thể được thế bằng các phần tử thế nêu trên hoặc không được thế.

Theo một khía cạnh cụ thể, hợp chất có công thức hóa học I có thể là hợp chất có công thức hóa học I-1 sau:

Công thức hóa học I-1



trong công thức này,

định nghĩa về K, M và R là giống như công thức hóa học I; và

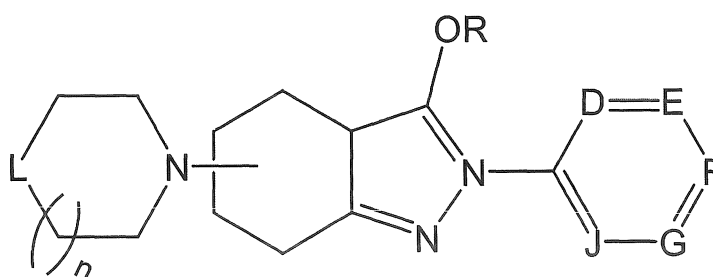
D là CR_{10} , N, O hoặc S, hoặc E là CR_{11} , N, O hoặc S, hoặc F là CR_{12} , N, O hoặc S, hoặc G là CR_{13} , N, O hoặc S, hoặc J là CR_{14} , N, O hoặc S, nhưng N, O và S là một hoặc nhiều; và

Mỗi R_{10} đến R_{14} là giống hoặc khác nhau, và có thể độc lập được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phần tử thế gồm xyano, halo, haloalkyl, nitro, $-C(=O)R_1$, $-C(=O)OR_1$, $-NH-C(=O)R_1$, C_1-C_{10} alkoxy, C_1-C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_8 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, C_5-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế, và sau đó R_1 có thể là hydro, hydro nặng, C_1-C_{10} alkyl; và

hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau tạo thành vòng hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, trong đó vòng hydrocacbon thơm có thể tạo thành vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C₆-C₁₀ aryl bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một khía cạnh cụ thể, hợp chất có công thức hóa học I có thể là hợp chất có công thức hóa học I-2 sau:

Công thức hóa học I-2

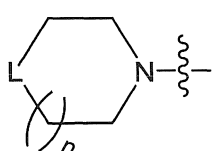


trong công thức này,

định nghĩa về R, D, E, F, G và J là giống như công thức hóa học I-1; và

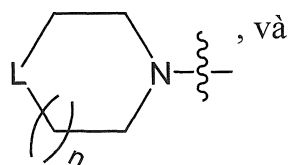
n là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2; và

L là CH₂, NH hoặc O; và

 có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại

hydro nặng, halo, xyano, nitro, -NR₃R₄, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₆-C₁₀ aryl, -C(=O)R₅, -SO₂-R₆, và

sau đó, khi phần tử thế là 2 loại hoặc nhiều hơn, hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau tạo thành heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế bằng



sau đó C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc C₆-C₁₀ aryl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₆-C₁₀ aryloxy,

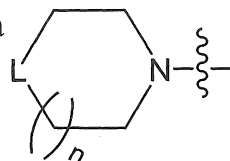
hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 12 cạnh không được thế hoặc được thế C_1 - C_6 alkyl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkylcarbonyl, và

mỗi R_3 và R_4 độc lập là hydro, hydro nặng, $-C(=O)-R_a$, C_1 - C_6 alkyl hoặc C_6 - C_{10} aryl, và C_1 - C_6 alkyl hoặc C_6 - C_{10} aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc C_6 - C_{10} aryloxy, và sau đó R_a là hydro, hydro nặng, C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 haloalkyl; và

R_5 là $-OR_b$, $-NR_cR_d$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, và sau đó, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl hoặc C_2 - C_6 alkynyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại mono C_1 - C_6 alkylamin hoặc di C_1 - C_6 alkylamin, và mỗi R_b , R_c và R_d độc lập là hydro, hydro nặng, C_6 - C_{10} aryl hoặc C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_6 alkyl, và

R_6 là C_1 - C_6 alkyl, C_6 - C_{10} aryl được thế hoặc không được thế 1, 2, 3 hoặc 4 loại C_1 - C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, khi L của

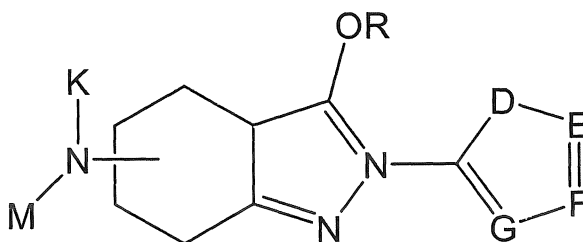


được thế, L là CH_2 hoặc

NH , và trong số chúng, một loại hoặc 2 loại H có thể được thế bằng phần tử thế nêu trên.

Theo một khía cạnh cụ thể, hợp chất có công thức hóa học I có thể là hợp chất có công thức hóa học I-3 sau:

Công thức hóa học I-3

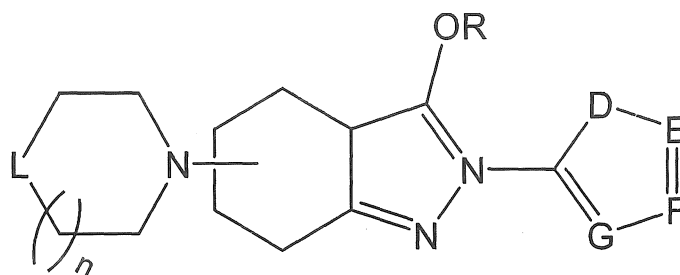


trong công thức này,

định nghĩa về K, M, R, D, E, F và G là giống như công thức hóa học I-1.

Theo một khía cạnh cụ thể, hợp chất có công thức hóa học I có thể là hợp chất có công thức hóa học I-4 dưới đây

Công thức hóa học I-4



trong công thức này,

định nghĩa về L, n, R, D, E, F và G là giống như công thức hóa học I-2.

Theo một khía cạnh, các hợp chất có công thức hóa học I theo sáng chế có thể là một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 1) đến 161) sau, nhưng không giới hạn ở đó.

- 1) 5-(Benzylmethylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 2) 5-(Benzylxyclopropylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 3) 4-{[(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)methylamino]methyl}benzonitril;
- 4) 5-[(4-Fluorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 5) 5-[(2,4-Difluorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 6) 5-[(2-Chlorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 7) 5-[(3-Chlorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 8) 5-[Methyl-(4-trifluoromethylbenzyl)amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 9) 5-[Methyl-(3-methylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 10) 5-[Metyl-(3-triflometylbenzyl)-amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 11) 5-[Metyl-(2-triflometylbenzyl)-amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 12) 5-[(4-Metansulfonylbenzyl)metylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 13) 5-[(3-Metoxybenzyl)metylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 14) 5-Piperidin-1-yl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 15) 5-Morpholino-4-yl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 16) 5-(4-Metylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 17) 5-(4-(2-(2-Hydroxymetoxi)etyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 18) 5-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 19) 5-[(4-Clobenzyl)metylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 20) 5-(Benzyletylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 21) 5-(Benzylpropylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 22) 5-(Benzylbutylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 23) 5-[Metyl(3-metylsulfonylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 24) 5-[Metyl-(4-metylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 25) 3-{[(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)metyl amino]metyl}benzonitril;

- 26) 5-[(2-Metoxymethyl)-methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 27) 5-[(3-Fluoromethyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 28) 5-[(4-Metoxymethyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 29) 5-[Methyl-(2-methylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 30) 5-[(2,4-Dichlorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 31) 5-[(3,4-Dichlorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 32) 5-(3,4-Difluorophenylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 33) 5-[Methyl(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 34) 5-(((3-(Hydroxymethyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)(methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 35) 5-{[(3-(Hydroxymethyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]methylamino}-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 36) 5-{Methyl[3-methyl-5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methylamino}-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 37) 5-{Methyl[5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methylamino}-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 38) Xyclopropyl[4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl]methanone;
- 39) 5-(Benzylmethylamino)-2-(5-trifluoromethylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 40) 5-(Benzylmethylamino)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-

3-ol;

41) 5-(Benzylmethylamino)-2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

42) 5-(Benzylmethylamino)-2-(6-methylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

43) 5-(Benzylmethylamino)-2-(3-flopyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

44) 6-(5-(Benzylmethylamino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)nicotinonitril;

45) 5-(Benzylmethylamino)-2-(6-methyl-4-triflometylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

46) 5-(Benzylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

47) 2-(Pyridin-2-yl)-5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

48) 5-[Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

49) 5-[Methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-2-(5-triflometylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

50) 2-(5-Clopyridin-2-yl)-5-[methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

51) 5-[Methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

52) 2-(4-Bromophenyl)-5-[methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

53) 5-(Benzylmethylamino)-2-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

54) 2-(6-Aminopyridin-2-yl)-5-(benzylmethylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 55) 5-Phenylamino-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 56) 5-[(2,5-Dimethylphenyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 57) 5-[(4-Nitrophenyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 58) 5-[(4-Metoxyphephenyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 59) 5-(Phenylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 60) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(quinolin-3-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 61) 5-[Metyl(naphtalen-2-ylmetyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 62) 5-[(Isoquinolin-3-ylmetyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 63) 5-[Metyl(quinolin-6-ylmetyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 64) 5-[(Isoquinolin-3-ylmetyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 65) 5-[Metyl(pyridin-2-ylmetyl)amino]-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 66) 5-[Etyl(pyridin-4-ylmetyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 67) 5-[(3-Dimethylaminobenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 68) 5-[(4-Dimethylaminobenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-ol;
- 69) 5-[(3-Dimethylaminobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 70) 5-[(4-Dimethylamino)benzylmethylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 71) 5-[(2-Dimethylamino)benzylmethylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 72) 5-(Benzylmethylamino)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 73) axit 4-[(5-Benzylmethylamino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl]benzoic;
- 74) 5-(Benzylmethylamino)-2-(4-bromophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 75) 5-(Benzylmethylamino)-2-(2-clophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 76) 5-(Benzylmethylamino)-2-(2-metoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 77) 2-(2-Clophenyl)-5-[(3-dimethylaminobenzyl)methylamino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 78) axit 4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methyl)amino)methyl)bezoic;
- 79) 4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methyl)amino)methyl)benzamid;
- 80) 4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methyl)amino)methyl)-N-methylbenzamid;
- 81) 4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methyl)amino)methyl)-N,N-dimethylbenzamid;
- 82) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 83) 2-(6-Clopyridin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 84) 2-(6-Metyl-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 85) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 86) 2-(3-Flopyridin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 87) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 88) 5-((4-Methoxybenzyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 89) 1-(4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on;
- 90) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(quinolin-6-ylmethyl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 91) 5-(4-Etylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 92) 5-(Phenylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 93) 5-(Penethylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 94) 2-(4-Clophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 95) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 96) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(pyrolidin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 97) 1-(4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on;
- 98) (E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on;
- 99) (E)-4-(dimethylamino)-N-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-N-methylbut-2-enamit;
- 100) 5-(4-Propylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-

3-ol;

101) 2-(4-Bromophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

102) 2-(4-Flophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

103) 4-(3-Hydroxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)benzonitril;

104) 5-(4-Penethylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

105) 5-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

106) 5-(4-(Xyclohexylmetyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

107) 5-(4-(3-Phenylpropyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

108) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

109) 5-(Piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

110) 5-(4-(Metylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

111) 5-(4-(Phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

112) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-tosylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

113) 4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-N-phenylpiperazin-1-carboxamit;

114) Benzyl 4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat;

- 115) 2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 116) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 117) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(oxazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 118) 2-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 119) 2-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 120) 2-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 121) 5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 122) 5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 123) 5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 124) 5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 125) 5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(oxazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 126) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(p-tolyl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 127) 5-(4-(4-Hydroxyphenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 128) 5-(4-(3,4-Diflophenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 129) 5-(4-(4-Metoxyphephenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-

2H-indazol-3-ol;

130) 1-(4-(4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)phenyl)etan-1-on;

131) 5-(4-(4-(Metylsulfonyl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

132) 5-(4-(4-Phenoxyphenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

133) 5-(4-(Piperidin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

134) 5-(4-((1-Metylpiperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

135) 5-(4-((1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

136) 1-(4-((4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on;

137) N-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)benzamid;

138) N-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-2-phenylacetamid;

139) 1-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-3-phenylure;

140) 1-Benzyl-3-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)ure;

141) N-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)benzensulfonamid;

142) N-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-4-metyl benzensulfonamid;

143) Benzyl (3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)carbamat;

- 144) 2-(5-Flo-4-morpholinopyrimidin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 145) N-benzyl-3-metoxo-N-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-amin;
- 146) N-benzyl-3-(xyclopropylmetoxo)-N-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-amin;
- 147) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl xyclopropan carboxylat;
- 148) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl acrylat;
- 149) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl benzoat;
- 150) axit 2-(5-(Benzyl(metyl)amino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)pyrimidin-5-carboxylic;
- 151) Metyl 2-(5-(benzyl(metyl)amino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)nicotinat;
- 152) N-(6-(5-(benzyl(metyl)amino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit;
- 153) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(4,6-dimetoxo-1,3,5-triazin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 154) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 155) 2-(5-Clopyridazin-3-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 156) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 157) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(5-nitropyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 158) 5-((4-Hydroxybenzyl)(metyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-

2H-indazol-3-ol;

159) 5-(Metyl(4-nitrobenzyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

160) 5-(3-(Etyl(metyl)amino)pyrrolidin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol; và

161) 2,2,2-Triflo-N-(1-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)pyrrolidin-3-yl)axetamit.

Trừ khi có quy định khác, các công thức hóa học hoặc tên nêu trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ đề cập đến tautome và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân E/Z, v.v.) và các raxemat của chúng, cũng như hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh riêng theo các tỷ lệ khác nhau, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của dạng bất kỳ nêu trên trong đó các chất đồng phân và các chất đồng phân đối ảnh tồn tại, và muối được dụng của chúng và solvat của chúng như hydrat bao gồm ví dụ, solvat và hydrat của các hợp chất tự do, hoặc solvat và hydrat của các muối của hợp chất tương ứng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở dạng muối được dụng. Muối có nghĩa là muối được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực y tế mà sáng chế đề cập đến, và muối cộng axit tạo ra bởi axit tự do được dụng là hữu ích. Thuật ngữ theo sáng chế, “muối được dụng” đề cập đến muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ của hợp chất trong đó các tác dụng phụ gây ra bởi muối này không làm giảm đi hiệu quả có lợi của hợp chất theo sáng chế, ở nồng độ có tác dụng hữu hiệu mà tương đối không độc và vô hại đối với bệnh nhân.

Muối cộng axit được điều chế bằng phương pháp phổ biến, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất trong lượng dư dung dịch nước axit và kết tủa muối này sử dụng dung môi hữu cơ có thể trộn lẫn với nước, ví dụ, metanol, etanol, axeton hoặc axetonitril. Lượng mol bằng nhau của hợp chất và axit hoặc rượu (ví dụ, glycol monoetylete) trong nước có thể được gia nhiệt, và sau đó hỗn hợp có thể được cho bay hơi để làm khô nó, hoặc muối kết tủa có thể được lọc hút.

Sau đó, về axit tự do, axit hữu cơ và axit vô cơ có thể được sử dụng, và về axit

vô cơ, axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, axit tartaric, và dạng tương tự có thể được sử dụng, và về axit hữu cơ, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit suxinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanillic, axit hydriodic, và dạng tương tự có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Ngoài ra, bằng cách sử dụng bazơ, muối kim loại được dùng có thể được tạo ra. Muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ được thu, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất trong lượng dư dung dịch kim loại kiềm hydroxit hoặc kim loại kiềm thổ hydroxit, lọc muối hợp chất không hòa tan và sau đó cho bay hơi và làm khô phần dịch lọc. Sau đó, về muối kim loại, thích hợp được dùng là điều chế các muối natri, kali hoặc canxi, nhưng không giới hạn ở đó. Ngoài ra, muối bạc tương ứng có thể thu được bằng cách cho muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ phản ứng với muối bạc thích hợp (ví dụ, bạc nitrat).

Muối được dùng của hợp chất theo sáng chế, trừ khi có quy định khác, bao gồm các muối có các nhóm axit hoặc bazơ mà có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả trong công thức hóa học I trên đây. Ví dụ, về muối được dùng, các muối natri, canxi và kali có nhóm hydroxy có thể được bao gồm, và muối được dùng khác có nhóm amino bao gồm các muối hydrobromua, sulfat, hydro sulfat, phosphat, hydro phosphat, dihydro phosphat, axetat, suxinat, xitrat, tartrat, lactat, mandelat, metansulfonat (metylrat) và p-toluensulfonat (tosylat), và dạng tương tự, và nó có thể được điều chế bằng các phương pháp điều chế muối đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Về muối của hợp chất được mô tả trong công thức hóa học I trên đây theo sáng chế, muối được dùng bất kỳ, mà là muối của hợp chất được mô tả trong công thức hóa học I trên đây có hoạt tính dược lý ngang bằng với hợp chất được mô tả trong bảng 1, có thể được sử dụng mà không giới hạn.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng có thể ở dạng chất đồng phân lập thể của nó. Chất đồng phân lập thể bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể như chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang. Hợp chất có thể là dạng tinh khiết về đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể, ví

dự, hỗn hợp raxemic. Việc tách các chất đồng phân lập thể riêng có thể được thực hiện bằng một trong số các phương pháp phổ biến đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Một số ví dụ về hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng ức chế đáng kể sức ép oxy hóa của chất đồng phân lập thể riêng. Trong trường hợp này, bằng cách sử dụng chất đồng phân lập thể riêng, liều lượng có thể giảm xuống. Do đó, chất đồng phân lập thể riêng có tác dụng ức chế đáng kể sức ép oxy hóa, ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang có thể được tách, do đó điều trị hữu hiệu các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa.

Hợp chất theo sáng chế có thể là ở dạng solvat của nó. “Solvat” có nghĩa là hỗn hợp hoặc tổ hợp của một hoặc nhiều phân tử chất tan, nghĩa là, hợp chất có công thức hóa học I hoặc muối được dung của nó, và một hoặc nhiều phân tử dung môi. Solvat có thể là, ví dụ, hỗn hợp hoặc tổ hợp tạo ra bởi các phân tử dung môi khác nhau như nước, metanol, etanol, isopropanol hoặc axetat, hoặc dạng tương tự.

Solvat trong đó nước là phân tử dung môi được gọi là hydrat. Hydrat bao gồm hợp phân chứa lượng nước theo hệ số tỷ lệ cũng như hợp phân chứa lượng nước thay đổi.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể ở dạng tautome của nó.

Thuật ngữ “tautome” hoặc “dạng tautome” có nghĩa là chất đồng phân dị cấu khác nhau có năng lượng khác nhau mà không thể chuyển đổi lẫn nhau qua hàng rào năng lượng thấp. Một số ví dụ không giới hạn về proton tautome (còn gọi là protic tautome) bao gồm chuyển đổi lẫn nhau bằng cách chuyển proton, như đồng phân hóa keto-enol và imin-enamin. Tautome hóa trị bao gồm chuyển đổi lẫn nhau bằng cách tái tổ chức một số electron liên kết.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể ở dạng biến thể đồng vị của nó.

Thuật ngữ “biến thể đồng vị” có nghĩa là hợp chất trong đó ít nhất một nguyên tử có cùng số lượng nguyên tử đối với hợp chất bất kỳ, nhưng được thế bằng nguyên tử khác có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử mà bình thường hoặc thông thường xuất hiện trong tự nhiên.

Solvat, chất đồng phân lập thể, tautome và biến thể đồng vị của hợp chất có công thức hóa học I trên đây có thể được điều chế từ hợp chất sử dụng phương pháp đã

biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong phương pháp điều chế theo sáng chế, về chất phản ứng được sử dụng trong các công thức phản ứng trên đây, các hợp chất khả dụng thương mại có thể được mua và được sử dụng như thông thường, hoặc chúng có thể được tổng hợp bằng cách thực hiện một hoặc nhiều phản ứng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như thông thường hoặc bằng cách biến đổi chúng một cách thích hợp và được sử dụng. Ví dụ, chúng có thể được tổng hợp bằng cách thực hiện một hoặc nhiều phản ứng theo loạt có tính đến sự có mặt, loại và/hoặc vị trí của nhóm chức và/hoặc nguyên tố khác loại để phản ứng có trong cấu trúc khung, nhưng không giới hạn ở đó.

Theo một phương án, các hợp chất của các ví dụ tổng hợp theo sáng chế có tác dụng ức chế sản sinh ROS đến 30%, 50%, 70% hoặc nhiều hơn so với nhóm đối chứng bằng cách xử lý ROS tạo ra bởi PMA trong các tế bào HL-60 (tế bào bạch cầu người), và còn có khả năng ức chế phụ thuộc vào nồng độ, và do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến stress oxy hóa.

Đã có thông báo rằng nguyên bào sợi liên quan đến ung thư (CAF) được tạo ra hoặc sự xơ hóa các mô khác nhau được cảm ứng, khi nguyên bào sợi được biệt hóa thành nguyên bào sợi cơ. Do xử lý các hợp chất của các ví dụ tổng hợp theo sáng chế vào tế bào HFF-1 (nguyên bào sợi bao quy đầu người) trong đó xơ hóa được cảm ứng bởi xử lý TGF- β 1, tác dụng ức chế sự biểu hiện α SMA, chỉ báo về xơ hóa, được thể hiện. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến xơ hóa, và có thể được sử dụng để điều trị ung thư qua việc điều hòa nguyên bào sợi liên quan đến ung thư, các chỉ báo quan trọng về tương tác của vi môi trường u.

Khi mức ROS gia tăng trong tế bào thần kinh, sự oxy hóa lipid được cảm ứng, và sự kiện này được biết là yếu tố quan trọng trong sự chết của tế bào thần kinh. Khi MPP+ (1-metyl-4-phenylpyridini) cảm ứng ROS và các hợp chất của các ví dụ tổng hợp được xử lý đến tế bào N27 (tế bào thần kinh gây tiết dopamin ở chuột cống) một cách đồng thời, tác dụng ức chế hữu hiệu sự sản sinh ROS được thể hiện. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến sự chết của tế bào thần kinh do stress oxy hóa.

Sự sản sinh chất nền ngoại bào như collagen typ I, và dạng tương tự bởi CTGT từ nguyên bào sợi sẹo lồi là một trong số các nguyên nhân chính gây bệnh xơ hóa da. Khi xơ hóa được cảm ứng bằng cách xử lý các hợp chất của các ví dụ tổng hợp và sau đó xử lý TGF- β 1 đến tế bào KEL-FIB (nguyên bào sợi sẹo lồi), mức biểu hiện của gen CTGF và gen collagen typ I được ức chế hữu hiệu. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh sẹo lồi ở da.

Dược phẩm và ứng dụng y tế

Hợp chất theo sáng chế, chất đồng phân quang học của nó, chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó hoặc muối được dụng của nó có thể là thích hợp để ngăn ngừa, cải thiện hoặc điều trị các bệnh gây ra do sức ép oxy hóa, do các đặc trưng sinh học của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể là để điều trị các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa. Các bệnh này có thể là ung thư, bệnh viêm, bệnh xơ hóa, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh thần kinh, bệnh gan, bệnh về da, rối loạn ty thể, lão hóa, chứng nghiện rượu mạn tính, rối loạn chức năng tế bào gốc, khớp khiếm, hội chứng chuyển hóa, hội chứng Down, vô sinh, sản sinh quá mức lipid peroxit trong mô, bệnh liên quan đến cơ, tích tụ lipid peroxit trong màng tế bào, mệt mỏi mạn tính hoặc bệnh võng mạc.

Bệnh ung thư có thể được chọn từ nhóm bao gồm ung thư gan, caxinôm tế bào gan, bệnh ác tính dạ dày-ruột, ung thư dạ dày, u màng não nội sọ liên quan đến u xơ thần kinh, ung thư tụy, bệnh bạch cầu, bệnh tăng sinh tủy/loạn sản tủy, sacôm bì xơ, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tuyến giáp, ung thư đại-trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư buồng trứng, u não, ung thư đầu và cổ, u nguyên bào thần kinh đệm, và dạng tương tự. Ngoài ra, ung thư có thể là ung thư thứ phát di căn vào cơ quan khác từ các loại ung thư khác nhau.

Hội chứng chuyển hóa có thể là bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, cao huyết áp, chứng tăng lipid huyết, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh mạch ngoại vi, thiếu máu cục bộ-truyền dịch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ, hoặc dạng tương tự.

Bệnh viêm có thể là thấp khớp kèm theo viêm, viêm xương khớp, viêm phổi, viêm gan, bệnh viêm đại-trực tràng, viêm ruột-đường tiêu hóa, viêm cầu thận, viêm dạ dày, viêm mạch, viêm tụy, viêm phúc mạc, viêm phế quản, viêm cơ tim, viêm não, viêm trong tổn thương sau thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, viêm do thải loại miễn dịch

sau cấy ghép mô và cơ quan, các chứng viêm xuất hiện trên da như vết bỏng, viêm da tiếp xúc dị ứng, và dạng tương tự, viêm do rối loạn nhiều cơ quan, viêm do đái tháo đường bao gồm bệnh thần kinh do đái tháo đường, viêm nhiễm gây ra do nhiễm virus hoặc nhiễm khuẩn, hoặc bệnh tự miễn như bệnh cơ địa, luput, bệnh vẩy nến, xơ vữa động mạch, và dạng tương tự.

Bệnh xơ hóa có thể là xơ hóa gan hoặc xơ gan do bệnh chuyển hóa, xơ hóa hoặc xơ gan do NAFLD, xơ hóa hoặc xơ gan do NASH, xơ hóa gan hoặc xơ gan do rượu, xơ hóa gan hoặc xơ gan do thuốc, xơ hóa gan hoặc xơ gan do tác nhân lây nhiễm, xơ hóa gan hoặc xơ gan do nhiễm ký sinh trùng, xơ hóa gan hoặc xơ gan do nhiễm khuẩn, xơ hóa gan hoặc xơ gan do nhiễm virus, xơ hóa gan hoặc xơ gan do nhiễm HBV, xơ hóa gan hoặc xơ gan do nhiễm HCV, xơ hóa gan hoặc xơ gan do nhiễm HIV, xơ hóa gan hoặc xơ gan do nhiễm kép HCV và HIV, xơ hóa gan hoặc xơ gan do xạ trị hoặc hóa trị, xơ hóa đường mật, xơ hóa gan hoặc xơ gan gây ra do bệnh ứ mật mạn tính bất kỳ, xơ hóa đường tiêu hóa có căn bệnh học bất kỳ, xơ hóa do bệnh Crohn, xơ hóa do viêm loét đại tràng, xơ hóa ruột non, xơ hóa đại tràng, xơ hóa dạ dày, xơ hóa phổi, xơ hóa da, xơ hóa biểu bì, xơ hóa nội mô, xơ hóa da gây ra do xơ cứng bì/xơ cứng toàn thân, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh hen, khí thũng, phổi của người hút thuốc, bệnh lao, xơ hóa phổi, xơ hóa phổi vô căn (IPF) tiếp theo là xơ hóa phổi, xơ hóa, xơ hóa thận, xơ hóa toàn thân do thận, xơ hóa cơ, xơ hóa mô mềm, xơ hóa tủy, xơ hóa khớp, xơ hóa gân, xơ hóa sụn, xơ hóa tụy, xơ hóa tử cung, xơ hóa hệ thần kinh, xơ hóa tinh hoàn, xơ hóa buồng trứng, xơ hóa thượng thận, xơ hóa động mạch, xơ hóa tĩnh mạch, xơ hóa mắt, xơ hóa nội mạc-cơ tim, xơ hóa trung thất, xơ hóa tủy, xơ hóa sau phúc mạc, xơ hóa khối tiền triển mà là biến chứng của bệnh bụi phổi, xơ hóa tăng sinh, xơ hóa tân sinh, xơ hóa ngoại vi do cấy ghép, bệnh bụi amiang, xơ hóa khớp, hoặc viêm dính bao khớp vai.

Bệnh thoái hóa thần kinh có thể là bệnh Alzheimer (bao gồm bệnh Alzheimer nhẹ hoặc giai đoạn đầu, bệnh Alzheimer nhẹ đến trung bình, bệnh Alzheimer trung bình hoặc trung gian, bệnh Alzheimer trung bình đến nặng, bệnh Alzheimer nặng trung bình, bệnh Alzheimer nặng, và bệnh Alzheimer với thể Lewy), bệnh Parkinson (bao gồm bệnh Parkinson được cảm ứng hóa học bởi phơi nhiễm tác nhân môi trường như thuốc diệt sinh vật gây hại, thuốc trừ sâu hoặc thuốc diệt cỏ và/hoặc kim loại như mangan, nhôm, cadimi, đồng hoặc kẽm, bệnh Parkinson liên quan đến gen SNCA,

bệnh Parkinson ngẫu nhiên hoặc vô căn, hoặc bệnh Parkinson hoặc bệnh Parkinson liên quan đến LRRK2), bệnh Parkinson trội trên nhiễm sắc thể thường, bệnh thể Lewy lan tỏa (DLBD) (còn gọi là sa sút trí tuệ với thể Lewy (DLB)), mất điều hòa tự trị đơn thuần, chứng khó nuốt thể Lewy, LBD ngẫu nhiên, LBD di truyền (ví dụ, đột biến gen alpha-synuclein, PARK3 và PARK4), teo đa hệ thống (bao gồm teo trám cầu tiểu não, thoái hóa thể vân-liềm đen, hội chứng Shy-Drager (MSA)), phức hợp bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson và/hoặc MSA, bệnh Huntington, bệnh synuclein, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được đặc trưng bởi sự có mặt của thể Lewy, bệnh xơ cứng rải rác, xơ cứng bên teo cơ (ALS), sa sút trí tuệ (bao gồm sa sút trí tuệ não mạch, sa sút trí tuệ thể Lewy, sa sút trí tuệ Parkinson, và sa sút trí tuệ trán-thái dương), loạn thần (bao gồm lo âu gây ra do bệnh thoái hóa thần kinh hoặc liên quan đến liệu pháp dopamin, ví dụ, loạn thần Parkinson, loạn thần Alzheimer, loạn thần sa sút trí tuệ thể Lewy (không giới hạn ở đó), rối loạn vận động (bao gồm lo âu gây ra do bệnh thoái hóa thần kinh hoặc liên quan đến liệu pháp dopamin), lo âu (bao gồm lo âu gây ra do bệnh thoái hóa thần kinh hoặc liên quan đến liệu pháp dopamin), tình trạng bệnh lý liên quan đến liệu pháp dopamin (bao gồm loạn trương lực cơ, giật cơ hoặc run), bệnh synuclein, bệnh liên quan đến biểu hiện bất thường của α -synuclein, bệnh não thiếu máu cục bộ, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh Machado-Joseph, hoặc mất điều hòa tủy sống-tiểu não, hoặc bệnh Pick.

Bệnh gan có thể là bệnh gan chuyển hóa, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan do thuốc, bệnh gan do rượu, bệnh gan do tác nhân lây nhiễm, bệnh viêm gan, bệnh gan qua trung gian rối loạn hệ miễn dịch hoặc rối loạn lipid máu.

Bệnh về da có thể là bệnh sẹo lồi, bệnh vẩy nến hoặc bạch sản niêm, và bệnh vồng mạc có thể là xơ hóa vồng mạc, thoái hóa hoàng điểm, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, thoái hóa hoàng điểm do đái tháo đường, bệnh vồng mạc ở trẻ đẻ non, tổn thương vồng mạc do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, bệnh vồng mạc sắc tố, bệnh đục nhân mắt hoặc bệnh tăng nhãn áp tân sinh mạch.

Rối loạn ty thể có thể là rối loạn ty thể di truyền, bệnh Alpers, hội chứng Barth, liệt cơ ngoại nhãn tiến triển mạn tính (CPEO), suy giảm axyl-CoA mạch dài dehydrogenaza (LCAD), hội chứng melas, bệnh thần kinh thị giác di truyền Leber (LHON), bệnh Leigh, hội chứng giống Leigh, bệnh Luft, hội chứng Pearson, bệnh thần

kinh, mất điều hòa và bệnh vớng mạc sắc tố (NARP), Suy giảm Co-Q10, hội chứng MERRF (MERRF), hội chứng suy kiệt ADN ty thể (MDS), bệnh cơ tim gây chết ở trẻ nhỏ (LIC), bệnh ty thể thần kinh dạ dày-ruột não-cơ, thiếu hụt oxy hóa beta, mất điều hòa Friedreich (mất điều hòa Friedreich FA), hội chứng Kearns-Sayre (KSS), hoặc nhiễm toan axit lactic.

Bệnh thần kinh có thể là rối loạn lưỡng cực, rối loạn phát triển, rối loạn tự kỷ, hội chứng Asperger, rối loạn Rett, rối loạn thị lực, bệnh thần kinh thị giác, rối loạn tăng động-giảm chú ý (ADHD), bệnh động kinh, rối loạn khí sắc, hội chứng Tourette hoặc bệnh tâm thần phân liệt, hoặc dạng tương tự. Bệnh liên quan đến cơ có thể là bệnh cơ, loạn dưỡng cơ, bệnh cơ tim, bệnh não cơ, hoặc teo cơ do tùy sống, hoặc dạng tương tự.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm liệu hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức hóa học I được xác định trên đây, hoặc muối được dụng hoặc solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó và chất mang được dụng.

Trong được phẩm theo sáng chế, hợp chất, hoặc muối được dụng hoặc solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó là giống như được mô tả trên đây.

Trong được phẩm theo sáng chế, “chất mang được dụng” là chất, thường là chất trợ, được sử dụng kết hợp với hoạt chất để hỗ trợ việc dùng hoạt chất. Chất mang bao gồm tá được, chất phụ gia hoặc chất pha loãng được dụng phổ biến. Chất mang có thể bao gồm một hoặc nhiều được chọn từ ví dụ, chất độn, chất liên kết, chất gây rã, chất đệm, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất gây trượt, chất điều vị, chất làm đặc, chất tạo màu, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất điều chỉnh độ pH và chất đẳng trương.

Về chất pha loãng, đường, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, lactoza (lactoza hydrat), glucoza, di-manitol, alginat, muối kim loại kiềm thổ, đất sét, polyetylen glycol, canxi hydro phosphat khan hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dạng tương tự có thể được sử dụng; và về chất liên kết, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, silic oxit có độ phân tán cao, manitol, di-manitol, fructoza, lactoza hydrat, polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon (povidon), copolyme polyvinyl pyrrolidon (copovidon), hypromelloza, hydroxypropyl xenluloza, gồm tự nhiên, gồm tổng hợp, gelatin hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dạng tương tự có thể được sử dụng.

Về chất gây rã, tinh bột hoặc tinh bột cải biến như tinh bột natri với axit glyconic, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột được tiền gelatin hóa, hoặc dạng tương tự; đất sét như bentonit, montmorilonit hoặc veegum, hoặc dạng tương tự; xenluloza như xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza hoặc carboxymetyl xenluloza, hoặc dạng tương tự; algin như natri alginat hoặc alginat, hoặc dạng tương tự; xenluloza liên kết ngang như croscarmenloza, hoặc dạng tương tự; gôm như gôm guar, gôm xanthan, hoặc dạng tương tự; polyme liên kết ngang như polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang (crospovidon), hoặc dạng tương tự; chất sủi bọt như natri bicacbonat, xitrat, hoặc dạng tương tự hoặc hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng.

Về chất làm trơn, bột talc, stearat, magie stearat, canxi stearat, natri lauryl sulfat, dầu thực vật được hydro hóa, natri benzoat, natri stearyl fumarat, glyxeryl monorat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, silicon đioxit keo hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dạng tương tự có thể được sử dụng.

Về chất điều chỉnh độ pH, chất axit hóa như axetat, axit ascorbic, natri ascorbat, axit natri eteric, axit malic, axit suxinic, axit tartaric, axit fumaric, axit xitric (xitrat), và chất kiềm hóa như canxi cacbonat kết tủa, nước amoniac, meglumin, natri cacbonat, magie oxit, magie cacbonat, natri xitrat và tribazơ canxi phosphat, và dạng tương tự có thể được sử dụng.

Về chất chống oxy hóa, dibutylhydroxy toluen, hydroxyanisol butyl hóa, tocopherol axetat, tocopherol, propyl gallat, natri bisulfit, natri pyrosulfit, và dạng tương tự có thể được sử dụng. Trong khoang giải phóng trước theo sáng chế, về chất hòa tan, lauryl natri sulfat, este polyoxyetylen sorbitan của axit béo như polysorbat, docusat natri, poloxame, hoặc dạng tương tự có thể được sử dụng.

Ngoài ra, để tạo ra chất giải phóng ổn định, polyme ăn được, polyme không tan trong nước, hợp chất kỵ nước và polyme ưa nước có thể được bao gồm.

Polyme ăn được đề cập đến polyme không tan hoặc ổn định trong điều kiện axit nhỏ hơn pH 5, và được hòa tan hoặc phân hủy trong điều kiện pH cụ thể là pH 5 hoặc lớn hơn, và ví dụ, bao gồm dẫn xuất xenluloza ăn được như hypromelloza axetat suxinat, hypromelloza phtalat (hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat), hydroxymetyletyl xenluloza phtalat, xenluloza axetat phtalat, xenluloza axetat suxinat, xenluloza axetat malat, xenluloza benzoat phtalat, xenluloza propionat phtalat, metyl

xenluloza phtalat, carboxymetyletyl xenluloza và etylhydroxyetyl xenluloza phtalat, metylhydroxyetyl xenluloza; copolyme trên cơ sở acrylat ăn được như copolyme styren-acrylat, copolyme acrylat metyl-acrylat, copolyme acrylat metyl metacrylat (ví dụ, arylis), copolyme acrylat butyl-styren-acrylat, và copolyme acrylat metyl-metacrylat-acrylat octyl; copolyme polymetacrylat ăn được như copolyme poly(metacrylat metyl metacrylat) (ví dụ, Eudragit L, Eudragit S, Evonik, Germany), copolyme poly(metacrylat etylacrylat) (ví dụ, Eudragit L100-55); copolyme trên cơ sở axit maleic ăn được như copolyme khan axetat vinyl-axit maleic, copolyme khan styren-axit maleic, copolyme monoesterol styren-axit maleic, copolyme khan vinylmetylete-axit maleic, copolyme khan etylen-axit maleic, copolyme khan vinylbutylete-axit maleic, copolyme khan acrylonitril-acrylat metyl . axit maleic và copolyme khan acrylat butyl-styren-axit maleic; và dẫn xuất polyvinyl ăn được như polyvinylalcoholphtalat, polyvinylaxetalphtalat, polyvinylbutylatphtalat và polyvinylaxetaxetalphtalat.

Polyme không tan trong nước đề cập đến polyme được dùng kiểm soát sự giải phóng của thuốc không hòa tan trong nước. Ví dụ, polyme không tan trong nước bao gồm polyvinylaxetat (ví dụ, Kollicoat SR30D), copolyme polymetacrylat không tan trong nước [ví dụ, copolyme poly(etylacrylat-metyl metacrylat) (ví dụ, Eudragit NE30D, copolyme poly(etylacrylat-metylmetacrylat-trimetylaminioetylmetylacrylat) (ví dụ, Eudragit RSPO), v.v.), metylxenluloza, este xenluloza, ete xenluloza, xenluloza axylat, xenluloza diaxylat, xenluloza triaxylat, xenluloza axetat, xenluloza diaxetat và xenluloza triaxetat, và dạng tương tự.

Hợp chất kỵ nước đề cập đến chất được dùng kiểm soát sự giải phóng của thuốc không hòa tan trong nước. Ví dụ, nó bao gồm axit béo và este của axit béo như glyxeryl palmitostearat, glyxeryl stearat, glyxeryl behenat, xetyl palmitat, glyxeryl monooleat và stearat; rượu với axit béo như rượu xetostearylic, rượu xetylic và rượu stearylic; sáp như sáp carnauba, thuốc sáp và sáp vi tinh thể; và khoáng chất như bột talc, canxi cacbonat kết tủa, canxi hydro phosphat, kẽm oxit, titan oxit, kaolin, bentonit, montmorilonit và veegum, và dạng tương tự.

Polyme ưa nước đề cập đến chất polyme được dùng kiểm soát sự giải phóng của thuốc hòa tan trong nước. Ví dụ, nó bao gồm sacarit như dextrin, polydextrin,

dextran, pectin và dẫn xuất pectin, alginat, axit polygalacturonic, xylan, arabinoxylan, arabinogalactan, tinh bột, hydroxypropyl tinh bột, amyloza và amylopectin; xenluloza dẫn xuất như hypromelloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxymethylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, methylxenluloza và natri carboxymethylxenluloza; gồm như gồm guar, gồm hạt Carob (locust bean gum), tragacanth, carrageenan, gồm acaxia, gồm Arabia, gồm gellan và gồm xanthan; protein như gelatin, casein và zein; dẫn xuất polyvinyl như rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon và polyvinylaxetaldietylaminoaxetat; copolyme polymetacrylat ưa nước như copolyme poly(butyl metacrylat-(2-dimethylaminoethyl)metacrylat-methylmetacrylat) (ví dụ, Eudragit E100, Evonik, Germany), copolyme poly(etyl acrylat-metyl metacrylat-triethylaminoethyl-metacrylat clorua) (ví dụ, Eudragit RL, RS, Evonik, Germany); dẫn xuất polyetylen như polyetylen glycol và polyetylen oxit; carbome, và dạng tương tự.

Ngoài ra, về các chất phụ gia khác nhau được chọn từ chất tạo màu và chất điều vị, chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách chọn và sử dụng chất phụ gia được dụng.

Theo sáng chế, phạm vi chất phụ gia là không giới hạn ở việc sử dụng các chất phụ gia nêu trên, và nó có thể được bào chế bằng cách chứa liều trong giới hạn phổ biến bằng cách chọn chất phụ gia nêu trên.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng khi được bào chế ở dạng chế phẩm dùng qua đường miệng như dạng bột, hạt cốm, viên nén, viên nang, huyền phù, nhũ tương, xirô và khí dung, và chế phẩm dùng ngoài da, thuốc đạn hoặc dung dịch tiêm vô trùng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dung qua đường miệng, hoặc được dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng qua đường trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, trong trực tràng và dùng khu trú.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ở đối tượng, bao gồm dùng liều hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức hóa học I hoặc muối được dụng hoặc solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó cho đối tượng.

Trong phương pháp này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể chọn một cách thích hợp đường dùng khi dùng theo tình trạng của bệnh nhân. Việc dùng có thể là qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc dùng

ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng qua đường trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, trong trực tràng và dùng khu trú.

Trong phương pháp này, liều có thể được thay đổi theo các yếu tố khác nhau như tình trạng của bệnh nhân, đường dùng, đánh giá của bác sĩ gia đình, và dạng tương tự. Liều hữu hiệu có thể được ước lượng từ đường cong liều-phản ứng thu được từ thử nghiệm in vitro hoặc thử nghiệm trên mô hình động vật. Tỷ lệ và nồng độ của hợp chất theo sáng chế có mặt trong dược phẩm được dùng có thể xác định được tùy theo tính chất hóa học, đường dùng, liều điều trị, và dạng tương tự. Liều có thể được dùng với liều hữu hiệu khoảng 1 µg/kg đến khoảng 1 g/kg/ ngày, hoặc khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 500 mg/kg/ngày cho đối tượng. Liều có thể được thay đổi theo tuổi, thể trọng, độ miễn cảm hoặc triệu chứng của bệnh nhân.

Ngoài ra, dược phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó, hoặc muối được dùng của nó làm hoạt chất có thể được sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm ung thư; các bệnh viêm được chọn từ viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm phổi, viêm gan, bệnh viêm đại-trực tràng, viêm ruột-đường tiêu hóa, viêm cầu thận, viêm dạ dày, viêm mạch, viêm tụy, viêm phúc mạc, viêm phế quản, viêm cơ tim, viêm não, viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm do đáí tháo đường, viêm nhiễm và bệnh tự miễn; các bệnh xơ hóa được chọn từ xơ hóa gan, xơ gan, xơ hóa ruột non, xơ hóa ruột già, xơ hóa dạ dày, xơ hóa phổi, xơ hóa da, xơ hóa biểu bì, xơ cứng bì/xơ cứng toàn thân, xơ hóa tim và xơ hóa thận; các bệnh thoái hóa thần kinh được chọn từ bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng bên teo cơ, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, tổn thương não do thiếu máu cục bộ và chấn thương; các bệnh thần kinh được chọn từ rối loạn lưỡng cực, rối loạn phát triển, rối loạn tự kỷ, hội chứng Asperger, rối loạn Rett, suy giảm thị lực, bệnh thần kinh thị giác, rối loạn tăng động-giảm chú ý (ADHD), bệnh động kinh, rối loạn khí sắc, hội chứng Tourette và bệnh tâm thần phân liệt; các bệnh về gan; các bệnh về da; rối loạn ty thể được chọn từ rối loạn ty thể di truyền, bệnh Alpers, hội chứng Barth, liệt cơ ngoại nhãn tiến triển mạn tính (CPEO), suy giảm axyl-CoA mạch dài dehydrogenaza (LCAD), hội chứng melas, bệnh thần kinh thị giác di truyền Leber (LHON), bệnh Leigh, hội chứng giống Leigh, bệnh Luft, hội chứng Pearson, bệnh thần kinh, mất điều hòa và bệnh vồng mạc sắc tố (NARP), Suy giảm Co-Q10, hội chứng MERRF

(MERRF), hội chứng suy kiệt ADN ty thể (MDS), bệnh cơ tim gây chết ở trẻ nhỏ (LIC), bệnh ty thể thần kinh dạ dày-ruột não-cơ, thiếu hụt oxy hóa beta, Mất điều hòa Friedreich (Mất điều hòa Friedreich FA), hội chứng Kearns-Sayre (KSS), hoặc nhiễm toan axit lactic; lão hóa; chứng nghiện rượu mạn tính; rối loạn chức năng tế bào gốc; khớp khiếm; các hội chứng chuyển hóa được chọn từ bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, cao huyết áp, chứng tăng lipid huyết, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh mạch ngoại vi, thiếu máu cục bộ-truyền dịch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ; hội chứng Down; vô sinh; sản sinh quá mức lipid peroxid trong mô; bệnh liên quan đến cơ được chọn từ bệnh cơ, loạn dưỡng cơ, bệnh cơ tim, bệnh não cơ và teo cơ lưng; tích tụ lipid peroxid trong màng tế bào; mệt mỏi mạn tính; và bệnh vồng mạc được chọn từ xơ hóa vồng mạc, thoái hóa hoàng điểm, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh đục nhân mắt và bệnh tăng nhãn áp tân sinh mạch,

bao gồm dùng nó cho đối tượng cần đến.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ. Các ví dụ này được dự tính minh họa sáng chế cụ thể hơn, và nó hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà phạm vi của sáng chế là không giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ tham chiếu – Điều chế hợp chất trung gian 1 đến 3

Hợp chất trung gian 1: Điều chế methyl 8-oxo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-carboxylat

4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (10,0 g, 64 mmol) được hòa tan trong 250 mL tetrahydrofuran, và sau đó natri hydrua (1,84 g, 77 mmol, 1,2 eq) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó dimethyl cacbonat (11,5 g, 128 mmol, 2 eq) được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, 200 mL dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3) và nước muối và được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=18/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,94 g, 56%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,19 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,30 - 2,05 (m, 1H), 1,88 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H).

4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (15,0 g, 96,04 mmol) được hòa tan trong 250 mL tetrahydrofuran khan, và sau đó natri hydrua (9,22 g, 192,08 mmol, 2 eq) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 50°C trong 30 phút, và sau đó dimetyl cacbonat (17,3 g, 192,08 mmol, 2 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 4 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó được trung hòa ở 0°C sử dụng dung dịch nước axit clohydric 2M. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3) và nước muối, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat=3/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (18,10 g, 88%).

Hợp chất trung gian 2: Điều chế 2'-(pyridin-2-yl)-2',4',6',7'-tetrahydrospiro[[1,3]dioxolan-2,5'-indazol]-3'-ol

Metyl 8-oxo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (2,0 g, 10,3 mmol) được hòa tan trong 20 mL etanol và sau đó 2-hydrazinyl pyridin (1,1 g, 10,3 mmol, 1,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được kết tinh lại bằng etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,5 g, 54%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,56 (s, 1H), 8,41 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 4H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 2H), 1,89 - 1,84 (m, 2H).

Metyl 8-oxo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (18,1 g, 84,53 mmol) được hòa tan trong 120 mL etanol, và sau đó 2-hydrazinyl pyridin (9,22 g, 84,53 mmol, 1,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 100°C trong 4 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được kết tinh lại bằng etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (16,39 g, 71%).

Hợp chất trung gian 3: Điều chế 3-hydroxy-2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydroindazol-5-on

2'-(Pyridin-2-yl)-2',4',6',7'-tetrahydrospiro[[1,3]dioxolan-2,5'-indazol]-3'-ol

(5,0 g, 18,3 mmol, 1,0 eq) được hòa tan trong 40 mL diclometan, và sau đó trifloaxetat (80 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 50°C trong 12 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, và sau đó nó được điều chỉnh đến độ pH 6 sử dụng natri hydro cacbonat. Hỗn hợp phản ứng được chiết sử dụng diclometan và nước, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung môi : diclometan/metanol=20/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (2,3 g, 54,9 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,48 - 8,40 (m, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,93 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H). MS Tính toán: 229,2; MS Phát hiện: 230,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2'-(Pyridin-2-yl)-2',4',6',7'-tetrahydrospiro[[1,3]dioxolan-2,5'-indazol]-3'-ol (12,99 g, 47,56 mmol) được hòa tan trong 120 mL diclometan, và sau đó trifloaxetat (240 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được kết tinh lại bằng dietylete thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (10,88 g, 99%).

Ví dụ tổng hợp

Ví dụ tổng hợp 1. Điều chế methyl 8-oxo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-carboxylat

4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (10,0 g, 64 mmol) được hòa tan trong 250 mL tetrahydrofuran, và sau đó natri hydrua (1,84 g, 77 mmol, 1,2 eq) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó dimetyl cacbonat (11,5 g, 128 mmol, 2 eq) được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, 200 mL dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3) và nước muối và được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=18/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (6,94 g, 56%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,19 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,30 - 2,05 (m, 1H), 1,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (15,0 g, 96,04 mmol) được hòa tan trong 250 mL tetrahydrofuran khan, và sau đó natri hydrua (9,22 g, 192,08 mmol, 2 eq) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 50°C trong 30 phút, và sau đó dimetyl cacbonat (17,3 g, 192,08 mmol, 2 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 4 giờ, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó được trung hòa ở 0°C sử dụng dung dịch nước axit clohydric 2M. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3) và nước muối và được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat=3/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (18,10 g, 88%).

Ví dụ tổng hợp 2. Điều chế 2'-(pyridin-2-yl)-2',4',6',7'-tetrahydrospiro[[1,3]dioxolan-2,5'-indazol]-3'-ol

Metyl 8-oxo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (2,0 g, 10,3 mmol) được hòa tan trong 20 mL etanol, và sau đó 2-hydrazinyl pyridin (1,1 g, 10,3 mmol, 1,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 12 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được kết tinh lại bằng etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,5 g, 54%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,56 (s, 1H), 8,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 4H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 2H), 1,89 - 1,84 (m, 2H).

Metyl 8-oxo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (18,1 g, 84,53 mmol) được hòa tan trong 120 mL etanol, và sau đó 2-hydrazinyl pyridin (9,22 g, 84,53 mmol, 1,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 100°C trong 4 giờ. Cặn được kết tinh lại bằng etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (16,39 g, 71%).

Ví dụ tổng hợp 3. Điều chế 3-hydroxy-2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydroindazol-5-on

2'-(Pyridin-2-yl)-2',4',6',7'-tetrahydrospiro[[1,3]dioxolan-2,5'-indazol]-3'-ol (5,0 g, 18,3 mmol, 1,0 eq) được hòa tan trong 40 mL diclometan, và sau đó trifloaxetat (80 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 50°C trong 12 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, và sau đó nó được điều chỉnh đến độ pH 6 sử dụng diclometan và nước.

Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan và nước và sau đó được làm khô bằng natri sulfat và được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung môi : diclometan/metanol=20/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (2,3 g, 54,9 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,48 - 8,40 (m, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,93 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H). MS Tính toán: 229,2; MS Phát hiện: 230,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2'-(Pyridin-2-yl)-2',4',6',7'-tetrahydrospiro[[1,3]dioxolan-2,5'-indazol]-3'-ol (12,99 g, 47,56 mmol) được hòa tan trong 120 mL diclometan và sau đó trifloaxetat (240 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được kết tinh lại bằng dietylete thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (10,88 g, 99%).

Ví dụ tổng hợp 4. Điều chế 5-(benzyl propylamino)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 21)

3-Hydroxy-2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydroindazol-5-on (500 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq) được hòa tan trong 30 mL diclometan, và sau đó dưới dòng nitơ, tertiary-butyl dimethylsilyl clorua (494 mg, 3,27 mmol, 1,5 eq) và trietylamin (0,6 mL, 4,36 mmol, 2,0 eq) được thêm từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, và sau đó được chiết sử dụng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó hỗn hợp được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất thu được trong phản ứng, N-benzyl propan-1-amin (649 mg, 4,36 mmol, 2,0 eq), natri triaxetoxymetaphorua (1,39 g, 6,54 mmol, 3,0 eq) và axetat (4 giọt) được thêm vào và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (50 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh độ pH đến khoảng 8, và sau đó nó được chiết bằng diclometan (30 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế lần đầu qua cột silica gel (dung môi: diclometan/metanol=20/1) thu được hỗn hợp 6 (400 mg). Hỗn hợp đã tinh chế lần đầu được tinh chế lần hai bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao để phân loại thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (104 mg, 13,1%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,40 (s, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,08 - 8,01

(m, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (s, 3H), 7,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,15 - 2,83 (m, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 1H), 1,60 - 1,57 (m, 1H), 0,90 - 0,81 (m, 3H). MS Tính toán: 362,2; MS Phát hiện: 363,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 5. Điều chế 5-(benzyletylamino)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 20)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 21, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (120 mg, 15,8%) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,55 - 9,40 (m, 1H), 8,42 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,40 - 8,30 (br, 1H), 7,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 4H), 7,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,90 - 3,86 (m, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,20 - 3,02 (m, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 3H). MS Tính toán: 347,5; MS Phát hiện: 349,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 6. Điều chế 5-(benzylbutylamino)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 22)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 21, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (100 mg, 12,1%) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,55 - 9,40 (m, 1H), 8,42 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,40 - 8,30 (br, 1H), 7,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 5H), 7,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 1H), 4,40 - 4,35 (m, 1H), 3,66 - 3,50 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 1H), 2,80 - 2,55 (m, 4H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,15 - 1,80 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 1H), 1,60 - 1,40 (m, 1H), 1,35 - 1,22 (m, 3H). MS Tính toán: 376,2; MS Phát hiện: 377,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 7. Điều chế 5-[(2-metoxymethyl)-metylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 26)

3-Hydroxy-2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydroindazol-5-on (500 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq) được hòa tan trong 30 mL diclometan, và sau đó 1-(2-metoxyphenyl)-N-metylmethan amin (658 mg, 4,36 mmol, 2,0 eq) và natri triaxetoxymetaphorua (1,39 g, 6,54 mmol, 3,0 eq), và axetat 4 giọt được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở

nhệt độ phòng trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (50 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được chiết bằng diclometan (50 mL x 2). Sau khi rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, nó được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao dùng cho phân loại thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (200 mg, 34,0 %). Các hợp chất 39 đến 60, 64 đến 68, 72 đến 76, 78 đến 81, 121 đến 125, 146 đến 153, và 157 đến 159 cũng được điều chế bằng phương pháp trên đây.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 19,2$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 27,6$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 3,00 - 2,85 (m, 5H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,40 - 2,10 (m, 1H). MS Tính toán: 364,2; MS Phát hiện: 365,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 8. Điều chế 5-(benzylmetylamino)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 1)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg, 27,4%) được thu.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,8 - 10,50 (br, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 2H), 7,88 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,40 - 7,15 (m, 6H), 3,63 (q, $J_1 = 18,4$ Hz, $J_2 = 34,4$ Hz, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,52 - 2,50 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 - 1,85 (m, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 1H). MS Tính toán: 334,2; MS Phát hiện: 335,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 9. Điều chế 5-(benzylxyclopropylamino)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 2)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (94 mg, 11,9%) được thu.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,39 (s, 1H), 8,42 - 8,37 (m, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 6H), 3,82 (s, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,50 - 2,35 (m, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,77 - 1,72 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,30 - 0,26 (m, 2H). MS Tính toán: 360,2; MS Phát hiện: 361,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 10. Điều chế 4-{\[(3-hydroxy-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-

indazol-5-yl)methylamino]methyl}benzonitril (hợp chất 3)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (103 mg, 16,4%) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,40 (s, 1H), 7,96 - 7,60 (m, 4H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 0,5H), 6,95 - 6,90 (m, 0,5H), 3,80 - 3,62 (m, 2H), 2,90 - 2,75 (m, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,50 - 2,22 (m, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 1H). MS Tính toán: 359,4; MS Phát hiện: 360,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 11. Điều chế 5-[(4-flobenzyl)methylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 4)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (189 mg, 30,8 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,40 - 8,33 (m, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,22 - 7,10 (m, 3H), 3,58 (q, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 30,0$ Hz, 2H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,50 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,04 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 1H). MS Tính toán: 352,2; MS Phát hiện: 353,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 12. Điều chế 5-[(2,4-diflobenzyl)methylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 5)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (150 mg, 23,3 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,60 - 11,45 (br, 1H), 8,50 - 8,36 (m, 2H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,46 (q, $J_1 = 11,2$ Hz, $J_2 = 20,4$ Hz, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 3,63 (q, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 28,0$ Hz, 2H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,42 - 2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,72 - 1,68 (m, 1H). MS Tính toán: 370,2; MS Phát hiện: 371,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 13. Điều chế 5-[(2-clobenzyl)methylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 6)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (270 mg, 42,0 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,60 - 11,45 (br, 1H), 8,50 - 8,38 (m, 2H),

7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,20 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,72 - 1,68 (m, 1H). MS Tính toán: 368,9; MS Phát hiện: 369,1 ($[M+H]^+$)

Ví dụ tổng hợp 14. Điều chế 5-[(3-clobenzyl)methylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 7)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (150 mg, 23,4%) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,50 - 11,42 (br, 1H), 8,50 - 8,38 (m, 2H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 4H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 3,65 (q, $J_1 = 14,0$ Hz, $J_2 = 32,0$ Hz, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 1H). MS Tính toán: 368,1; MS Phát hiện: 369,1 ($[M+H]^+$)

Ví dụ tổng hợp 15. Điều chế 5-[metyl-(4-triflometylbenzyl)amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 8)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (304 mg, 43,5 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,43 (s, 1H), 8,44 - 8,38 (m, 2H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,70 (q, $J_1 = 14,4$ Hz, $J_2 = 31,2$ Hz, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,72 - 1,68 (m, 1H). MS Tính toán: 402,4; MS Phát hiện: 403,1 ($[M+H]^+$)

Ví dụ tổng hợp 16. Điều chế 5-[metyl-(3-metylbenzyl)amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 9)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (103 mg, 17,0 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,43 (s, 1H), 8,44 - 8,38 (m, 2H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 4H), 7,04 - 7,02 (m, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20 - 2,16 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H). MS Tính toán: 348,4; MS Phát

hiện: 349,2 ($[M+H]^+$)

Ví dụ tổng hợp 17. Điều chế 5-[metyl-(3-triflometylbenzyl)-amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 10)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (292 mg, 57,5 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,43 (s, 1H), 8,44 - 8,38 (m, 2H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 4H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 3,70 (q, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 30,4$ Hz, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,45 - 2,20 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,73 - 1,68 (m, 1H). MS Tính toán: 402,4; MS Phát hiện: 403,2 ($[M+H]^+$)

Ví dụ tổng hợp 18. Điều chế 5-[metyl-(2-triflometylbenzyl)-amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 11)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (117 mg, 16,7 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,52 - 11,47 (br, 1H), 8,50 - 8,38 (m, 2H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (br, 1H), 3,80 (q, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 25,0$ Hz, 2H), 2,86 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,53 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,72 - 1,68 (m, 1H). MS Tính toán: 402,4; MS Phát hiện: 403,1 ($[M+H]^+$)

Ví dụ tổng hợp 19. Điều chế 5-[(4-metansulfonylbenzyl)metylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 12)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg, 11,1 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,45 (s, 1H), 8,44 - 8,38 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 3,72 (q, $J_1 = 14,8$ Hz, $J_2 = 31,2$ Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,84 - 2,80 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,72 - 1,68 (m, 1H). MS Tính toán: 412,1; MS Phát hiện: 413,1 ($[M+H]^+$)

Ví dụ tổng hợp 20. Điều chế 5-[(3-metansulfonylbenzyl)metylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 23)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (50 mg, 5,5 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,51 - 8,30 (m, 2H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 3,76 (dd, J_1 = 14,0 Hz, J_2 = 31,6 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 4H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H). MS Tính toán: 412,5; MS Phát hiện: 413,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 21. Điều chế 5-[metyl-(4-metylbenzyl)amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 24)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng tươi (50 mg, 5,5 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,51 - 8,50 (m, 1H), 8,35 - 8,20 (m, 2H), 7,65 - 7,47 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 3,90 - 3,70 (m, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,75 (m, 5H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25 - 2,10 (m, 1H). MS Tính toán: 348,2; MS Phát hiện: 349,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 22. Điều chế 5-[(3-metoxymethyl)methylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 13)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (105 mg, 13,2 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (br, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 3,85 - 3,80 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,95 - 2,78 (m, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,32 - 2,28 (m, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 1H). MS Tính toán: 364,2; MS Phát hiện: 365,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ tổng hợp 23. Điều chế 5-piperidin-1-yl-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 14)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (70 mg, 10,7 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,74 (br, 1H), 8,42 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 3H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,75 - 2,60 (m, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,30 - 2,27 (m, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 6H), 1,50 - 1,42 (m, 1H). MS Tính toán: 298,2; MS Phát hiện: 299,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ tổng hợp 24. Điều chế 5-morpholin-4-yl-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 15)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (80 mg, 11,3 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,65 - 11,47 (br, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 2H), 7,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 4H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 4H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 1H). MS Tính toán: 300,4; MS Phát hiện: 301,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ tổng hợp 25. Điều chế 5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 16)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám (195 mg, 28,5 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,42 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,70 - 3,20 (br, 9H), 2,88 (s, 3H), 2,74 - 2,51 (m, 3H), 2,42 - 2,37 (m, 1H), 2,26 - 2,23 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H). MS Tính toán: 313,4; MS Phát hiện: 314,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ tổng hợp 26. Điều chế 5-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 18)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg, 16,0 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,47 (s, 1H), 8,44 - 8,38 (m, 2H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,91 - 2,50 (m, 7H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,02 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H). MS Tính toán: 346,2; MS Phát hiện: 347,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ tổng hợp 27. Điều chế 3-{[(3-hydroxy-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-

indazol-5-yl)methylamino]methyl}benzonitril hydroclorua (hợp chất 25)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (104 mg, 13,3 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,5 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,62 - 4,45 (m, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 1H), 3,25 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,80 (m, 5H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H). MS Tính toán: 359,1, MS Phát hiện: 360,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 28. Điều chế 5-[(4-clobenzyl)methylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 19)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (144 mg, 22,5%) được thu.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,42 (s, 1H), 8,44 - 8,38 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 4H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 3,72 (q, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 30,4$ Hz, 2H), 2,83 - 2,80 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,72 - 1,68 (m, 1H). MS Tính toán: 368,1; MS Phát hiện: 369,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ tổng hợp 29. Điều chế 5-[(3-flobenzyl)methylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 27)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (95 mg, 12,3 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,44 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,25 - 8,15 (m, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25 - 7,10 (m, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,10 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,65 (m, 5H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H). MS Tính toán: 352,2; MS Phát hiện: 353,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 30. Điều chế 5-[(4-metoxybenzyl)methylamino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 28)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (80 mg, 10,7 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 4H), 3,10 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,70 (m, 5H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H). MS Tính toán: 364,2; MS Phát hiện: 365,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 31. Điều chế 5-[metyl-(2-metylbenzyl)amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 29)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (300 mg, 39,5 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,43 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 2H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 4,68 (dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 23,6$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 32,8$ Hz, 1H), 3,90 - 3,73 (m, 1H), 3,10 - 2,85 (m, 2H), 2,84 - 2,65 (m, 5H), 2,51 - 2,45 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,30 - 2,00 (m, 1H). MS Tính toán: 348,2; MS Phát hiện: 349,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 32. Điều chế 5-[(2,4-diclobenzyl)metylamin]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 30)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (127 mg, 13,3 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 1H), 3,90 - 3,70 (m, 1H), 3,10 - 2,90 (m, 2H), 2,90 - 2,65 (m, 5H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,30 - 2,05 (m, 1H). MS Tính toán: 402,1; MS Phát hiện: 403,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 33. Điều chế 5-[(3,4-diclobenzyl)metylamin]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua (hợp chất 31)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 26, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (144 mg, 16,4 %) được thu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 1H), 3,95 - 3,76 (m, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,77 (m, 5H), 2,62

- 2,55 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 1H). MS Tính toán: 402,1; MS Phát hiện: 403,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 34. Điều chế 5-(metyl(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (hợp chất 33)

1) Điều chế N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amin

6,7-Dihydroquinolin-8(5H)-on (2,0 g, 13,59 mmol) được hòa tan trong 40 mL dicloetan và sau đó metylamin (3,39 mL, 27,18 mmol, 2,0 eq) và axetat 7 giọt được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (5,7 g, 27,18 mmol, 2,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ và sau đó dung dịch nước amoni clorua 10% được thêm vào điều chỉnh độ pH đến ~8,0. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (60 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,98 g, 90,0%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,01 (q, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,73 - 2,78 (m, 1H), 2,66 - 2,70 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,07 - 2,11 (m, 1H), 1,91 - 1,96 (m, 1H), 1,66 - 1,76 (m, 2H).

2) Điều chế 5-(metyl(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-5H-indazol-5-on (0,03 g, 0,13 mmol) được hòa tan trong 8 mL dicloetan và sau đó N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amin (0,02 g, 0,13 mmol, 1,0 eq), và axetat 2 giọt được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó natri xyanoborohydrua (0,01 g, 0,16 mmol, 1,2 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, và sau đó dung dịch nước amoni clorua 10% được thêm vào để điều chỉnh độ pH đến khoảng ~ 8,0. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (diclometan/metanol=5/1+0,1% trietylamin) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,05 g, 11,0 %).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,50 – 8,44 (m, 1H), 8,23 – 8,17 (m, 1H), 7,90 – 7,70 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,10 – 6,97 (m, 2H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 1H), 2,85 – 2,77 (m, 3H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,60 – 2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,83 – 1,67 (m, 3H). MS Tính toán: 375,2; MS Phát hiện: 376,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 35. Điều chế xyclopropyl(4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)metanon. (hợp chất 38)

3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-5H-indazol-5-on (2,5 g, 10,9 mmol) được hòa tan trong 100 mL diclometan/dicloetan (1/1) và sau đó xyclopropyl(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua (3,1 g, 16,4 mmol, 1,5 eq), diaisopropyletylamin (2,8 ml, 16,4 mmol, 1,5 eq), axetat (1,0 ml, 16,4 mmol, 1,5 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó natri triaxetoxymetanol (4,6 g, 21,8 mmol, 2,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2M được thêm vào để điều chỉnh độ pH đến khoảng ~8,0. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế lần đầu bằng sắc ký cột silica gel (diclometan/metanol = 5/1) và sau đó được kết tinh lại bằng dietylete thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (2,8 g, 70,0%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 3,4$ Hz, 2H), 7,10 (q, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 4H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,81 - 2,52 (m, 8H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,76 - 1,70 (m, 1H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 0,79 - 0,70 (m, 2H). MS Tính toán: 367,2; MS Phát hiện: 368,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 36. Điều chế 5-((4-(dimethylamino)benzyl)(methylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 70)

3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-5H-indazol-5-on (0,70 g, 3,04 mmol) được hòa tan trong 40 mL diclometan/dicloetan (1/1) và sau đó N,N-dimethyl-4-((methylamino)methyl)anilin (0,50 g, 3,04 mmol, 1,0 eq), và axetat (0,19 ml, 3,04 mmol, 1,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó natri triaxetoxymetanol (0,64 g, 3,04 mmol, 1,0 eq) được thêm vào. Hỗn

hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2M được thêm vào để điều chỉnh độ pH đến khoảng ~8,0. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diclometan/metanol = 5/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu đen (0,094 g, 8,0%).

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,42 – 8,34 (m, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 – 7,79 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,11 (dd, J = 23,9, 13,5 Hz, 2H), 3,55 - 3,37 (m, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,87 – 2,72 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,58 – 2,47 (m, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H). MS Tính toán: 377,2; MS Phát hiện: 378,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 37. Điều chế 2-pyridin-2-yl-5-pyrrolidin-1-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 96)

3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-5H-indazol-5-on (0,30 g, 1,30 mmol) được hòa tan trong 10 mL diclometan và sau đó pyrrolidin (0,32 ml, 3,91 mmol, 3,0 eq), và axetat (0,16 ml, 2,61 mmol, 2,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat 10% được thêm vào để điều chỉnh độ pH đến khoảng ~8,0. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diclometan/metanol = 5/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gel màu nâu (0,085 g, 23,0%). Bằng phương pháp giống như trên đây, các hợp chất 17, 160 và 161 được điều chế.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 10,45 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 – 7,75 (m, 2H), 7,21 - 7,05 (m, 1H), 3,51 – 3,20 (m, 5H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,77 – 2,59 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 5H). MS Tính toán: 284,2; MS Phát hiện: 285,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 38. Điều chế 5-(4-metoxybenzylamino)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 88)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám sẫm (0,30 g, 39,3%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,09 (dd, $J = 7,5, 5,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,93 (dd, $J = 50,4, 13,1$ Hz, 2H), 3,06 (ddd, $J = 12,3, 5,1, 2,6$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 14,7, 5,0$ Hz, 1H), 2,78 (ddd, $J = 16,7, 4,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,58 (ddd, $J = 16,8, 11,1, 5,7$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 14,6, 9,6$ Hz, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H). MS Tính toán: 350,2; MS Phát hiện: 351,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 39. Điều chế 5-phenethylamino-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 93)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám sẫm (0,30 g, 39,3%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,44 – 8,23 (m, 2H), 7,85 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 2H), 7,21 – 7,18 (m, 2H), 7,15 – 7,12 (m, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 3H), 2,72 – 2,65 (m, 2H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,35 (m, 2H), 1,95 – 1,89 (m, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 1H). MS Tính toán: 334,2; MS Phát hiện: 335,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 40. Điều chế 5-phenylamino-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 92)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,21 g, 53,2%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3OD): δ 8,27 – 8,21 (m, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 6,74 – 6,66 (m, 1H), 6,66 – 6,58 (m, 2H), 3,90 – 3,73 (m, 1H), 2,95 (ddd, $J = 16,0, 9,0, 4,5$ Hz, 1H), 2,85 – 2,69 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,23 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 1H). MS Tính toán: 306,2; MS Phát hiện: 307,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 41. Điều chế 5-(3,4-diflophenylamino)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 32)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám sẫm (0,22 g, 74,2%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,50 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,36

(d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 6,9, 5,2$ Hz, 1H), 7,06 (q, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,58 (ddd, $J = 13,7, 6,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,51 (dd, $J = 15,1, 5,1$ Hz, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,64 - 1,53 (m, 1H). MS Tính toán: 342,1; MS Phát hiện: 343,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 42. Điều chế 5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 91)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gel màu nâu (0,20 g, 47,0%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,28 - 8,00 (m, 1H), 7,95 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 1H), 2,85 - 2,50 (m, 12H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,50 - 1,15 (m, 3H). MS Tính toán: 327,2; MS Phát hiện: 328,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 43. Điều chế 5-(4-propylpiperazin-1-yl)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 100)

3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-5H-indazol-5-on (0,25 g, 1,09 mmol) được hòa tan trong 14 mL diclometan/dicloetan (1/1) và sau đó 1-propylpiperadin dihydrobromua (0,41 g, 1,42 mmol, 1,3 eq), và diaisopropyletylamin (0,50 ml, 2,84 mmol, 2,6 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó natri triaxetoxymorhydrua (0,30 g, 1,42 mmol, 1,3 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diclometan/metanol = 5/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,11 g, 29,0%). Bằng phương pháp giống như trên đây, các hợp chất 127 và 128 cũng được điều chế.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3OD): δ 8,28 - 8,16 (m, 1H), 8,00 - 7,58 (m, 2H), 7,17 - 6,97 (m, 1H), 3,05 - 2,87 (m, 8H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,71 (dd, $J = 14,5, 4,7$ Hz, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 3H), 2,39 (dd, $J = 14,3, 10,8$ Hz, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS Tính toán: 341,2; MS Phát hiện: 342,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 44. Điều chế 5-(4-xyclohexylmetylpiperazin-1-yl)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 106)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 100, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,14 g, 33,1%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,45 - 8,20 (m, 2H), 7,87 (dd, $J = 12,7, 5,3$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,1, 5,3$ Hz, 1H), 3,55 - 3,35 (m, 1H), 3,09 - 2,53 (m, 10H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 2,25 - 2,07 (m 1H), 1,92 - 1,61 (m, 8H), 1,37 - 1,28 (m, 4H), 1,26 - 1,19 (m, 1H), 1,10 - 0,90 (m, 2H). MS Tính toán: 395,3; MS Phát hiện: 396,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 45. Điều chế 5-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 105)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 100, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,20 g, 47,1%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,90 - 7,70 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 5H), 7,11 (dd, $J = 7,5, 5,4$ Hz, 1H), 3,75 (brs, 2H), 3,31 - 2,75 (m, 10H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 2,60 - 2,42 (m, 1H), 2,41 - 2,24 (m, 1H), 1,89 - 1,67 (m, 1H). MS Tính toán: 389,2; MS Phát hiện: 390,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 46. Điều chế 5-(4-phenetylpiperazin-1-yl)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 104)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 100, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,18 g, 40,9%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 10,24 (brs, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 1H), 8,04 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 3H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 3,70 (ddd, $J = 6,6, 4,2, 2,5$ Hz, 1H), 2,88 - 2,64 (m, 12H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,36 (dd, $J = 14,3, 10,7$ Hz, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,68 (ddd, $J = 23,9, 12,2, 5,2$ Hz, 1H). MS Tính toán: 403,2; MS Phát hiện: 404,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 47. Điều chế 5-[4-(3-phenylpropyl)-piperazin-1-yl]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 107)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 100, hợp chất nêu ở đề mục này dưới

dạng chất rắn màu nâu (0,11 g, 24,2%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (ddd, $J = 5,0, 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (ddd, $J = 8,4, 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 4H), 3,05 – 2,78 (m, 8H), 2,75 (ddd, $J = 16,1, 5,3, 3,2$ Hz, 3H), 2,67 – 2,55 (m, 4H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,13 (ddtdd, $J = 8,1, 5,4, 2,7, 1,3, 0,6$ Hz, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 3H), 1,76 – 1,66 (m, 1H). MS Tính toán: 417,3; MS Phát hiện: 418,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 48. Điều chế 5-((2-(dimethylamino)benzyl)(methylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 71)

5-(Methylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (0,20 g, 0,82 mmol) được hòa tan trong 15 mL dicloetan và sau đó 2-(dimethylamino)benzaldehyt (0,18 g, 1,23 mmol, 1,5 eq), và axetat 2 giọt được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó natri triaxetoxymethylborohydrua (0,35 g, 1,63 mmol, 2,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2M được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diclometan/metanol = 5/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,09 g, 29%). Bằng phương pháp giống như trên đây, các hợp chất 69 và 77 cũng được điều chế.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,38 – 8,35 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,38 (tdd, $J = 5,2, 4,5, 2,7$ Hz, 1H), 2,83 (ddd, $J = 16,8, 5,3, 2,5$ Hz, 1H), 2,80 – 2,74 (m, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,65 (s, 3H) 2,61 (dd, $J = 13,8, 11,1$ Hz, 1H), 2,29 (ddd, $J = 7,0, 5,2, 2,7$ Hz, 1H), 2,02 (qd, $J = 11,9, 5,5$ Hz, 1H). MS Tính toán: 377,2; MS Phát hiện: 378,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 49. Điều chế 5-(methylquinolin-6-ylmethylamino)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 63)

5-Methylamino-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (0,25 g, 1,02 mmol) được hòa tan trong 20 mL diclometan/dicloetan (1/1) và sau đó quinolin-6-carboxaldehyt (0,24 g, 1,5 mmol, 1,5 eq), và axetat (0,06 ml, 1,0 mmol, 1 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó natri

triacetoxymethylborohydrua (0,09 g, 1,5 mmol, 1,5 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 10% được thêm vào để điều chỉnh độ pH đến khoảng ~8,0. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diclometan/metanol = 5/1+0,1% triethylamin) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,058 g, 14,7%). Bằng phương pháp giống như trên đây, hợp chất 61 cũng được điều chế.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11,42 (brs, 1H), 8,81 (dd, $J = 4,2, 1,8$ Hz, 1H), 8,42 – 8,33 (m, 2H), 8,30 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,72 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 4,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 1H), 3,78 (dd, $J = 43,2, 13,9$ Hz, 2H), 2,84 (ddd, $J = 10,8, 5,0, 2,7$ Hz, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,40 (tddd, $J = 7,9, 6,7, 3,5, 2,1$ Hz, 1H), 2,30 – 2,14 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,70 (qd, $J = 12,0, 5,4$ Hz, 1H). MS Tính toán: 385,2; MS Phát hiện: 386,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 50. Điều chế 5-(isoquinolin-3-ylmethyl-methylamino)-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 62)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 63, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,02 g, 6,1%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11,45 (brs, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,47 – 8,31 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,89 – 7,79 (m, 2H), 7,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 1H), 3,88 (dd, $J = 41,3, 14,7$ Hz, 2H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,56 – 2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 1H). MS Tính toán: 385,2; MS Phát hiện: 386,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 51. Điều chế 5-(methyl((5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 37)

5-(Methylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol (0,13 g, 0,55 mmol) được hòa tan trong 6 ml diclometan/dicloetan (1/1) và sau đó 5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carbaldehyt (0,20 g, 0,82 mmol, 1,5 eq),

và axetat 3 giọt được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 16 giờ và sau đó natri xyanoborohydrua (0,07 g, 1,09 mmol, 2,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 24 giờ và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2M được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung môi : diclometan/metanol = 5/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,059 g, 15%). Bằng phương pháp giống như trên đây, các hợp chất 35 và 36 cũng được điều chế.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,39 – 8,33 (m, 1H), 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 – 7,78 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 (ddd, $J = 31,9, 16,9, 6,7$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J = 8,1, 5,3$ Hz, 1H), 6,52 – 6,40 (m, 1H), 3,94 (dd, $J = 26,0, 14,0$ Hz, 2H), 3,24 – 3,01 (m, 4H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,82 – 2,56 (m, 7H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,41 – 2,35 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 1,80 (qd, $J = 11,9, 5,4$ Hz, 1H). MS Tính toán: 472,2; MS Phát hiện: 473,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 52. Điều chế 5-{metyl-[6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-ylmetyl]-amino}-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 34)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 37, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,03 g, 12,7%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,40 – 8,32 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,76 – 3,54 (m, 6H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,65 – 2,53 (m, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 1,81 (dtd, $J = 22,2, 11,0, 5,4$ Hz, 1H). MS Tính toán: 434,3; MS Phát hiện: 435,5($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 53. Điều chế 1-[4-(3-hydroxy-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-piperadin-1-yl]-2-butyln-1-on. (hợp chất 89)

1) Điều chế tert-butyl 4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat

3-hydroxy-2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydroindazol-5-on (1,55 g, 6,78 mmol, 1,0 eq) được hòa tan trong 80 mL diclometan/dicloetan (1/1) và sau đó dưới dòng nitơ,

tert-butyl piperazin-1-carboxylat (3,65 g, 16,97 mmol, 2,5 eq) và axetat (0,4 ml, 6,77 mmol, 1,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó ở 0°C, natri triaxetoxymetaphosphat (4,31 g, 20,3 mmol, 3,0 eq) được thêm vào và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh độ pH đến khoảng 7 và sau đó nó được chiết bằng diclometan (30 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silica gel (dung môi : diclometan/metanol = 10/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,59 g, 58,8%). Bằng phương pháp giống như trên đây, hợp chất 109 cũng được điều chế.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (dt, $J = 5,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 11,0, 4,4$ Hz, 2H), 7,09 (dd, $J = 8,3, 5,1$ Hz, 1H), 3,49 (brt, 4H), 2,88 – 2,78 (m, 2H), 2,73 – 2,61 (m, 6H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,15 (dd, $J = 8,4, 5,1$ Hz, 1H), 1,77 – 1,64 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

2) Điều chế 5-(piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol dihydroclorua

tert-Butyl 4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat (1,59 g, 3,98 mmol, 1,0 eq) được hòa tan trong 30 mL metanol và sau đó dưới dòng nitơ, 10 ml dung dịch axit clohydric isopropanol 4,6N được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được kết tinh lại bằng rượu etylic và etyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,31 g, 87,8%).

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8,51 – 8,44 (m, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 8,17 – 8,11 (m, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 1H), 4,01 – 3,61 (m, 9H), 3,08 (dd, $J = 14,2, 5,1$ Hz, 1H), 3,01 (ddd, $J = 17,4, 5,4, 2,3$ Hz, 1H), 2,89 (ddd, $J = 17,4, 11,6, 5,7$ Hz, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,13 (qd, $J = 12,1, 5,5$ Hz, 1H).

3) Điều chế 1-[4-(3-hydroxy-2-pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl]-piperadin-1-yl]-2-butyn-1-on

Este 2,5-dioxypyrolidin-1-yl của axit 2-Butenoic (0,12 g, 0,65 mmol), 5-(piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol dihydroclorua (0,24 g, 0,65 mmol, 1,0 eq) được hòa tan trong 5 mL axetonitril và sau đó N,N-

diisopropyletylamin (0,6 mL, 3,25 mmol, 5,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày và sau đó nó được chiết bằng nước và nước muối. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (20 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diclometan/metanol=5/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xanh (0,25 g, 92,6%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,74 (dd, $J = 10,3, 5,8$ Hz, 2H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 2,89 – 2,69 (m, 2H), 2,69 – 2,51 (m, 6H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,07 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 3H), 1,69 (dt, $J = 11,4, 7,0$ Hz, 1H). MS Tính toán: 365,2; MS Phát hiện: 367,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 57a. Điều chế 1-[4-(3-hydroxy-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-piperazin-1-yl]-propenon. (hợp chất 97)

5-(Piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol dihydroclorua (0,038 g, 0,10 mmol) được hòa tan trong 3 mL diclometan và sau đó triethylamin (0,04 mL, 0,30 mmol, 3,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Acrylyl clorua (0,01 mL, 0,10 mmol, 1,0 eq) được thêm vào và được khuấy ở 0°C trong 30 phút và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat được sử dụng để điều chỉnh quá trình trung hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (10 mL x 2) và sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diclometan/metanol=5/1+1% nước amoniac) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (19 mg, 53,7 %).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,64 – 6,48 (m, 1H), 6,28 (dd, $J = 16,8, 1,6$ Hz, 1H), 5,76 – 5,59 (m, 1H), 3,85 – 3,40 (m, 4H), 2,95 – 2,50 (m, 7H), 2,44 – 2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,84 – 1,61 (m, 1H), 0,86 (dd, $J = 17,6, 10,5$ Hz, 1H). MS Tính toán: 353,2; MS Phát hiện: 354,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 57b. Phản ứng tổng hợp các dẫn xuất amit, cacbonat, ure và sulfonamid phản ứng

5-(Piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol dihydroclorua (0,038 g, 0,10 mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm 5 mL axetonitril và 1 mL nước, và dung dịch bão hòa NaHCO_3 (200 μL) được thêm vào. Để

tổng hợp mỗi dẫn xuất, một trong số carboxyl clorua, cloformat, isoxyanat và sulfonyl clorua được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Dung dịch hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sự kết thúc phản ứng được xác nhận bằng LC-MS, và sau đó etyl axetat 50 mL được thêm vào và được pha loãng, và được rửa bằng dung dịch bão hòa hỗn hợp nước muối và NaHCO_3 . Sản phẩm được tách và tinh chế bằng TLC dùng cho tinh chế, và hiệu suất nằm trong khoảng từ 10 ~ 70 %. Hơn thế nữa, số liệu về các ví dụ tổng hợp điều chế được theo phương pháp tổng hợp chung và phương pháp tổng hợp sử dụng các vật liệu cụ thể được mô tả. Bằng phương pháp giống như trên đây, các hợp chất 110 đến 114 được điều chế.

Ví dụ tổng hợp 54. Điều chế 4-dimethylamino-1-[4-(3-hydroxy-2-pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl]-piperazin-1-yl]-2-buten-1-on. (hợp chất 98)

5-(Piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol dihydroclorua (0,37 g, 1,00 mmol) được hòa tan trong 15 mL diclometan và sau đó axit (E)-4-(dimethylamino)-2-butenic hydroclorua (0,20 g, 1,20 mmol, 1,2 eq), hydroxybenzotriazol (0,18 g, 1,30 mmol, 1,3eq), và N,N-diisopropyletylamin (1,74 mL, 10,0 mmol, 10,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút và sau đó 1,3-diisopropylcarbodiimide (0,19 mL, 1,20 mmol, 1,2 eq) được thêm vào và nó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Đối với hỗn hợp phản ứng, quá trình trung hòa được điều chỉnh sử dụng dung dịch nước natri hydro cacbonat và sau đó nó được chiết bằng diclometan (10 mL x 2). Lỏng hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diclometan/metanol=5/1+0,1% nước amoniac) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,27 g, 65,8 %). Bằng phương pháp giống như trên đây, hợp chất 99 cũng được điều chế.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,83 (dt, $J = 14,3, 7,8$ Hz, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,84 (dt, $J = 15,2, 6,3$ Hz, 1H), 6,50 – 6,43 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 4H), 2,57 (s, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 7H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,70 (qd, $J = 12,1, 5,3$ Hz, 1H). MS Tính toán: 410,2; MS Phát hiện: 411,3($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 55. Điều chế 5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-

4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 82)

Metyl 5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxocyclohexan-1-carboxylat (0,19 g, 0,75 mmol) được hòa tan trong 15 mL etanol và sau đó 5 giọt axetat và 2-hydrazinyl-5-(triflometyl)pyridin (0,13 g, 0,75 mmol, 1,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và ở 100°C trong 4 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được kết tinh lại bằng etylaxetat/dietylete thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,092 g, 32%). Bằng phương pháp giống như trên đây, các hợp chất 115 đến 120, 132, 137 đến 145, và 154 đến 156 cũng được điều chế.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 3,55 – 2,86 (m, 8H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (dd, $J = 5,1, 3,3$ Hz, 1H), 2,70 – 2,61 (m, 2H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,31 (dd, $J = 14,5, 10,1$ Hz, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,80 (qd, $J = 11,2, 5,5$ Hz, 1H). MS Tính toán: 381,2; MS Phát hiện: 382,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 56. Điều chế 2-(6-clo-pyridin-2-yl)-5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 83)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám sáng (0,11 g, 59,8%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, D_2O): δ 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,82 – 3,30 (m, 8H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,33 (dd, $J = 8,4, 3,3$ Hz, 1H), 1,93 (qd, $J = 11,9, 5,6$ Hz, 1H). MS Tính toán: 347,1; MS Phát hiện: 348,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 57. Điều chế 5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-(6-metyl-4-triflometyl-pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 84)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám (0,12 g, 73,8%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,16 – 3,59 (m, 9H), 3,30 (s, 3H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 3,19 (ddd, $J = 18,6, 10,1, 3,7$ Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 2,74 – 2,67 (m, 1H), 2,30 (qd, $J = 12,0, 5,6$ Hz, 1H). MS Tính toán: 395,2; MS Phát hiện: 396,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 58. Điều chế 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-thieno[3,2-c]pyridin-4-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 85)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám (0,11 g, 43,0%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,22 – 2,86 (m, 9H), 2,81 (ddd, $J = 16,9, 5,0, 3,2$ Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 1,79 (qd, $J = 11,6, 5,4$ Hz, 1H). MS Tính toán: 369,1; MS Phát hiện: 370,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 59. Điều chế 2-(3-flo-pyridin-2-yl)-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 86)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,41 g, 86,3%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 3,00 – 2,69 (m, 9H), 2,68 – 2,59 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (dd, $J = 14,8, 10,7$ Hz, 1H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 0,92 – 0,79 (m, 1H). MS Tính toán: 331,2; MS Phát hiện: 332,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 60. Điều chế 2-pyridin-2-yl-5-(4-pyridin-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 87)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,064 g, 23,6%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,47 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,3, 5,2$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 7,1, 5,1$ Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,90 – 2,69 (m, 6H), 2,69 – 2,50 (m, 6H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,76 – 1,64 (m, 1H). MS Tính toán: 390,2; MS Phát hiện: 391,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 61. Điều chế 2-pyridin-2-yl-5-(4-quinolin-6-ylmethylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 90)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,064 g, 23,6%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11,40 (s, 1H), 8,83 (dd, $J = 4,2, 1,8$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,36 – 8,34 (m, 1H), 8,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 7,69 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,3, 4,1$ Hz, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,67 – 2,23 (m, 12H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,60 – 1,45 (m, 1H). MS Tính toán: 440,2; MS Phát hiện: 441,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 62. Điều chế 2-(4-clophenyl)-5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol hydroclorua. (hợp chất 94)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (0,048 g, 39,8%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12,47 – 11,52 (brd, 1H), 7,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,79 – 3,24 (m, 10H), 2,80 (s, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 1H). MS Tính toán: 382,1 (Bazơ tự do: 346,2); MS Phát hiện: 347,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 63. Điều chế 5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-(4-triflometylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 95)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,072 g, 68,8%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,00 – 2,61 (m, 8H), 2,77 – 2,66 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,41 – 2,11 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 1H). MS Tính toán: 380,2; MS Phát hiện: 381,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 64. Điều chế 2-(4-bromophenyl)-5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 101)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,005 g, 6%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 2,89 – 2,46 (m, 11H), 2,34 (s, 3H), 2,2 – 2,30 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,67 (qd, $J = 11,8, 5,4$ Hz, 1H). MS Tính toán: 390,1; MS Phát hiện: 391,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 65. Điều chế 2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-(4-triflometylphenyl)-

4,5,6,7-tetrahydro-2H indazol-3-ol. (hợp chất 102)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,10 g, 55,8%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (dd, $J = 9,1, 4,8$ Hz, 2H), 8,06 – 8,00 (m, 2H), 3,76 – 3,61 (m, 4H), 3,61 – 3,42 (m, 8H), 3,26 (s, 3H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 3,08 – 3,02 (m, 1H), 2,59 (ddd, $J = 24,0, 11,5, 5,4$ Hz, 1H). MS Tính toán: 330,2; MS Phát hiện: 331,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 66. Điều chế 4-[3-hydroxy-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-2-yl]-benzonitril. (hợp chất 103)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,035 g, 17,6%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 2,78 – 3,00 (m, 5H), 2,77 – 2,66 (m, 4H), 2,66 – 2,52 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,11-2,17 (m, 1H), 1,69 (ddd, $J = 24,0, 11,8, 5,3$ Hz, 1H). MS Tính toán: 337,2; MS Phát hiện: 338,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 67. Điều chế 5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-pyrimidin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 108)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 82, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,10 g, 40,5%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8,71 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 6H), 2,67 – 2,52 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 1,68 (ddd, $J = 23,9, 11,8, 5,3$ Hz, 1H). MS Tính toán: 314,2; MS Phát hiện: 315,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tổng hợp 68. Điều chế 2-pyridin-2-yl-5-(4-p-tolylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 126)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (0,14 g, 32,9%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,40 – 8,34 (m, 1H), 8,32 – 8,26 (m, 1H), 7,85 (ddd, $J = 8,6, 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,17 (ddd, $J = 7,3, 5,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,3$ Hz,

2H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,94 – 2,73 (m, 6H), 2,70 – 2,59 (m, 2H), 2,32 (dd, $J = 13,9, 10,9$ Hz, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,75 (qd, $J = 11,8, 5,4$ Hz, 1H). MS Tính toán: 389,2; MS Phát hiện: 390,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 69. Điều chế 5-[4-(4-metoxypheyl)-piperazin-1-yl]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 129)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,10 g, 23,7%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,28 – 8,19 (m, 1H), 7,90 – 7,70 (m, 2H), 7,10 (ddd, $J = 8,4, 4,3, 3,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,20 – 3,10 (m, 4H), 3,01 – 2,72 (m, 7H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,36 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 1,76 (qd, $J = 12,2, 5,1$ Hz, 1H). MS Tính toán: 405,2; MS Phát hiện: 406,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 70. Điều chế 1-{4-[4-(3-hydroxy-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-etanon. (hợp chất 130)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám (0,14 g, 30,1%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,30 – 8,22 (m, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 4H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 3,40 – 3,30 (m, 4H), 2,92 – 2,59 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 1H). MS Tính toán: 417,2; MS Phát hiện: 418,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 71. Điều chế 5-[4-(4-metansulfonylphenyl)-piperazin-1-yl]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 131)

Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám nhạt (0,09 g, 18,1%) được thu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8,25 – 8,20 (m, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,11 (ddd, $J = 6,8, 5,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,43 – 3,27 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,91 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,75 (m, 6H), 2,70 – 2,59 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,74 (dddd, $J = 12,6, 7,1, 3,3, 0,7$ Hz, 1H). MS Tính toán: 453,2; MS Phát hiện: 454,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tổng hợp 72. Điều chế 5-[4-(1-benzylpiperidin-4-ylmetyl)-piperazin-1-yl]-2-

pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 135)

5-(Piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol dihydroclorua (0,70 g, 1,88 mmol) được hòa tan trong 30 mL diclometan/dicloetan (1/1) và sau đó dưới dòng nitơ, 1-benzylpiperidin-4-carbaldehyt (0,35 mL, 1,88 mmol, 1,0 eq) và triethylamin (0,77 mL, 5,64 mmol, 3,0 eq) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ sau khi thêm natri triaxetoxymetanolborohydrua (0,79 g, 3,76 mmol, 2,0 eq) ở 0°C. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh độ pH đến khoảng 7 và sau đó nó được chiết bằng diclometan (30 mL x 3). Lỏng hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silica gel (dung môi : cloform/metanol=5/1+1% nước amoniac) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (0,65 g, 70,3%). Bằng phương pháp giống như trên đây, các hợp chất 133, 134, và 136 cũng được điều chế.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8,26 – 8,19 (m, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 5H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,96 – 2,80 (m, 2H), 2,80 – 2,27 (m, 11H), 2,17 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 3H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 1,34 – 1,16 (m, 5H). MS Tính toán: 486,3; MS Phát hiện: 487,4 ([M+H]⁺).

Ví dụ tổng hợp 73. Điều chế 5-{4-[2-(2-hydroxyetoxymetanol)-etyl]-piperazin-1-yl}-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol. (hợp chất 17)

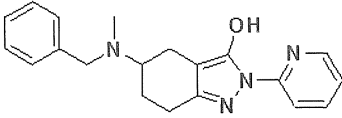
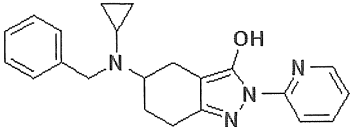
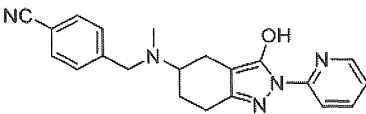
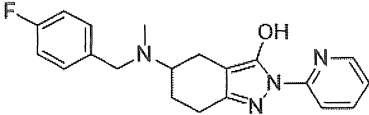
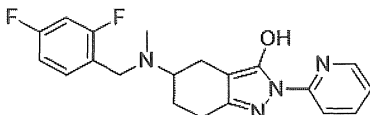
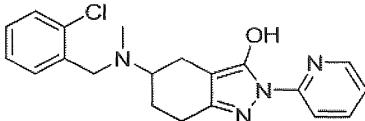
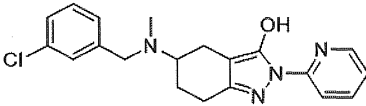
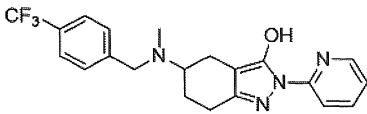
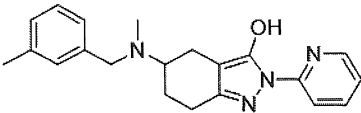
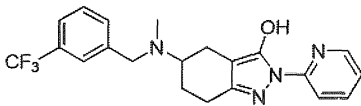
Theo phương pháp điều chế hợp chất 96, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (0,15 g, 29,5%) được thu.

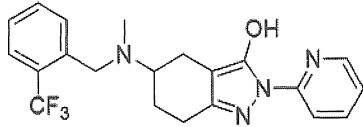
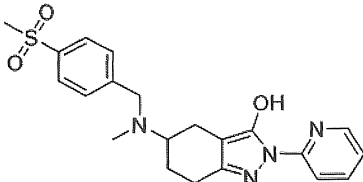
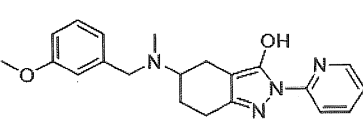
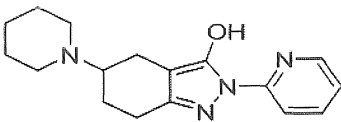
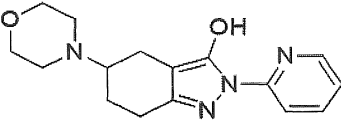
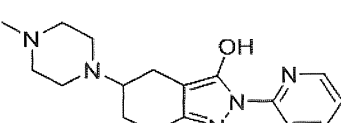
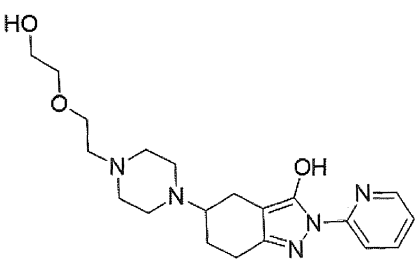
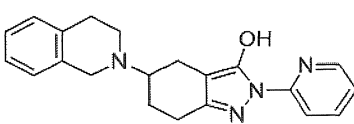
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8,25 – 8,19 (m, 1H), 7,99 – 7,73 (m, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 3,76 – 3,50 (m, 6H), 2,89 – 2,55 (m, 14H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H). MS Tính toán: 387,2; MS Phát hiện: 388,3 ([M+H]⁺).

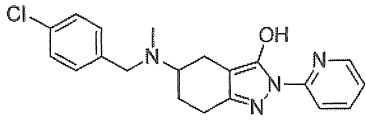
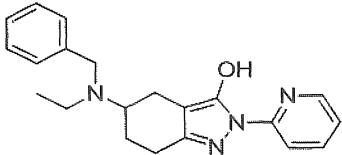
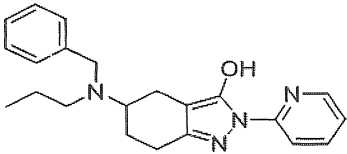
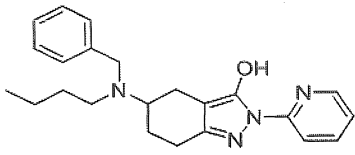
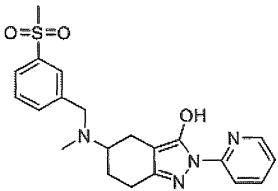
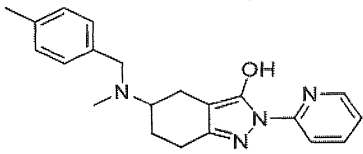
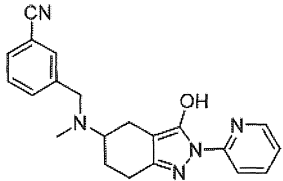
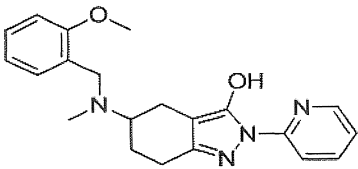
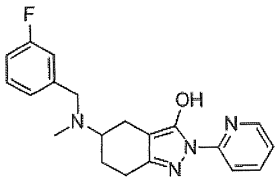
Cấu trúc, kết quả MS và tên IUPAC của các hợp chất ví dụ tổng hợp 1 đến 161 điều chế được được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

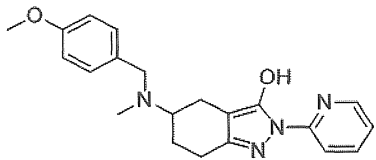
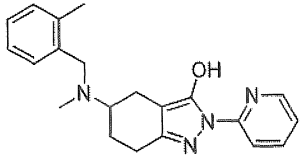
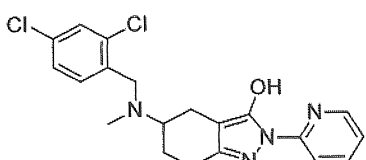
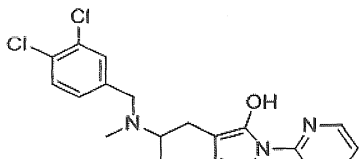
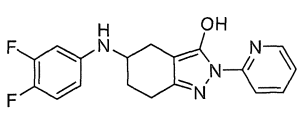
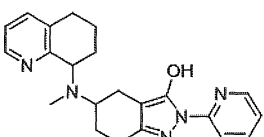
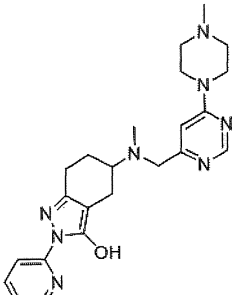
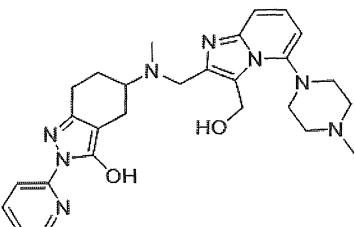
Bảng 1

Số thứ tự	Cấu trúc	MS (ESI ⁺)	Tên IUPAC
-----------	----------	------------------------	-----------

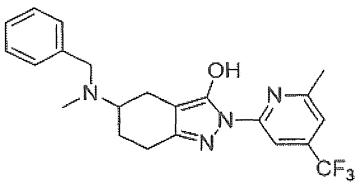
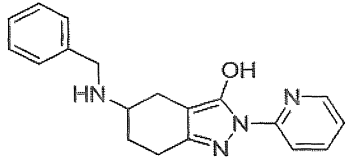
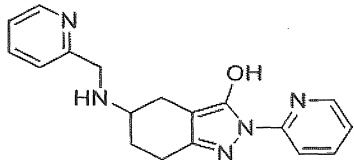
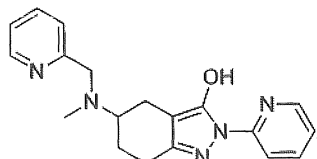
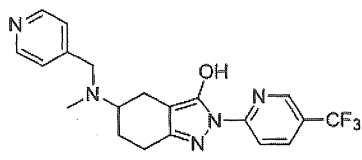
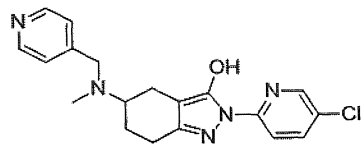
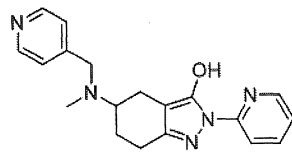
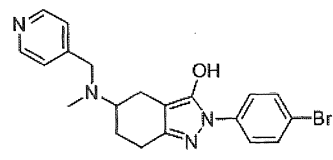
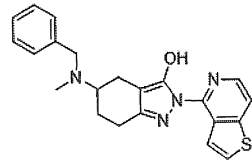
1		335,2	5-(Benzylmethylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
2		361,2	5-(Benzylcyclopropylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
3		360,2	4-{[(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)methylamino]methyl}benzonitril
4		353,1	5-[(4-Fluorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
5		371,1	5-[(2,4-Difluorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
6		369,1	5-[(2-Chlorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
7		369,1	5-[(3-Chlorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
8		403,1	5-[Methyl-(4-trifluoromethylbenzyl)amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
9		349,2	5-[Methyl-(3-methylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
10		403,2	5-[Methyl-(3-trifluoromethylbenzyl)amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

11		403,1	5-[Metyl-(2-triflometylbenzyl)-amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
12		413,1	5-[(4-Metansulfonylbenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
13		365,1	5-[(3-Metoxybenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
14		299,2	5-Piperidin-1-yl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
15		301,2	5-Morpholino-4-yl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
16		314,2	5-(4-Metylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
17		388,3	5-(4-(2-(2-Hydroxymetoxymethyl)ethyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
18		347,2	5-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

19		369,1	5-[(4-Chlorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
20		349,2	5-(Benzylethylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
21		363,3	5-(Benzylpropylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
22		377,2	5-(Benzylbutylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
23		413,1	5-[Methyl(3-methylsulfonylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
24		349,2	5-[Methyl-(4-methylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
25		360,1	3-{[(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)methylamino]methyl} benzonitril
26		365,3	5-[(2-Methoxybenzyl)-methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
27		353,1	5-[(3-Fluorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

28		365,2	5-[(4-Methoxybenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
29		349,2	5-[Methyl-(2-methylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
30		403,1	5-[(2,4-Diclobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
31		403,1	5-[(3,4-Diclobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
32		343,2	5-(3,4-Diflophenylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
33		376,1	5-[Methyl(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
34		435,5	5-(((3-(Hydroxymethyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)(methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
35		503,3	5-{[(3-(Hydroxymethyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]methylamino}-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

36		487,3	5-{Methyl[3-methyl-5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methylamino}-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
37		473,4	5-{Methyl[5-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methylamino}-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
38		368,1	Xyclopropyl[4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl]metanon
39		403,2	5-(Benzylmethylamino)-2-(5-triflomethylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
40		369,1	5-(Benzylmethylamino)-2-(5-clopyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
41		403,2	5-(Benzylmethylamino)-2-(6-(triflomethyl)pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
42		349,2	5-(Benzylmethylamino)-2-(6-methylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
43		353,2	5-(Benzylmethylamino)-2-(3-flopyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
44		360,2	6-(5-(Benzylmethylamino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)nicotinonitril

45		417,2	5-(Benzylmethylamino)-2-(6-methyl-4-trifluoromethylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
46		321,2	5-(벤질아미노)-2-(피리딘-2-일)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
47		322,2	2-(Pyridin-2-yl)-5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
48		336,2	5-[Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
49		404,2	5-[Methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-2-(5-trifluoromethylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
50		370,1	2-(5-Chloropyridin-2-yl)-5-[methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
51		336,2	5-[Methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
52		413,1	2-(4-Bromophenyl)-5-[methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
53		391,2	5-(Benzylmethylamino)-2-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

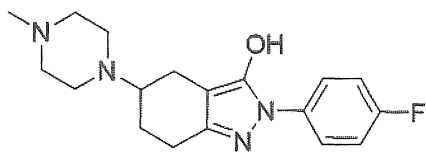
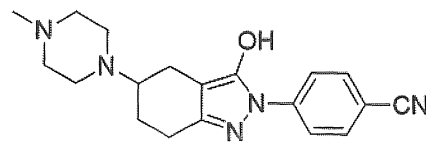
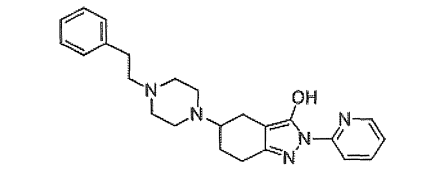
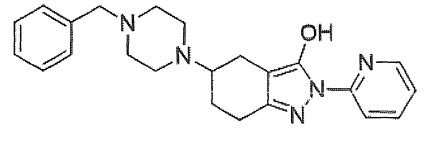
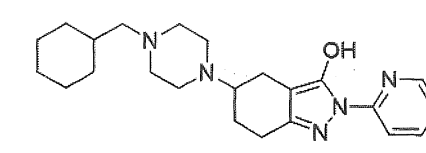
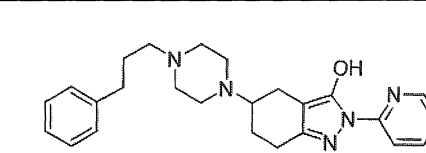
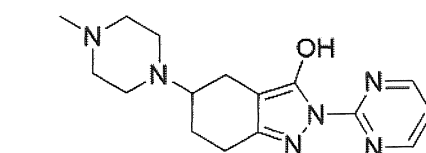
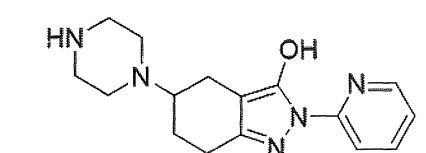
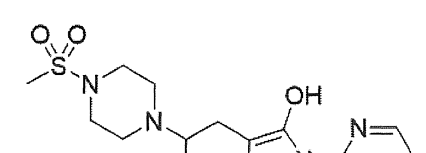
54		350,2	2-(6-Aminopyridin-2-yl)-5-(benzylmethylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
55		307,2	5-Phenylamino-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
56		335,2	5-[(2,5-Dimethylphenyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
57		352,1	5-[(4-Nitrophenyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
58		337,2	5-[(4-Methoxyphenyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
59		307,2	5-(Phenylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
60		358,2	2-(Pyridin-2-yl)-5-(quinolin-3-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
61		385,2	5-[Methyl(naphtalen-2-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
62		386,2	5-[(Isoquinolin-3-ylmethyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
63		386,2	5-[Methyl(quinolin-6-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

64		372,2	5-[(Isoquinolin-3-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
65		335,2	5-[Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino]-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
66		350,2	5-[Etyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
67		364,2	5-[(3-Dimethylaminobenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
68		364,2	5-[(4-Dimethylaminobenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-ol
69		378,2	5-[(3-Dimethylaminobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
70		378,3	5-[(4-Dimethylamino)benzylmethylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
71		378,3	5-[(2-Dimethylamino)benzylmethylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
72		334,2	5-(Benzylmethylamino)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

73		378,2	axit 4-[(5-Benzylmethylamino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl]benzoic
74		412,1	5-(Benzylmethylamino)-2-(4-bromophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
75		368,2	5-(Benzylmethylamino)-2-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
76		364,2	5-(Benzylmethylamino)-2-(2-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
77		411,2	2-(2-Chlorophenyl)-5-[(3-dimethylaminobenzyl)methylamino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
78		379,2	axit 4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methylamino)methyl)benzoic
79		378,2	4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methylamino)methyl)benzamidit
80		392,2	4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methylamino)methyl)-N-methylbenzamidit
81		406,2	4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methylamino)methyl)-N,N-dimethylbenzamidit

82		382,3	5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
83		348,2	2-(6-Chloropyridin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
84		396,3	2-(6-Methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
85		370,2	5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
86		332,3	2-(3-Fluoropyridin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
87		391,3	2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
88		351,3	5-((4-Methoxybenzyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
89		366,2	1-(4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on
90		441,4	2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(quinolin-6-ylmethyl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
91		328,4	5-(4-Etylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

92		307,3	5-(Phenylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
93		335,3	5-(Penethylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
94		347,3	2-(4-Chlophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
95		381,2	5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
96		285,4	2-(Pyridin-2-yl)-5-(pyrrolidin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
97		354,3	1-(4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on
98		411,3	(E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on
99		356,2	(E)-4-(dimethylamino)-N-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-N-methylbut-2-enamit
100		342,4	5-(4-Propylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
101		391,2	2-(4-Bromophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

102		331,4	2-(4-Flophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
103		338,2	4-(3-Hydroxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)benzonitril
104		404,3	5-(4-Penethylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
105		390,3	5-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
106		396,3	5-(4-(Xyclohexylmethyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
107		418,3	5-(4-(3-Phenylpropyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
108		315,3	5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
109		300,2	5-(Piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
110		378,2	5-(4-(Methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

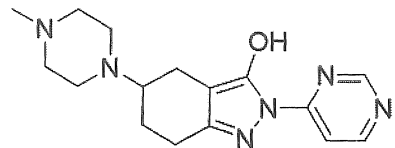
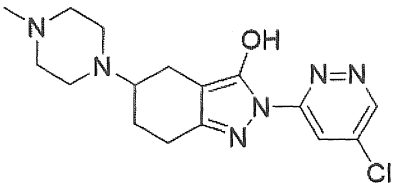
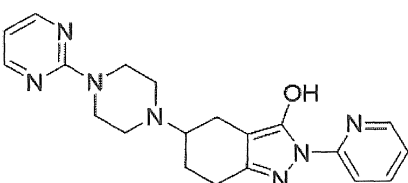
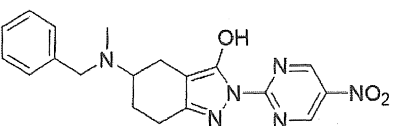
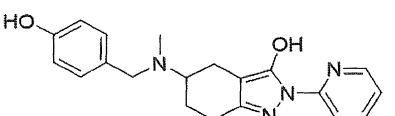
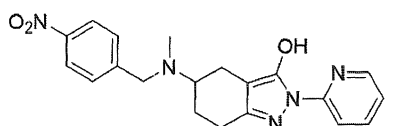
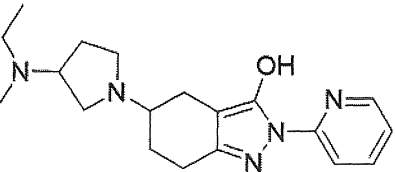
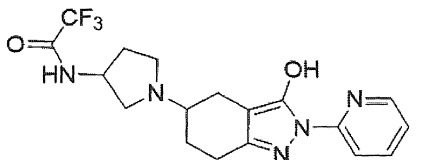
111		440,2	5-(4-(Phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
112		454,2	2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-tosylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
113		419,2	4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-N-phenylpiperazin-1-carboxamid
114		434,2	Benzyl 4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat
115		316,2	2-(1-Metyl-1H-pyrrol-2-yl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
116		320,2	5-(4-Metylpiperazin-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
117		304,2	5-(4-Metylpiperazin-1-yl)-2-(oxazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
118		317,2	2-(1-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
119		317,2	2-(1-Metyl-1H-imidazol-5-yl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

120		303,2	2-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
121		336,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
122		337,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
123		338,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
124		338,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
125		325,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(oxazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
126		390,3	2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(p-tolyl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
127		392,2	5-(4-(4-Hydroxyphenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
128		412,2	5-(4-(3,4-Difluorophenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

129		406,3	5-(4-(4-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
130		418,3	1-(4-(4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)phenyl)etan-1-on
131		454,2	5-(4-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
132		468,2	5-(4-(4-Phenoxyphenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
133		397,3	5-(4-(Piperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
134		411,3	5-(4-((1-Methylpiperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
135		487,4	5-(4-((1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
136		439,3	1-(4-((4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-on
137		335,1	N-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)benzamid

138		349,2	N-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-2-phenylacetamid
139		350,2	1-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-3-phenylure
140		364,2	1-Benzyl-3-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)ure
141		371,1	N-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)benzensulfonamid
142		385,1	N-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-4-methyl benzensulfonamid
143		365,2	Benzyl (3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)carbamate
144		418,2	2-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
145		349,2	N-benzyl-3-methoxy-N-methyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-amin
146		389,2	N-benzyl-3-(cyclopropylmethoxy)-N-methyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-amin

147		403,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl cyclopropanecarboxylat
148		389,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl acrylat
149		439,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl benzoat
150		380,2	axit 2-(5-(Benzyl(methyl)amino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)pyrimidin-5-carboxylic
151		393,2	Metyl 2-(5-(benzyl(methyl)amino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)nicotinat
152		392,2	N-(6-(5-(benzyl(methyl)amino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit
153		397,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol

154		315,2	5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
155		349,2	2-(5-Chlopyridazin-3-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
156		378,2	2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
157		381,2	5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(5-nitropyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
158		351,2	5-((4-Hydroxybenzyl)(methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
159		380,2	5-(Methyl(4-nitrobenzyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol
160		342,2	5-(3-(Etyl(methyl)amino)pyrrolidin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
161		396,2	2,2,2-Triflo-N-(1-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)pyrrolidin-3-yl)axetamit

Ví dụ 1: Phân tích sự thay đổi về sản sinh ROS được cảm ứng bởi xử lý PMA, trong các tế bào HL-60 được biệt hóa thành bạch cầu trung tính bằng xử lý DMSO

Để xác nhận tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp đối với sản sinh ROS từ nguyên bào sợi và tế bào nền cụ thể, sản sinh ROS được cảm ứng bởi kích thích của PMA (phorbol 12-myristat 13-acetat), TGF- β 1, palmitat hoặc glucoza nồng độ cao, hoặc dạng tương tự, trong các tế bào HL-60 được biệt hóa thành bạch cầu trung tính bằng xử lý DMSO, tế bào NHLF (nguyên bào sợi phổi người bình thường, Lonza), tế bào LX-2 (tế bào hình sao của gan người, Sigma), tế bào ARPE19 (tế bào biểu mô sắc tố võng mạc người, ATCC), và tế bào KEL-FIB (Nguyên bào sợi sẹo lồi, ATCC), và trong điều kiện này, tác dụng ức chế sản sinh ROS của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp được quan sát.

Tế bào HL-60 (tế bào bệnh bạch cầu người, ATCC) được tạo huyền phù trong môi trường chứa 1,25% DMSO (RPMI+10% FBS) và được nuôi cấy trong điều kiện 5% CO₂, 37°C trong 6 ngày, do đó cảm ứng biệt hóa thành bạch cầu trung tính. Các tế bào HL-60 được biệt hóa thành bạch cầu trung tính được chia phần mẫu ở nồng độ 2×10^4 tế bào/giếng trên đĩa 96 giếng, và các hợp chất của các ví dụ tổng hợp được xử lý vào các tế bào ở nồng độ 0,5 mM trong 30 phút. Sau đó, đối với mỗi giếng bao gồm các tế bào và thuốc, PMA 200nM được xử lý để cảm ứng sản sinh ROS, và mức sản sinh ROS được đo bằng cách quan sát mức phát quang của mỗi giếng sử dụng L-012 100 μ M.

Các tế bào NHLF (nguyên bào sợi phổi người bình thường, Lonza), LX-2 (tế bào hình sao của gan người, Sigma), ARPE19 (tế bào biểu mô sắc tố võng mạc người, ATCC), KEL-FIB (nguyên bào sợi sẹo lồi, ATCC) được tạo huyền phù trong môi trường nuôi cấy chứa 10% FBS và được chia thành các phần mẫu trên đĩa 96 giếng và sau đó được nuôi cấy trong điều kiện 5% CO₂, 37°C trong 24 giờ. Sau khi xử lý sơ bộ các hợp chất của các ví dụ tổng hợp ở nồng độ 10, 20, 30, 40, 60 và 80 μ M trong 30 phút đến 1 giờ, kích thích ROS được xử lý cho mỗi giếng chứa các tế bào và thuốc. Sau khi nuôi cấy thêm trong 48 giờ, mức sản sinh ROS được xác nhận sử dụng L-012 hoặc DCF-DA.

Theo kết quả thử nghiệm, các hợp chất của các hợp chất tổng hợp ức chế sản sinh ROS bởi kích thích ROS trong tất cả các tế bào NHLF, LX-2, ARPE19, KEL-FIB. Cụ thể, kết quả của bảng 2 thể hiện kết quả rằng sản sinh ROS được cảm ứng bởi PMA được ức chế, khi các hợp chất của các ví dụ tổng hợp được xử lý bằng 0,5 μ M trong tế bào HL-60 được cảm ứng thành bạch cầu trung tính. FIG. 1 thể hiện kết quả rằng sản

sinh ROS được cảm ứng bởi PMA được ức chế toàn bộ, khi hợp chất 1 và hợp chất 17 của các ví dụ tổng hợp được xử lý vào các tế bào LX-2 và NHLF.

Do đó, xác nhận được rằng sản sinh ROS được ức chế hữu hiệu, khi các hợp chất của các ví dụ tổng hợp được xử lý vào tế bào HL-60 đã biệt hóa hoặc các nguyên bào sợi khác nhau hoặc tế bào nền đặc hiệu trong đó sản sinh ROS được cảm ứng.

Bảng 2: Tác dụng ức chế sản sinh ROS trong tế bào HL-60 đã biệt hóa

Số thứ tự hợp chất ví dụ tổng hợp	Ức chế ROS
1	****
2	****
3	****
4	****
5	****
6	****
7	****
8	*
9	***
10	**
11	*
12	****
13	****
14	***
15	****
16	****
17	****
18	****
19	****
20	**
21	**
22	*
23	***
24	**
25	**
26	*
27	**
28	***
29	**
32	***
33	***

34	**
37	**
38	****
62	****
63	****
70	**
71	***
82	***
83	****
84	***
85	***
86	**
87	***
88	***
89	****
90	****
91	***
92	**
93	**
94	****
95	***
96	***
97	***
98	***
99	***
100	***
102	****
103	****
104	***
105	****
106	****
107	****
108	****
126	****
129	****
130	****
131	****

<* : <30 %, ** : 30< <50%, *** : 50< <70%, **** : >70%>

Ví dụ 2: Phân tích sự thay đổi về mức biểu hiện α SMA được cảm ứng bởi TGF- β 1

Đã có thông báo rằng nguyên bào sợi liên quan đến ung thư (CAF) được tạo ra

hoặc sự xơ hóa các mô là phát sinh, khi nguyên bào sợi được biệt hóa thành nguyên bào sợi cơ.

Để xác nhận liệu các hợp chất của các ví dụ tổng hợp theo sáng chế có tác động đến sự biệt hóa của nguyên bào sợi thành nguyên bào sợi cơ hay không, tác dụng ức chế của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp đến sự gia tăng biểu hiện α SMA (dấu ấn sinh học để xác nhận sự biệt hóa thành nguyên bào sợi cơ) được cảm ứng bởi TGF- β 1 đối với các tế bào HFF-1 (nguyên bào sợi bao quy đầu người, ATCC), NHLF (nguyên bào sợi phổi người bình thường, Lonza), LX-2 (tế bào hình sao của gan người, Sigma), ARPE19 (tế bào biểu mô sắc tố võng mạc người, ATCC), và KEL-FIB (Nguyên bào sợi sẹo lồi, ATCC) được quan sát.

Mỗi tế bào được tạo huyền phù trong môi trường DMEM chứa 10% FBS và được chia thành các phần mẫu ở nồng độ 1×10^4 đến $1,5 \times 10^5$ tế bào/giếng trong buồng phiên kính 4 giếng (Nunc) và các hợp chất của các ví dụ tổng hợp và TGF- β 1 (cả TGF β 1 và TGF- β đều có cùng nghĩa) được xử lý để chuẩn bị tế bào được sử dụng để xác nhận mức biểu hiện α SMA. Việc xác nhận biểu hiện α SMA trong tế bào đã chuẩn bị được thực hiện bằng hóa miễn dịch tế bào như sau. Đối với các tế bào, cố định bằng paraformaldehyt 4% trong 10 phút và tạo tính thấm sử dụng Triton x-100 0,1% được thực hiện, và sau đó các quá trình bao gồm xử lý kháng thể sơ cấp (Ab kháng α SMA, 1:200, ở 4°C trong 16 giờ) và kháng thể thứ cấp (Ab liên hợp bằng Alexa-594, 1:800, ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ) kháng α SMA được tiến triển theo trình tự, và sau đó mức biểu hiện α SMA được quan sát sử dụng kính hiển vi huỳnh quang.

FIG. 3 thể hiện hiệu quả xử lý các hợp chất khác nhau của các ví dụ tổng hợp ở 10, 20 và 40 μ M, sau khi cảm ứng biểu hiện α SMA bằng cách xử lý bằng TGF- β 1 (10 ng/ml) trong tế bào HFF. Hợp chất 1, hợp chất 23, hợp chất 12, hợp chất 5, hợp chất 14 và hợp chất 33 của các ví dụ tổng hợp có tác dụng ức chế biểu hiện α SMA là 35%~70% toàn bộ, mặc dù có khác biệt về mức độ.

Ngoài ra, cũng trong các tế bào LX-2, NHLF, ARPE19, KEL-FIB, xác nhận được rằng sự gia tăng biểu hiện α SMA được cảm ứng bởi TGF- β 1 (10 ng/ml) được ức chế đáng kể bằng cách xử lý bằng 10 μ M hợp chất ví dụ tổng hợp 1, như có thể xác nhận được trên FIG. 4.

Ví dụ 3: Phân tích sự thay đổi về mức co rút gel được cảm ứng bởi TGF- β 1

Để xác nhận tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp đến sự biệt hóa của nguyên bào sợi thành nguyên bào sợi cơ, tác dụng ức chế của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp đến hiện tượng co rút gel được cảm ứng bởi tương tác của nguyên bào sợi bao quy đầu người (HFF-1, ATCC) và collagen được quan sát.

Dung dịch hỗn hợp gồm tế bào HFF-1 và collagen (collagen typ I ở bò) điều chế ở nồng độ 3×10^6 tế bào/ml được chia phần mẫu vào đĩa 24 giếng, tương ứng, và sau đó được nuôi cấy trong điều kiện 5% CO_2 , 37°C trong 1 giờ để cảm ứng polyme hóa gel. Sau đó, sau khi tạo huyền phù gel gắn trên đĩa từ đĩa sử dụng thìa, môi trường bao gồm TGF- β 1 và các hợp chất ví dụ tổng hợp được thêm vào mỗi giếng. Sau khi nuôi cấy trong 72 giờ, các hợp chất ví dụ tổng hợp được xử lý bằng 10, 20, 30, 40, 60 và 80 μM để đo kích thước gel, và do đó, mức độ co rút của gel bởi xử lý thuốc được xác nhận.

Theo kết quả thử nghiệm, như có thể xác nhận được trên FIG. 7, quan sát thấy rằng sự co rút của gel được cảm ứng bởi TGF- β 1 (10 ng/ml) được ức chế hữu hiệu bằng cách xử lý bằng hợp chất 1, hợp chất 5, hợp chất 12, hợp chất 13, hợp chất 14, hợp chất 16, hợp chất 23, hợp chất 33, hợp chất 38, hợp chất 63 và hợp chất 62 của các ví dụ tổng hợp.

Ví dụ 4: Phân tích sự thay đổi về sản sinh ROS trên tế bào thần kinh gây tiết dopamin

Để xác nhận tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp đến sự sản sinh ROS từ tế bào thần kinh gây tiết dopamin, sự sản sinh ROS được cảm ứng bởi kích thích sợi tạo hình trước alpha-synuclein (PFF) đối với tế bào N27 (tế bào thần kinh gây tiết dopamin ở chuột cống, Sigma) và trong điều kiện này, tác dụng ức chế sản sinh ROS của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp được quan sát.

Tế bào N27 được nuôi cấy trong môi trường RPMI chứa 10% FBS, 1 μM angiotensin II, và các tế bào đã chuẩn bị được chia phần mẫu ở nồng độ 4×10^3 tế bào/giếng trên đĩa 6 giếng. Yếu tố kích thích sản sinh ROS, PFF (sợi tạo hình trước) và các hợp chất của các ví dụ tổng hợp được xử lý vào các tế bào. Sau khi xử lý các hợp chất của các ví dụ tổng hợp trong 24 giờ, mức huỳnh quang của mỗi giếng được đo sử dụng thuốc thử CellROX-Deep Red, do đó xác nhận được mức độ sản sinh ROS.

Theo kết quả thử nghiệm, như có thể xác nhận được trên FIG. 2, xác nhận được rằng sự sản sinh ROS được cảm ứng bởi PFF được ức chế hữu hiệu bằng cách xử lý

bằng 0,001 μM hợp chất ví dụ tổng hợp 12, hợp chất 16, hợp chất 32 và hợp chất 82.

Ví dụ 5: Phân tích sự thay đổi về mức biểu hiện IL-1 β được cảm ứng bởi LPS

Để xác nhận tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp theo sáng chế đối với phản ứng viêm trong nguyên bào sợi được tạo ra từ người, liệu IL-1 β gia tăng bởi xử lý LPS có ức chế sự biểu hiện bởi các hợp chất của các ví dụ tổng hợp trong nguyên bào sợi được tạo ra từ các mô khác nhau được quan sát.

Sau khi cấy 2×10^5 tế bào trong đĩa 6 giếng và sau đó nuôi cấy trong 24 giờ, chúng được nuôi cấy tiếp trong dung dịch nuôi cấy không chứa huyết thanh trong 16 giờ và sau đó hợp chất của ví dụ tổng hợp 1 được xử lý sơ bộ trong 20 phút theo mỗi điều kiện và phản ứng viêm được cảm ứng bằng LPS (1 $\mu\text{g/ml}$) trong 6 giờ. Mức biểu hiện của IL-1 β được xác nhận sử dụng RT-PCR. ARN tổng số được tách ra từ các tế bào sử dụng kit mini RNeasy (Qiagen), và đối với 2 μg ARN đã tách, cADN được tổng hợp sử dụng kit tổng hợp cADN sợi thứ nhất PrimeScriptTM II (TaKaRa) và sau đó PCR được thực hiện bằng AccuPower[®] PCR PreMix (Bioneer) để khuếch đại gen. Trình tự nucleotit đối với các đoạn mỗi đích là như sau. IL-1 β (đoạn mỗi xuôi: 5'-CCACAGACCTTCCAGGAGAATG-3'(SEQ ID NO: 1), đoạn mỗi ngược: 5'-GTGCAGTTCAGTGATCGTACAGG-3'(SEQ ID NO: 2)); GAPDH (đoạn mỗi xuôi: 5'-GTGGCTGGCTCAGAAAAAGG-3'(SEQ ID NO: 3), đoạn mỗi ngược: 5'-GGTGGTCCAGGGGTCTTACT-3'(SEQ ID NO: 4)); β -actin (đoạn mỗi xuôi: 5'-CACCATTGGCAATGAGCGGTTC-3'(SEQ ID NO: 5), đoạn mỗi ngược: 5'-AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT-3'(SEQ ID NO: 6)). Sản phẩm PCR được xác nhận bằng điện di trong gel agarosa 1,5%.

Theo kết quả thử nghiệm, như có thể xác nhận được trên FIG. 8, quan sát thấy rằng IL-1 β được cảm ứng bởi LPS được ức chế hữu hiệu theo cách phụ thuộc nồng độ bằng cách xử lý bằng 10 μM hợp chất của ví dụ tổng hợp 1.

Ví dụ 6: Phân tích sự thay đổi về mức biểu hiện IL-6 và IL8 trong nguyên bào sợi liên quan đến ung thư

Để xác nhận tác dụng của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp theo sáng chế đối với phản ứng viêm trong nguyên bào sợi liên quan đến ung thư, liệu sự biểu hiện của IL6 và IL8 được ức chế bởi các hợp chất của các ví dụ tổng hợp trong nguyên bào sợi liên quan đến ung thư tụy (P.CAF) được quan sát.

Sau khi cấy $1,5 \times 10^5$ tế bào trong đĩa 6 giếng và sau đó nuôi cấy trong môi trường đầy đủ P.CAF trong 48 giờ, các hợp chất của các ví dụ tổng hợp được xử lý bằng 10, 20, 30, 40, 60 và 80 μM trong 48 giờ theo mỗi điều kiện, và sau đó sự biểu hiện của IL-6 và IL-8 được xác nhận bằng cách thực hiện ELISA với kit Quantkine ELISA (R&D systems) như sau.

100 μl dung dịch nuôi cấy trong đó các hợp chất của các ví dụ tổng hợp được xử lý trong 48 giờ được thêm vào băng đĩa đa giếng cho phân tích bao gồm 100 μl chất pha loãng thử nghiệm và để ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó các thành phần được lấy ra, và sau đó nó được rửa bằng 400 μl dung dịch đệm rửa 4 lần. 200 μl thể liên hợp IL-6 hoặc IL-8 của người được thêm vào và để ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó các thành phần được lấy ra, và sau đó nó được rửa bằng 400 μl dung dịch đệm rửa 4 lần. 200 μl dung dịch cơ chất được thêm vào và để ở nhiệt độ phòng trong 20 phút và để ở nhiệt độ phòng trong 20 phút và sau đó 50 μl dung dịch dừng được thêm vào, và độ hấp thụ ở bước sóng 450nm được đo trong vòng 30 phút để xác nhận mức biểu hiện của IL-6 và IL-8.

Theo kết quả thử nghiệm, như có thể xác nhận được trên các FIG. 5 và 6, quan sát thấy rằng IL-6 và IL-8 biểu hiện trong P.CAF được ức chế hữu hiệu bằng cách xử lý bằng hợp chất 1, hợp chất 5, hợp chất 12 đến hợp chất 16, hợp chất 23, hợp chất 33, hợp chất 38, hợp chất 63 và hợp chất 62 của các ví dụ tổng hợp.

Ví dụ 7: Xác nhận tác dụng điều trị tổn thương não

Để thử nghiệm tác dụng ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn não của các hợp chất của các ví dụ tổng hợp, nó được đánh giá sử dụng mô hình chuột nhắt bị bệnh Parkinson được tiêm sợi tạo hình trước alpha-synuclein (PFF).

Chuột nhắt C57Bl/6 được sử dụng, và tất cả các chuột nhắt đều được duy trì trong điều kiện chuẩn. Thí nghiệm được thực hiện bằng cách chia các động vật thí nghiệm thành nhóm đối chứng bình thường trong đó nước cất được dùng qua đường miệng (đối chứng âm tính), nhóm cảm ứng bệnh Parkinson tiêm Sợi tạo hình trước alpha-synuclein (PFF) (đối chứng chất dẫn thuốc), và nhóm thử nghiệm trong đó hợp chất của ví dụ tổng hợp 16 với liều 25 mg/kg được dùng qua đường miệng cho nhóm cảm ứng Parkinson tiêm sợi tạo hình trước alpha-synuclein (PFF) hằng ngày (ví dụ tổng hợp) với 8 động vật trong mỗi nhóm. Đối với nhóm đối chứng bình thường, dung

dịch nước muối sinh lý được dùng, và hợp chất ví dụ tổng hợp được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày trong 7 tuần, và sau đó thí nghiệm thay đổi hành vi và thí nghiệm mô bệnh học được thực hiện.

Thay đổi hành vi được phân tích bằng trục quay (rota rod), thử nghiệm leo cột và kẹp chi sau, và giá trị trung bình của 3 thí nghiệm trên mỗi động vật được đo.

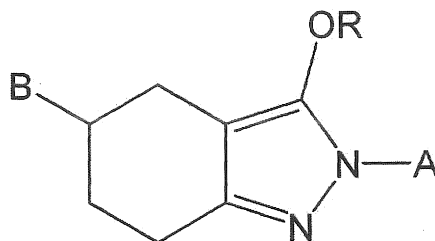
Sau khi kết thúc thử nghiệm, các con vật được gây mê, và mô não được chiết đối với từng cá thể, và mô được cố định trong dung dịch formalin đậm trung tính 4% (10 % formalin đậm trung tính). Sau khi mô đã cố định được cắt đến độ dày nhất định, nó được gắn vào parafin bằng quy trình xử lý mô chung để chuẩn bị các lát cắt mô 4~5 μm . Sau đó, để xác nhận liệu chỉ số bệnh lý Parkinson được cải thiện theo mức kết tụ protein trong thể vân, nó trước hết được đánh dấu Serin-129 phosphoryl hóa alpha-synuclein, và sau đó phép nhuộm Thioflavin-T được thực hiện để ghi nhận các đánh giá mô bệnh học.

Theo kết quả thử nghiệm, theo kết quả phân tích thay đổi hành vi như thời gian trèo xuống, trục quay (rota rod), thử nghiệm leo cột và kẹp chi sau, và dạng tương tự trong nhóm dùng hợp chất của ví dụ tổng hợp 16, quan sát thấy rằng các triệu chứng hành vi giống Parkinson được cải thiện đến 50% hoặc nhiều hơn, và kết tụ và tích lũy a-synuclein, chỉ báo bệnh lý quan trọng của bệnh Parkinson, được cải thiện đến 50% hoặc nhiều hơn.

Tóm lại, xác nhận được rằng các hợp chất của các ví dụ tổng hợp theo sáng chế cải thiện hữu hiệu bệnh Parkinson.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức hóa học I sau, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome của nó, hoặc muối được dụng của nó:



trong công thức này,

A là heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế; và

sau đó, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh hoặc C₅-C₂₀ aryl có thể không được thế, hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phân tử thế gồm nhóm xyano, halo, C₁-C₆haloalkyl, nitro, -C(=O)R₁, -C(=O)OR₁, -NH-C(=O)R₁, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế, và sau đó, R₁ có thể là hydro, hydro nặng, C₁-C₁₀ alkyl; và

hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau tạo thành vòng hydrocacbon thơm không được thế, trong đó vòng hydrocacbon thơm có thể tạo thành vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C₅-C₁₀ aryl bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; và

R là hydro, hydro nặng, xyano, halo, nitro, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế, hoặc -C(=O)R₂, và sau đó, R₂ là C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, hoặc C₆-C₁₀ aryl; và

B là -NKM hoặc heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế; và

K là hydro, hydro nặng, xyano, halo, nitro, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ alkoxy không được thế, -C(=O)R', -C(=O)OR', -SO₂-R'', C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc heteroaryl có 5 đến 20 cạnh C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế;

M là xyano, halo, nitro, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ alkoxy không được thế, -C(=O)R', -C(=O)OR', -SO₂-R'', C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc heteroaryl có 5 đến 20 cạnh C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế;

trong đó C₁-C₁₀ alkyl không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro nặng, halo, hydroxy, xyano, nitro, carboxyl, amino được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ haloalkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ hydroxyalkyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl, C₅-C₂₀ arylsulfonyl, C₅-C₂₀ aryloxy, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế; và

C₃-C₈ xycloalkyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro nặng, halogen, xyano, nitro, carboxyl, amino được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế hoặc heteroaryl có 5 đến 20 cạnh, C₁-C₁₀ alkoxy và C₁-C₁₀ haloalkyl; và

heteroaryl có 5 đến 20 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh, hoặc C₅-C₂₀ aryl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro nặng, halo, xyano, nitro, -C(=O)R', -C(=O)OR', -NH-C(=O)R'', amino được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ alkoxy không được thế, C₁-C₁₀ haloalkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ hydroxyalkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ arylsulfonyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈

xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế, C₁-C₁₀ alkyl C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, và

sau đó, mỗi R' và R'' độc lập là hydro, hydro nặng, amino được thế hoặc không được thế, C₁-C₆ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₆ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₆ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₆-C₁₀ aryl được thế hoặc không được thế hoặc C₆-C₁₀ aryl C₁-C₆ alkyl được thế hoặc không được thế, và sau đó, C₂-C₆ alkenyl hoặc C₂-C₆ alkynyl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại mono C₁-C₆ alkylamin hoặc di C₁-C₆ alkylamin; và

nhóm amino được thế được thế bằng 1 loại hoặc 2 loại nhóm C₁-C₁₀ alkyl, C₆-C₁₀ aryl hoặc C₆-C₁₀ aryl C₁-C₆ alkyl; và

nguyên tử khác loại của vòng heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl là một hoặc nhiều loại được chọn từ N, S và O.

2. Hợp chất, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome, hoặc dạng được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó A là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc C₆-C₁₀ aryl không được thế, hoặc được thế, và sau đó, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc C₆-C₁₀ aryl này có thể được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, C₁-C₆ haloalkyl, nitro, -C(=O)R₁, -C(=O)OR₁, -NH-C(=O)R₁, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆xycloalkyl, amino, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, và heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, và sau đó R₁ là hydro, hydro nặng hoặc C₁-C₆ alkyl; và

hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau để tạo thành vòng hydrocacbon thơm không được thế, trong đó vòng hydrocacbon thơm có thể tạo thành vòng heteroaryl có 5 đến 7 cạnh hoặc vòng C₆-C₉ aryl bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

3. Hợp chất, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome, hoặc dạng được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó R là hydro, hydro nặng, xyano, halo, nitro, C₁-C₆ alkyl không được thế hoặc được thế C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -C(=O)R₂, và sau đó, R₂ là C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, hoặc C₆-C₁₀ aryl.

4. Hợp chất, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome, hoặc dạng được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó B là -NKM hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh, và sau đó, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại hydro nặng, halo, xyano, nitro, -NR₃R₄, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₆-C₁₀ aryl, -C(=O)R₅, -SO₂-R₆, và

sau đó, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc C₆-C₁₀ aryl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₆-C₁₀ aryloxy, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 12 cạnh không được thế hoặc được thế C₁-C₆ alkyl, C₆-C₁₀ aryl C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkylcarbonyl, và

mỗi R₃ và R₄ độc lập là hydro, hydro nặng, -C(=O)-R_a, C₁-C₆ alkyl hoặc C₆-C₁₀ aryl, và C₁-C₆ alkyl hoặc C₆-C₁₀ aryl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc C₆-C₁₀ aryloxy, và sau đó R_a là hydro, hydro nặng, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ haloalkyl; và

R₅ là -OR_b, -NR_cR_d, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, và sau đó, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl hoặc C₂-C₆ alkynyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại mono C₁-C₆ alkylamin hoặc di C₁-C₆ alkylamin, và sau đó mỗi R_b, R_c và R_d độc lập là hydro, hydro nặng, C₆-C₁₀ aryl hoặc C₆-C₁₀ aryl C₁-C₆ alkyl, và

R₆ là C₁-C₆ alkyl, C₆-C₁₀ aryl không được thế hoặc được thế 1, 2, 3 hoặc 4 loại C₁-C₆ alkyl, và

K là hydro, hydro nặng, xyano, halo, nitro, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, -C(=O)R', -C(=O)OR', -SO₂-R'', C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, C₆-C₁₀ aryl C₁-C₆ alkyl-, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh C₁-C₆ alkyl, và sau đó C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₆-C₁₀ aryl, C₃-C₈ xycloalkyl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có thể được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại xyano, halo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl,

C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₆-C₁₀ arylsulfonyl, -C(=O)R₉, heterocyclyl có 5 đến 12 cạnh, hydroxy, nitro, hoặc C₆-C₁₀ aryl, và sau đó, heterocyclyl có 5 đến 12 cạnh hoặc C₆-C₁₀ aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng C₁-C₆ alkyl,

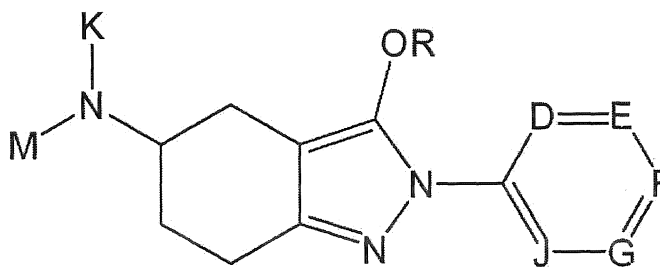
M là xyano, halo, nitro, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, -C(=O)R', -C(=O)OR', -SO₂-R'', C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, C₆-C₁₀ aryl C₁-C₆ alkyl-, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh C₁-C₆ alkyl, và sau đó C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₆-C₁₀ aryl, C₃-C₈ xycloalkyl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh có thể được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại xyano, halo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₆-C₁₀ arylsulfonyl, -C(=O)R₉, heterocyclyl có 5 đến 12 cạnh, hydroxy, nitro, hoặc C₆-C₁₀ aryl, và sau đó, heterocyclyl có 5 đến 12 cạnh hoặc C₆-C₁₀ aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng C₁-C₆ alkyl, và

R₉ là -OR_e, -NR_eR_f, C₂-C₆ alkenyl không được thế hoặc được thế 1, 2, 3 hoặc 4 loại -NR_eR_f, hoặc C₆-C₁₀ aryl, và sau đó, mỗi R_e và R_f độc lập là hydro, hydro nặng, C₁-C₆ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, hoặc C₁-C₆ alkyl.

5. Hợp chất, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome, hoặc dạng được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó hợp chất có công thức hóa học I là hợp chất có công thức hóa học I-1 sau:

Công thức hóa học I-1



trong công thức này,

định nghĩa về K, M và R là giống như công thức hóa học I; và

D là CR₁₀, N, O hoặc S, hoặc E là CR₁₁, N, O hoặc S, hoặc F là CR₁₂, N, O hoặc S, hoặc G là CR₁₃, N, O hoặc S, hoặc J là CR₁₄, N, O hoặc S, nhưng N, O và S là một

hoặc nhiều; và

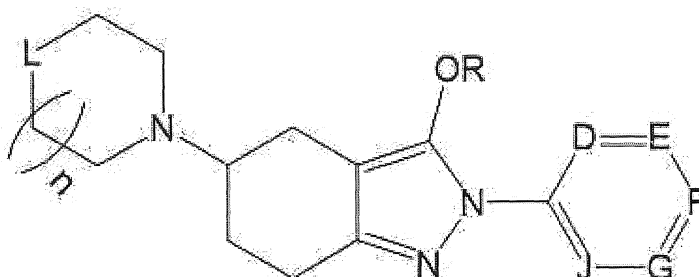
mỗi R_{10} đến R_{14} là giống hoặc khác nhau, và có thể độc lập được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phần tử thế gồm xyano, halo, C_1 - C_6 haloalkyl, nitro, $-C(=O)R_1$, $-C(=O)OR_1$, $-NH-C(=O)R_1$, C_1 - C_{10} alkoxy, C_1 - C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_8 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, C_5 - C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế, và sau đó R_1 có thể là hydro, hydro nặng, C_1 - C_{10} alkyl; và

hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau để tạo thành vòng hydrocacbon thơm không được thế, trong đó vòng hydrocacbon thơm có thể tạo thành vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C_6 - C_{10} aryl bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

6. Hợp chất, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome, hoặc dạng dược dụng của nó theo điểm 1,

trong đó hợp chất có công thức hóa học I là hợp chất có công thức hóa học I-2 sau:

Công thức hóa học I-2



trong công thức này,

định nghĩa về R là giống như công thức hóa học I; và

D là CR_{10} , N, O hoặc S, hoặc E là CR_{11} , N, O hoặc S, hoặc F là CR_{12} , N, O hoặc S, hoặc G là CR_{13} , N, O hoặc S, hoặc J là CR_{14} , N, O hoặc S, nhưng N, O và S là một hoặc nhiều; và

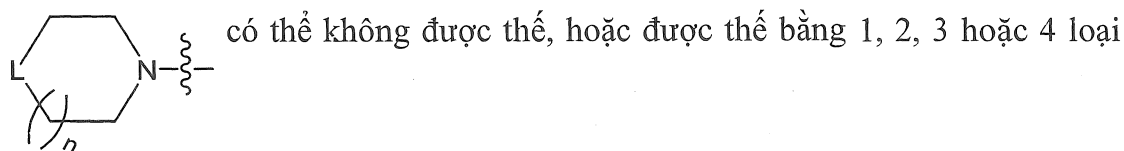
mỗi R_{10} đến R_{14} là giống hoặc khác nhau, và có thể độc lập được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phần tử thế gồm xyano, halo, C_1 - C_6 haloalkyl, nitro, $-C(=O)R_1$, -

$C(=O)OR_1$, $-NH-C(=O)R_1$, C_1-C_{10} alkoxy, C_1-C_{10} alkyl được thể hoặc không được thể, C_3-C_8 xycloalkyl được thể hoặc không được thể, amino được thể hoặc không được thể, C_5-C_{20} aryl được thể hoặc không được thể, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được thể hoặc không được thể và heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh được thể hoặc không được thể, và sau đó R_1 có thể là hydro, hydro nặng, C_1-C_{10} alkyl; và

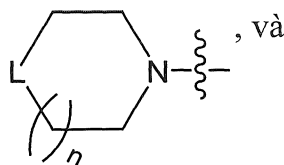
hai hoặc nhiều hơn nhóm liên kế có thể kết hợp với nhau để tạo thành vòng hydrocacbon thơm không được thể, trong đó vòng hydrocacbon thơm có thể tạo thành vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C_6-C_{10} aryl bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và

n là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2; và

L là CH_2 , NH hoặc O; và



hydro nặng, halo, xyano, nitro, $-NR_3R_4$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_6-C_{10} aryl, $-C(=O)R_5$, $-SO_2-R_6$, và sau đó, khi phần tử thể là 2 loại hoặc nhiều hơn, hai hoặc nhiều hơn nhóm liên kế có thể kết hợp với nhau để tạo thành heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thể hoặc không được thể hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thể hoặc không được thể bằng



sau đó C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc C_6-C_{10} aryl có thể không được thể, hoặc được thể bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_6-C_{10} aryloxy, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 12 cạnh không được thể hoặc được thể C_1-C_6 alkyl, C_6-C_{10} aryl C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkylcarbonyl, và

mỗi R_3 và R_4 độc lập là hydro, hydro nặng, $-C(=O)-R_a$, C_1-C_6 alkyl hoặc C_6-C_{10} aryl, và C_1-C_6 alkyl hoặc C_6-C_{10} aryl có thể không được thể hoặc được thể bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại halo, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc C_6-C_{10} aryloxy, và sau đó R_a là hydro, hydro nặng, C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R_5 là $-OR_b$, $-NR_cR_d$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, hoặc C_3-C_8

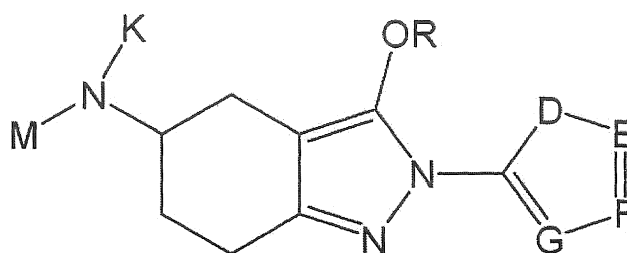
xycloalkyl, và sau đó, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl hoặc C₂-C₆ alkynyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại mono C₁-C₆ alkylamin hoặc di C₁-C₆ alkylamin, và mỗi R_b, R_c và R_d độc lập là hydro, hydro nặng, C₆-C₁₀ aryl hoặc C₆-C₁₀ aryl C₁-C₆ alkyl, và

R₆ là C₁-C₆ alkyl, C₆-C₁₀ aryl được thế hoặc không được thế 1, 2, 3 hoặc 4 loại C₁-C₆ alkyl.

7. Hợp chất, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome, hoặc dạng được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó hợp chất có công thức hóa học I là hợp chất có công thức hóa học I-3 sau:

Công thức hóa học I-3



trong công thức này,

định nghĩa về K, M và R là giống như công thức hóa học I; và

D là CR₁₀, N, O hoặc S, hoặc E là CR₁₁, N, O hoặc S, hoặc F là CR₁₂, N, O hoặc S, hoặc G là CR₁₃, N, O hoặc S, nhưng N, O và S là một hoặc nhiều; và

mỗi R₁₀ đến R₁₃ là giống hoặc khác nhau, và có thể độc lập được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phần tử thế gồm xyano, halo, C₁-C₆ haloalkyl, nitro, -C(=O)R₁, -C(=O)OR₁, -NH-C(=O)R₁, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế, và sau đó, R₁ có thể là hydro, hydro nặng, C₁-C₁₀ alkyl; và

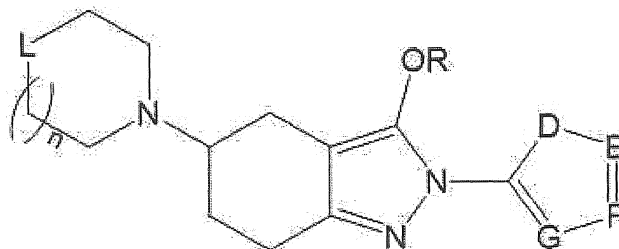
hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau để tạo thành vòng hydrocacbon thơm không được thế, trong đó vòng hydrocacbon thơm có thể tạo thành vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C₆-C₁₀ aryl bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên

từ khác loại được chọn từ N, O và S.

8. Hợp chất, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome, hoặc dạng được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó hợp chất có công thức hóa học I là hợp chất có công thức hóa học I-4 sau:

Công thức hóa học I-4



trong công thức này,

định nghĩa về R là giống như công thức hóa học I; và

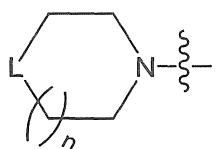
D là CR₁₀, N, O hoặc S, hoặc E là CR₁₁, N, O hoặc S, hoặc F là CR₁₂, N, O hoặc S, hoặc G là CR₁₃, N, O hoặc S, nhưng N, O và S là một hoặc nhiều; và

mỗi R₁₀ đến R₁₃ là giống hoặc khác nhau, và có thể độc lập được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại phân tử thế gồm xyano, halo, C₁-C₆ haloalkyl, nitro, -C(=O)R₁, -C(=O)OR₁, -NH-C(=O)R₁, C₁-C₁₀ alkoxy, C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₈ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, C₅-C₂₀ aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 12 cạnh được thế hoặc không được thế, và sau đó R₁ có thể là hydro, hydro nặng, C₁-C₁₀ alkyl; và

hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau để tạo thành vòng hydrocacbon thơm không được thế, trong đó vòng hydrocacbon thơm có thể tạo thành vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C₆-C₁₀ aryl bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và

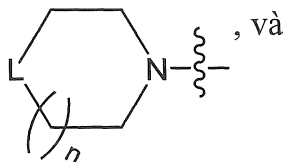
n là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2; và

L là CH₂, NH hoặc O; và



có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại

hydro nặng, halo, xyano, nitro, $-NR_3R_4$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_6-C_{10} aryl, $-C(=O)R_5$, $-SO_2-R_6$, và sau đó, khi phân tử thế là 2 loại hoặc nhiều hơn, hai hoặc nhiều hơn nhóm liền kề có thể kết hợp với nhau để tạo thành heteroaryl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 20 cạnh được thế hoặc không được thế bằng



sau đó C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc C_6-C_{10} aryl có thể không được thế, hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_6-C_{10} aryloxy, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 12 cạnh không được thế hoặc được thế C_1-C_6 alkyl, C_6-C_{10} aryl C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkylcarbonyl, và

mỗi R_3 và R_4 độc lập là hydro, hydro nặng, $-C(=O)-R_a$, C_1-C_6 alkyl hoặc C_6-C_{10} aryl, và C_1-C_6 alkyl hoặc C_6-C_{10} aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại halo, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc C_6-C_{10} aryloxy, và sau đó R_a là hydro, hydro nặng, C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R_5 là $-OR_b$, $-NR_cR_d$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, và sau đó, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl hoặc C_2-C_6 alkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 loại mono C_1-C_6 alkylamin hoặc di C_1-C_6 alkylamin, và sau đó mỗi R_b , R_c và R_d độc lập là hydro, hydro nặng, C_6-C_{10} aryl hoặc C_6-C_{10} aryl C_1-C_6 alkyl, và

R_6 là C_1-C_6 alkyl, C_6-C_{10} aryl không được thế hoặc được thế 1, 2, 3 hoặc 4 loại C_1-C_6 alkyl.

9. Hợp chất, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, solvat của nó, biến thể đồng vị của nó, tautome, hoặc dạng được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó hợp chất có công thức hóa học I được chọn từ các hợp chất 1) đến 161)

sau:

1) 5-(Benzylnmethylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 2) 5-(Benzylxyclopropylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 3) 4-{[(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)methylamino]methyl} benzonitril;
- 4) 5-[(4-Flobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 5) 5-[(2,4-Diflobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 6) 5-[(2-Clobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 7) 5-[(3-Clobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 8) 5-[Methyl-(4-triflomethylbenzyl)amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 9) 5-[Methyl-(3-methylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 10) 5-[Methyl-(3-triflomethylbenzyl)-amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 11) 5-[Methyl-(2-triflomethylbenzyl)-amino]-2-pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 12) 5-[(4-Metansulfonylbenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 13) 5-[(3-Metoxybenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 14) 5-Piperidin-1-yl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 15) 5-Morpholino-4-yl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 16) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 17) 5-(4-(2-(2-Hydroxymethoxy)ethyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 18) 5-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 19) 5-[(4-Clobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 20) 5-(Benzylethylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 21) 5-(Benzylpropylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 22) 5-(Benzylbutylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 23) 5-[Methyl(3-methylsulfonylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 24) 5-[Methyl-(4-methylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 25) 3-{[(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)methylamino]methyl}benzonitril;
- 26) 5-[(2-Methoxybenzyl)-methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 27) 5-[(3-Fluorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 28) 5-[(4-Methoxybenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 29) 5-[Methyl-(2-methylbenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 30) 5-[(2,4-Dichlorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 31) 5-[(3,4-Dichlorobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 32) 5-(3,4-Diflophenylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 33) 5-[Metyl(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 34) 5-(((3-(Hydroxymetyl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(metyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 35) 5-{[(3-(Hydroxymetyl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]metylaminio}-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 36) 5-{Metyl[3-metyl-5-(4-metylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]metylaminio}-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 37) 5-{Metyl[5-(4-metylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]metylaminio}-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 38) Xyclopropyl[4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2-indazol-5-yl)piperazin-1-yl]metanon;
- 39) 5-(Benzylmetylaminio)-2-(5-triflometylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 40) 5-(Benzylmetylaminio)-2-(5-clopyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 41) 5-(Benzylmetylaminio)-2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 42) 5-(Benzylmetylaminio)-2-(6-metylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 43) 5-(Benzylmetylaminio)-2-(3-flopyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 44) 6-(5-(Benzylmetylaminio)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)nicotinonitril;
- 45) 5-(Benzylmetylaminio)-2-(6-metyl-4-triflometylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 46) 5-(Benzylaminio)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 47) 2-(Pyridin-2-yl)-5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 48) 5-[Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 49) 5-[Methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-2-(5-trifluoromethylpyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 50) 2-(5-Clopyridin-2-yl)-5-[methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 51) 5-[Methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 52) 2-(4-Bromophenyl)-5-[methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 53) 5-(Benzylmethylamino)-2-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 54) 2-(6-Aminopyridin-2-yl)-5-(benzylmethylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 55) 5-Phenylamino-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 56) 5-[(2,5-Dimethylphenyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 57) 5-[(4-Nitrophenyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 58) 5-[(4-Methoxyphenyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 59) 5-(Phenylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 60) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(quinolin-3-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 61) 5-[Methyl(naphthalen-2-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 62) 5-[(Isoquinolin-3-ylmethyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 63) 5-[Methyl(quinolin-6-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 64) 5-[(Isoquinolin-3-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 65) 5-[Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino]-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 66) 5-[Etyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 67) 5-[(3-Dimethylaminobenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 68) 5-[(4-Dimethylaminobenzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-ol;
- 69) 5-[(3-Dimethylaminobenzyl)methylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 70) 5-[(4-Dimethylamino)benzylmethylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 71) 5-[(2-Dimethylamino)benzylmethylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 72) 5-(Benzylmethylamino)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 73) axit 4-[(5-Benzylmethylamino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl]benzoic;
- 74) 5-(Benzylmethylamino)-2-(4-bromophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 75) 5-(Benzylmethylamino)-2-(2-clophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 76) 5-(Benzylmethylamino)-2-(2-metoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 77) 2-(2-Clophenyl)-5-[(3-dimethylaminobenzyl)methylamino]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 78) axit 4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methylamino)methyl)benzoic;
- 79) 4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methylamino)methyl)benzamid;
- 80) 4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methylamino)methyl)-N-methylbenzamid;
- 81) 4-(((3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)(methylamino)methyl)-N,N-dimethylbenzamid;
- 82) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 83) 2-(6-Clopyridin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 84) 2-(6-Methyl-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 85) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 86) 2-(3-Flopyridin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 87) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 88) 5-((4-Metoxibenzyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 89) 1-(4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on;
- 90) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(quinolin-6-ylmethyl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 91) 5-(4-Etylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-

ol;

92) 5-(Phenylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

93) 5-(Penethylamino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

94) 2-(4-Clophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

95) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

96) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(pyrolidin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

97) 1-(4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on;

98) (E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on;

99) (E)-4-(dimethylamino)-N-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-N-methylbut-2-enamit;

100) 5-(4-Propylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

101) 2-(4-Bromophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

102) 2-(4-Flophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

103) 4-(3-Hydroxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)benzonitril;

104) 5-(4-Penethylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

105) 5-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

106) 5-(4-(Xyclohexylmetyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 107) 5-(4-(3-Phenylpropyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 108) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 109) 5-(Piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 110) 5-(4-(Methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 111) 5-(4-(Phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 112) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-tosylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 113) 4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-N-phenylpiperazin-1-carboxamid;
- 114) Benzyl 4-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat;
- 115) 2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 116) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 117) 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(oxazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 118) 2-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 119) 2-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 120) 2-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 121) 5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

- 122) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 123) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 124) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 125) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(oxazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 126) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(p-tolyl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 127) 5-(4-(4-Hydroxyphenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 128) 5-(4-(3,4-Diflophenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 129) 5-(4-(4-Metoxypheñyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 130) 1-(4-(4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)piperazin-1-yl)phenyl)etan-1-on;
- 131) 5-(4-(4-(Metylsulfonyl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 132) 5-(4-(4-Phenoxypheñyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 133) 5-(4-(Piperidin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 134) 5-(4-((1-Metyl)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 135) 5-(4-((1-Benzyl)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;
- 136) 1-(4-((4-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-

yl)piperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on;

137) N-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)benzamid;

138) N-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-2-phenylacetamid;

139) 1-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-3-phenylurea;

140) 1-Benzyl-3-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)urea;

141) N-(3-Hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)benzenesulfonamid;

142) N-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-4-methyl benzenesulfonamid;

143) Benzyl (3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)carbamate;

144) 2-(5-(4-morpholinopyrimidin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol);

145) N-benzyl-3-methoxy-N-methyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-amin;

146) N-benzyl-3-(cyclopropylmethoxy)-N-methyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-amin;

147) 5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl cyclopropan carboxylate;

148) 5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl acrylate;

149) 5-(Benzyl(methyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl benzoate;

150) axitinib 2-(5-(Benzyl(methyl)amino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)pyrimidin-5-carboxylic;

151) Metyl 2-(5-(benzyl(metyl)amino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)nicotinat;

152) N-(6-(5-(benzyl(metyl)amino)-3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit;

153) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

154) 5-(4-Metylpiperazin-1-yl)-2-(pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

155) 2-(5-Clopyridazin-3-yl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

156) 2-(Pyridin-2-yl)-5-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

157) 5-(Benzyl(metyl)amino)-2-(5-nitropyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

158) 5-((4-Hydroxybenzyl)(metyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

159) 5-(Metyl(4-nitrobenzyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol;

160) 5-(3-(Etyl(metyl)amino)pyrrolidin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-ol; và

161) 2,2,2-Triflo-N-(1-(3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)pyrrolidin-3-yl)axetamit.

10. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1,

trong đó muối là ở dạng muối được tạo ra bởi một hoặc nhiều loại axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit tartaric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, axit axetic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit suxinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic,

axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanilic và axit iohydric; muối natri; muối kali; muối canxi; muối bạc; hydrobromua; hydro sulfat; hydro phosphat; dihydro phosphat; suxinat; xitrat; mesylat hoặc tosylat.

11. Dược phẩm để ngăn ngừa, cải thiện hoặc điều trị các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và chất mang được dụng làm hoạt chất,

trong đó các bệnh liên quan đến sức ép oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm ung thư; các bệnh viêm được chọn từ viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm phổi, viêm gan, bệnh viêm đại-trực tràng, viêm ruột-đường tiêu hóa, viêm cầu thận, viêm dạ dày, viêm mạch, viêm tụy, viêm phúc mạc, viêm phế quản, viêm cơ tim, viêm não, viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm do đái tháo đường, viêm nhiễm và bệnh tự miễn; các bệnh xơ hóa được chọn từ xơ hóa gan, xơ gan, xơ hóa ruột non, xơ hóa ruột già, xơ hóa dạ dày, xơ hóa phổi, xơ hóa da, xơ hóa biểu bì, xơ cứng bì/xơ cứng toàn thân, xơ hóa tim và xơ hóa thận; các bệnh thoái hóa thần kinh được chọn từ bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng bên teo cơ, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, tổn thương não do thiếu máu cục bộ và chấn thương; các bệnh thần kinh được chọn từ rối loạn lưỡng cực, rối loạn phát triển, rối loạn tự kỷ, hội chứng Asperger, rối loạn Rett, suy giảm thị lực, bệnh thần kinh thị giác, rối loạn tăng động-giảm chú ý (ADHD), bệnh động kinh, rối loạn khí sắc, hội chứng Tourette và bệnh tâm thần phân liệt; các bệnh về gan; các bệnh về da; rối loạn ty thể; lão hóa; chứng nghiện rượu mạn tính; rối loạn chức năng tế bào gốc; khớp khiếm; các hội chứng chuyển hóa được chọn từ bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, cao huyết áp, chứng tăng lipit huyết, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh mạch ngoại vi, thiếu máu cục bộ-truyền dịch, nhồi máu cơ tim và đột quy; hội chứng Down; vô sinh; bệnh liên quan đến cơ được chọn từ bệnh cơ, loạn dưỡng cơ, bệnh cơ tim, bệnh não cơ và teo cơ lưng; tích tụ lipit peroxit trong màng tế bào; mệt mỏi mạn tính; và bệnh vông mạc được chọn từ xơ hóa vông mạc, thoái hóa hoàng điểm, bệnh vông mạc do đái tháo đường, bệnh đục nhân mắt và bệnh tăng nhãn áp tân sinh mạch.

12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó chất mang được dụng là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm tá dược, chất pha loãng, chất gây rã, chất liên kết, chất gây trượt, chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù và chất pha loãng.

FIG. 1

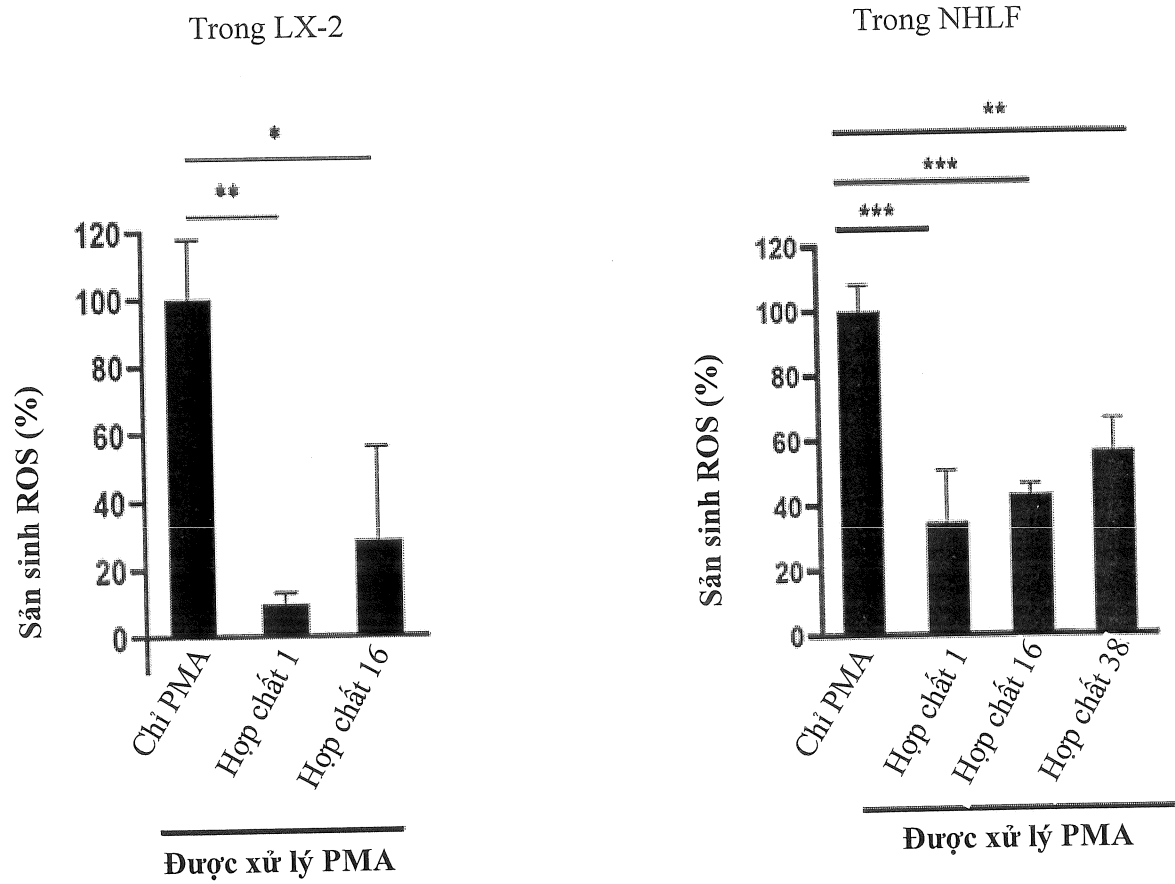
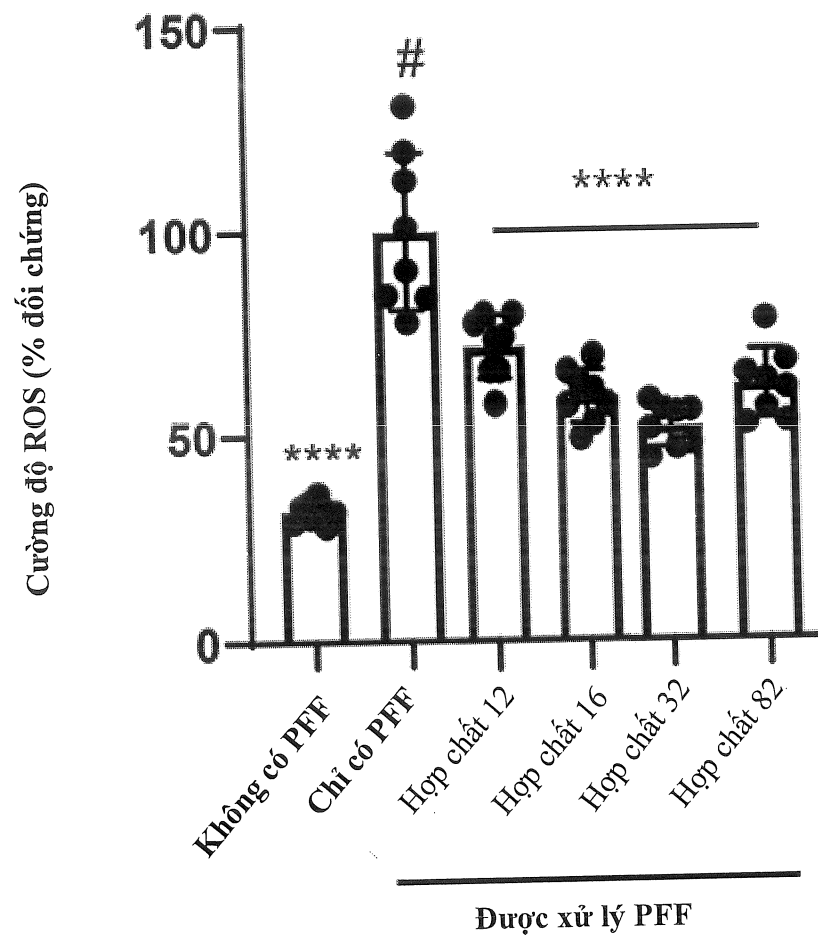


FIG. 2

Trong N27



****: $p < 0,0001$; so sánh với đối chứng chỉ có PFF(#)

FIG. 3a

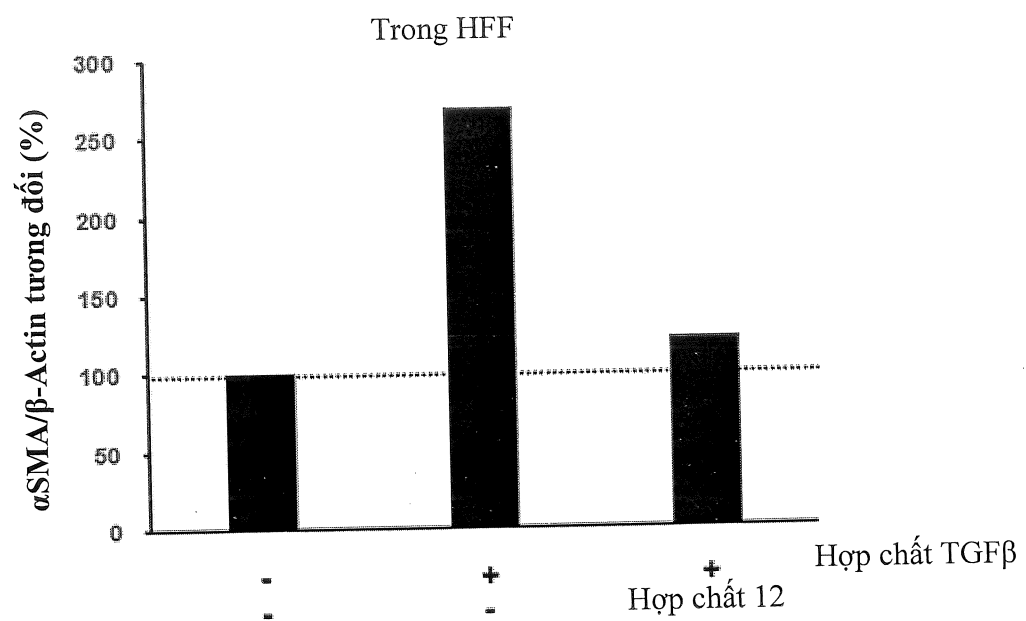
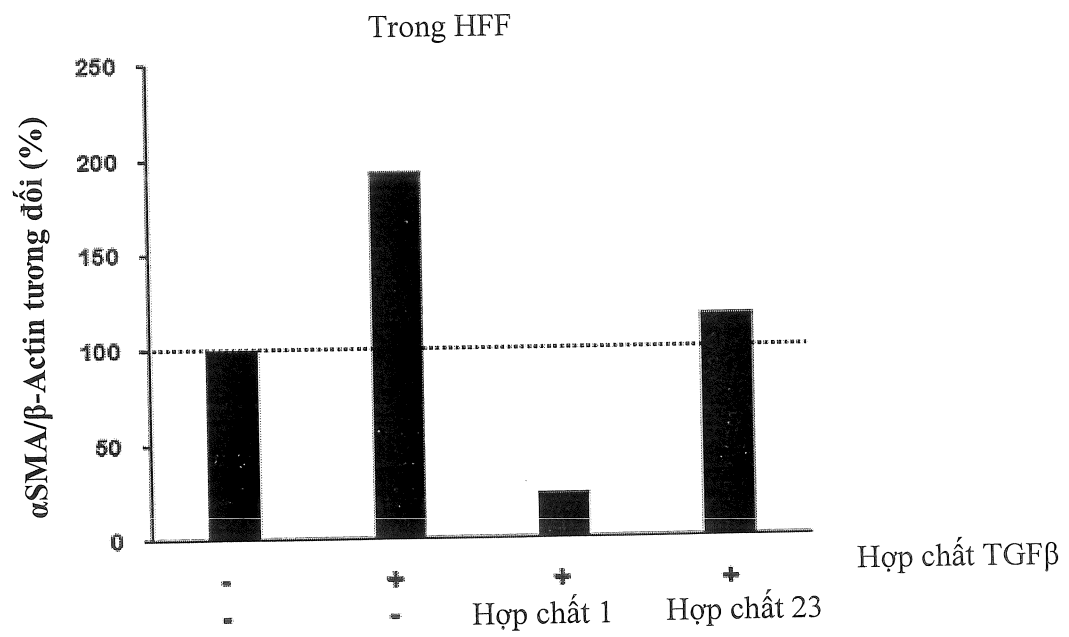


FIG. 3b

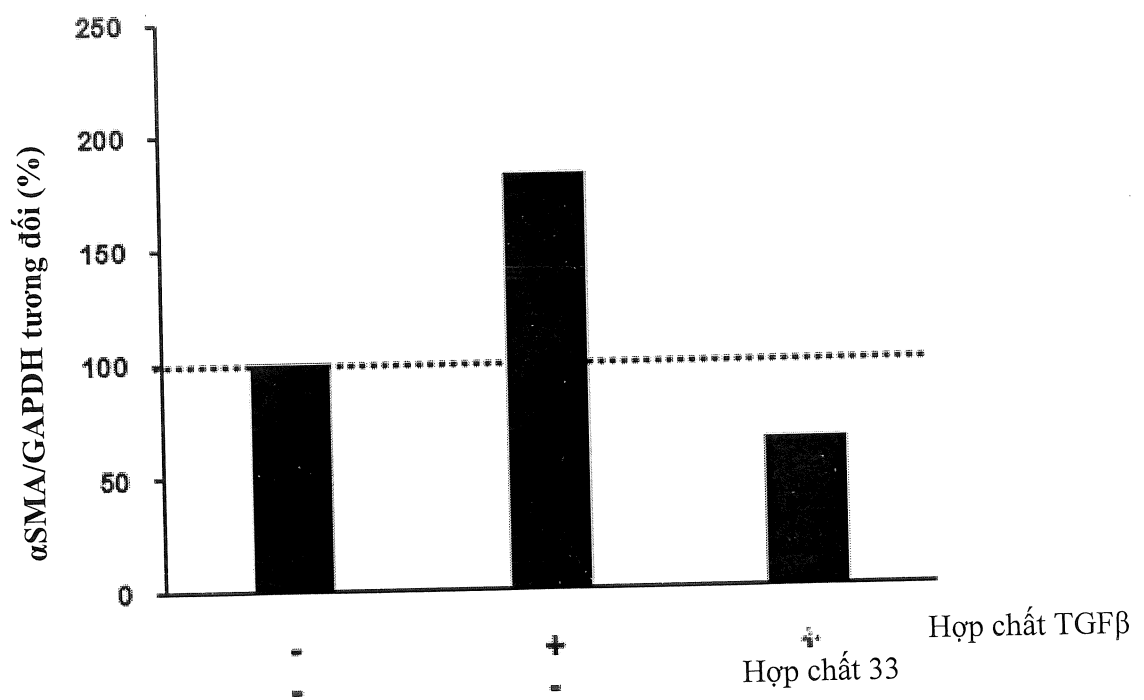
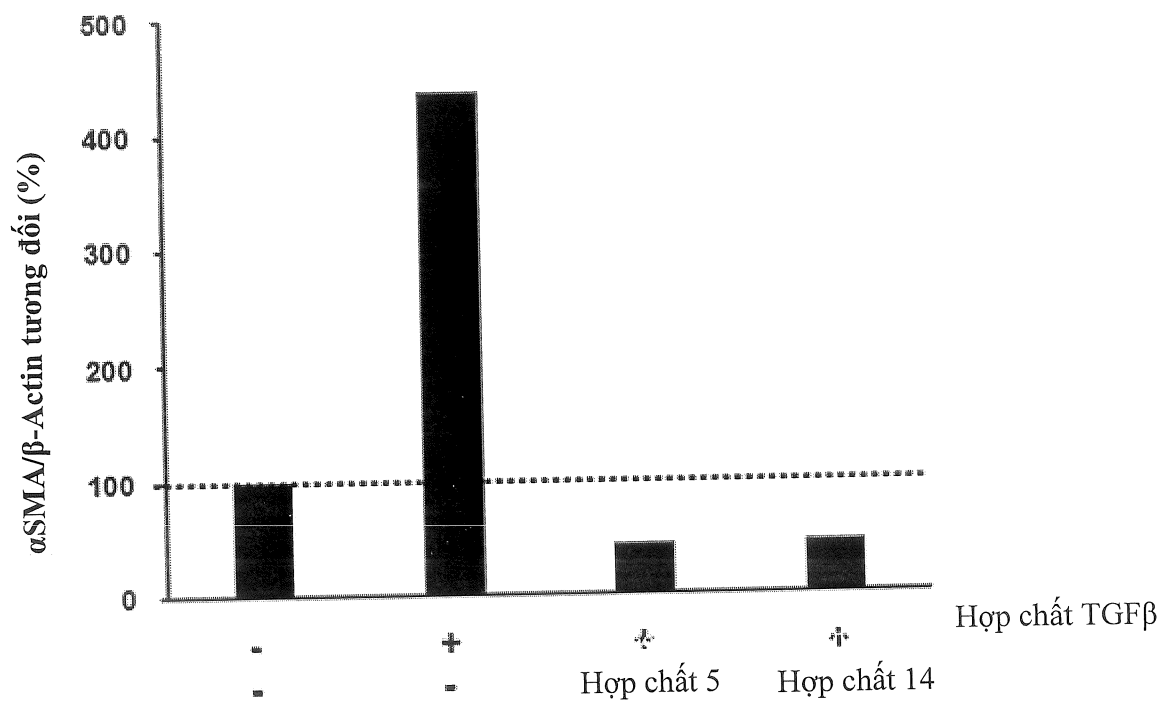


FIG. 4

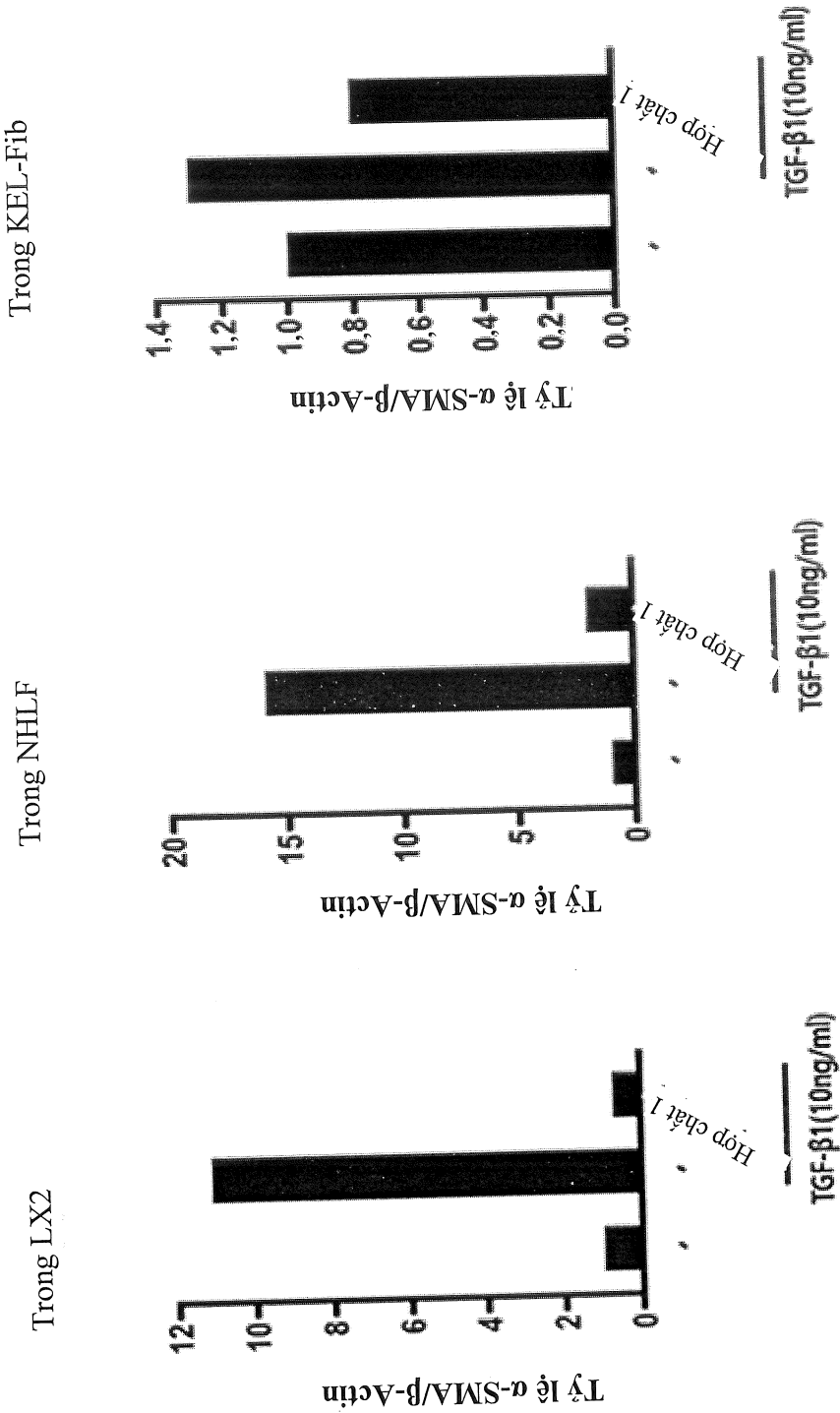


FIG. 5

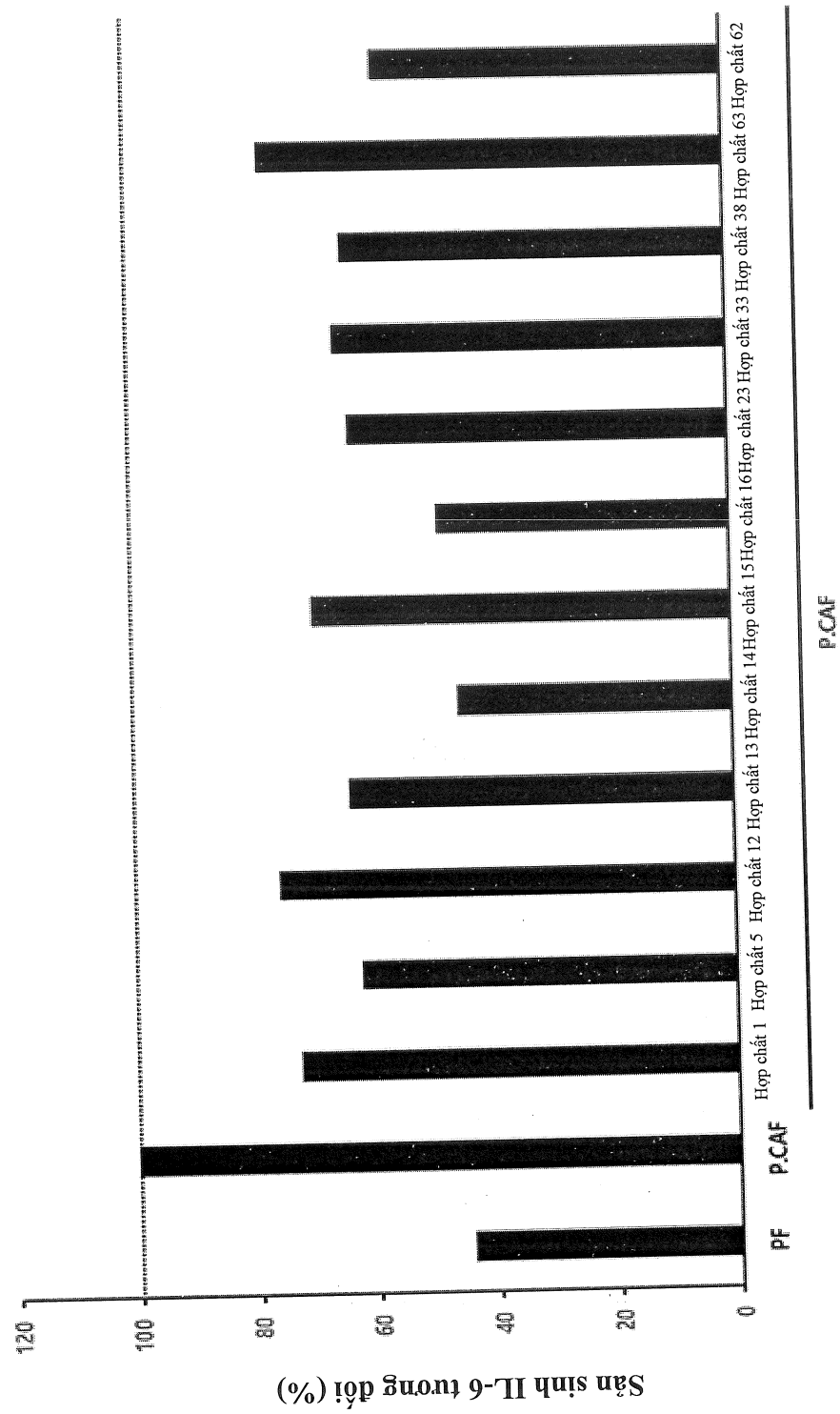


FIG. 6

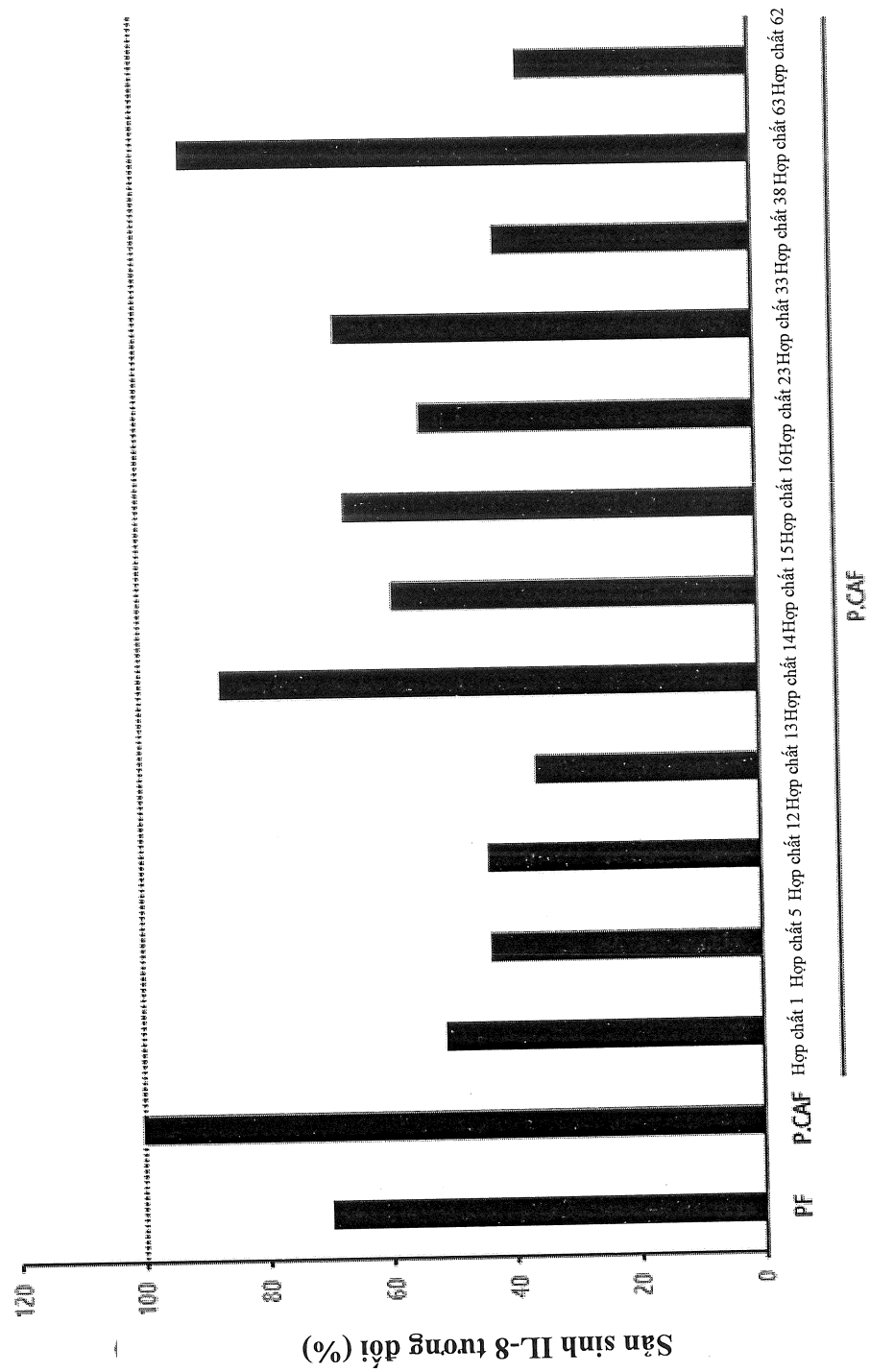


FIG. 7

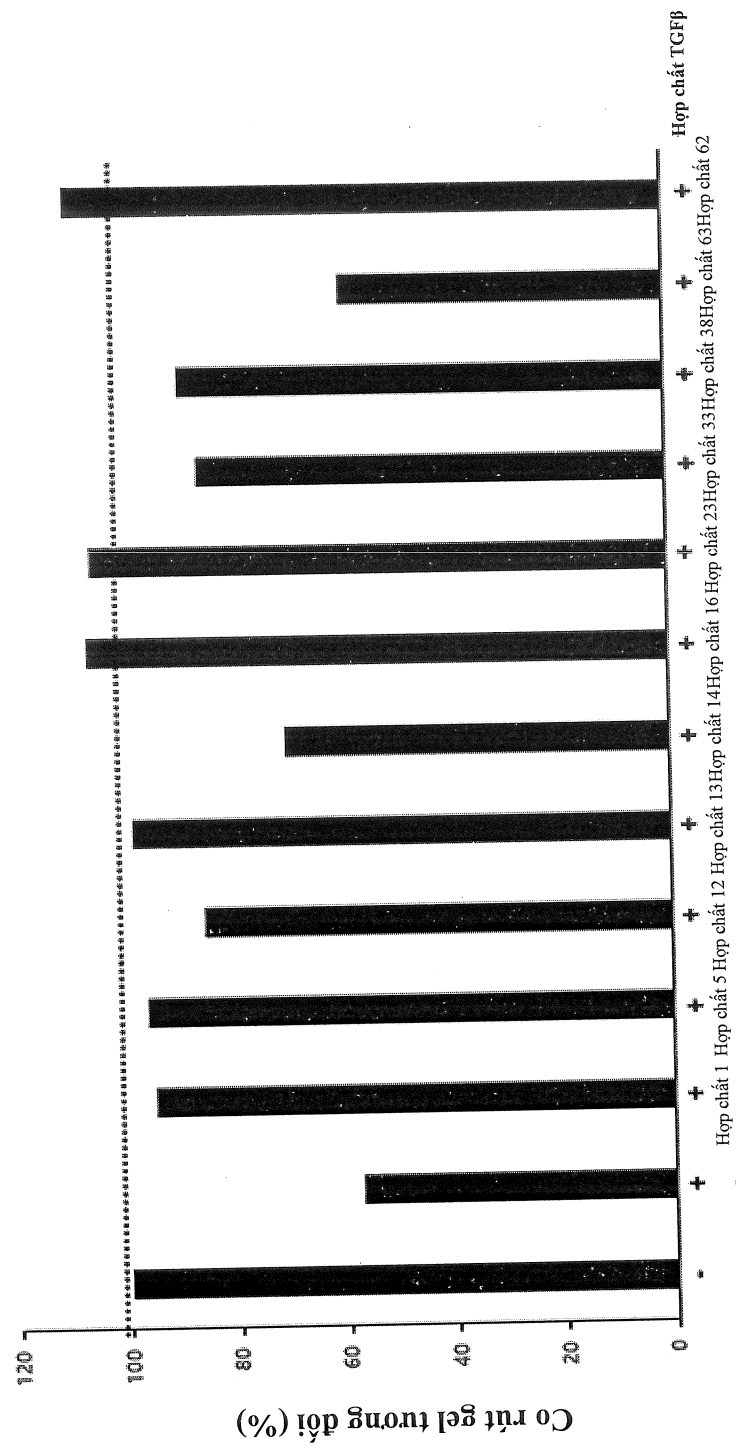
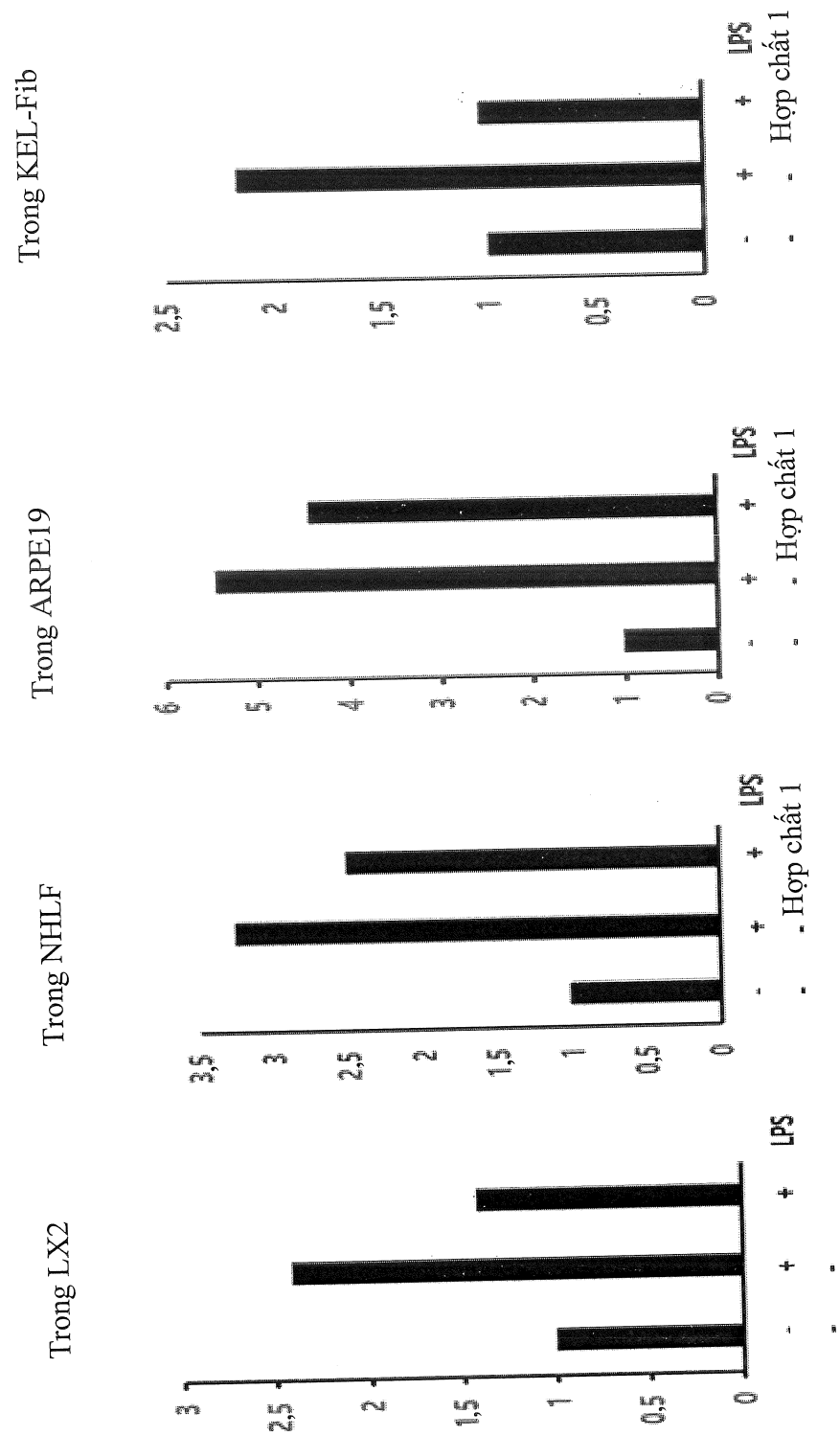


FIG. 8



<110> APTABIO THERAPEUTICS INC.

<120> HỢP CHẤT DẪN XUẤT PYRAZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> OPP20220759KR

<150> KR 10-2021-0025694

<151> 25-02-2021

<160> 6

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 22

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mỗi xuôi cho IL-1 beta

<400> 1
ccacagacct tccaggagaa tg
22

<210> 2

<211> 23

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mỗi ngược cho IL-1 beta

<400> 2
gtgcagttca gtgatcgtac agg
23

<210> 3

<211> 20

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mỗi xuôi cho GAPDH

<400> 3
gtggctggct cagaaaaagg
20

<210> 4

<211> 20

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mỗi ngược cho GAPDH

<400> 4
ggtggtccag gggctcttact
20

<210> 5
<211> 22
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mỗi xuôi cho Beta actin

<400> 5
caccattggc aatgagcggg tc
22

<210> 6
<211> 22
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mỗi ngược cho Beta actin

<400> 6
aggtcttttc ggaatgtccac gt
22