(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) **1-0019775**

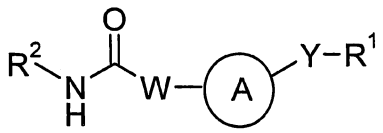
(51)[7] **C07D 471/04**, A61K 31/437, A61P 11/00, C07D 401/12, 403/12, 519/00

(13) **B**

(21) 1-2014-01859
(22) 05.12.2012
(86) PCT/EP2012/074446 05.12.2012
(87) WO2013/083604 13.06.2013
(30) 11192871.9 09.12.2011 EP
12187931.6 10.10.2012 EP
(45) 25.09.2018 366
(43) 25.08.2014 317
(73) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)
Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy
(72) VAN NIEL, Monique Bodil (NL), RAY, Nicholas Charles (GB), ALCARAZ, Lilian (FR), PANCHAL, Terry Aaron (GB), JENNINGS, Andrew Stephen Robert (GB), ARMANI, Elisabetta (IT), CRIDLAND, Andrew Peter (GB), HURLEY, Christopher (GB)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

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

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó, R^2, W, A, Y và R^1 là như được xác định trong bản mô tả, là chất ức chế p38 MAPK, hữu dụng để làm chất chống viêm trong điều trị, ngoài các bệnh khác, các bệnh về đường hô hấp.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này, là chất ức chế p38 MAPK, hữu dụng để làm chất chống viêm trong điều trị, ngoài các bệnh khác, các bệnh về đường hô hấp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza được hoạt hoá bởi tác nhân phân bào (MAPK- Mitogen activated protein kinases) cấu thành họ serin/threonin kinaza hướng đích prolin mà hoạt hoá cơ chất của chúng nhờ quá trình phosphoryl hoá kép. Có bốn đồng đẳng p38 MAP kinaza của người đã được biết đến là p38α, p38β, p38γ và p38δ. Các p38 kinaza, mà cũng đã được biết đến là protein gắn kết thuốc chống viêm ức chế xytokin (CSBP- cytokine suppressive anti-inflammatory drug binding proteins), protein kinaza kích hoạt căng thẳng (SAPK- stress activated protein kinases) và RK, là các kinaza gây ra sự phosphoryl hoá (Stein *et al.*, Ann. Rep. Med Chem., 1996, 31, 289-298) và hoạt hoá các yếu tố phiên mã (như ATF-2, MAX, CHOP và C/ERPb) cũng như các kinaza khác (như MAPKAP-K2/3 hoặc MK2/3), và chính chúng được hoạt hoá bởi ứng suất vật lý và hoá học (ví dụ tia cực tím, ứng suất thẩm thấu), xytokin tiền viêm và lipopolysacarit vi khuẩn (LPS) (Herlaar E. & Brown Z., Molecular Medicine Today, 1999, 5, 439-447). Các sản phẩm của quá trình phosphoryl hoá p38 đã được chứng minh là làm trung gian cho sự sản xuất xytokin viêm, bao gồm yếu tố alpha gây hoạt tử khối u (TNF α) và interleukin-(IL)-1, và xyclooxyaza-2 (COX-2). IL-1 và TNFα cũng đã được biết đến là kích thích sự sản xuất các xytokin tiền viêm khác như IL-6 và IL-8.

IL-1 và TNFα là các chất sinh học được tạo ra bởi nhiều tế bào, như bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. IL-1 được chứng minh là làm trung gian cho nhiều hoạt tính sinh học được cho là quan trọng trong việc điều hoà miễn dịch và các tình trạng bệnh sinh lý khác như viêm (ví dụ Dinarello *et al.*, Rev. Infect. Disease, 1984, 6, 51). Sự sản xuất TNF (đặc biệt là TNFα) quá mức hoặc không điều hoà có liên quan đến việc làm trung gian hoặc làm trầm trọng nhiều bệnh và

được cho rằng TNF có thể gây ra hoặc góp phần vào các tác động gây viêm, nói chung. IL-8 là yếu tố hóa ứng động được tạo ra bởi nhiều loại tế bào bao gồm tế bào đơn nhân, nguyên bào sợi, tế bào nội mô và tế bào keratin. Quá trình sản sinh nó từ tế bào nội mô là được cảm ứng bởi IL-1, TNF, hoặc lipopolysacarit (LPS). IL-8 kích thích nhiều chức năng *in vitro*. Nó đã được chứng minh có các đặc tính của chất hoá hướng động đối với bạch cầu trung tính, tế bào bạch huyết T và bạch cầu ưa kiềm. Việc gia tăng sự tạo ra IL-8 cũng là nguyên nhân gây ra tính hóa hướng động của bạch cầu trung tính đi vào trong vị trí viêm *in vivo*.

Việc ức chế sự dẫn truyền tín hiệu qua p38, mà ngoài IL-1, TNF và IL-8 được mô tả trên đây, là cần thiết để tổng hợp và/hoặc hoạt động của vài protein tiền viêm bổ sung (ví dụ, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenaza và stromelysin), được mong đợi là cơ chế có hiệu quả ở mức cao để điều hoà sự hoạt hoá quá mức và phá vỡ hệ miễn dịch. Sự mong đợi này được trợ giúp bởi các hoạt tính chống viêm tiềm năng và đa dạng được mô tả đối với chất ức chế p38 kinaza (Badger *et al.*, J. Pharm. Exp. Thera., 1996, 279, 1453 -1461; Griswold *et al*, Pharmacol. Comm.,1996, 7, 323-229). Cụ thể là, các chất ức chế p38 kinaza được mô tả là chất tiềm năng để điều trị chứng viêm khớp dạng thấp. Ngoài mối liên hệ giữa sự hoạt hoá p38 và chứng viêm mạn tính và chứng viêm khớp, cũng có các dữ liệu có liên quan đến vai trò đối với p38 trong việc phát sinh bệnh của các bệnh đường hô hấp, cụ thể là COPD và bệnh hen. Các chất kích thích sự căng thẳng (bao gồm khói thuốc lá, sự nhiễm trùng hoặc các sản phẩm oxy hoá) có thể gây viêm trong môi trường phổi. Các chất ức chế p38 đã thể hiện là gây ức chế LPS và đường hô hấp do anbumin gây ra TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-4, IL-5 và IL-13 (Haddad *et al,* Br. J. Pharmacol., 2001, 132 (8), 1715-1724; Underwood *et al*, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. 2000, 279, 895-902; Duan *et al.*, 2005 Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171, 571-578; Escott *et al* Br. J. Pharmacol., 2000, 131, 173-176; Underwood *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 293, 281-288). Hơn nữa, chúng ức chế một cách đáng kể sự tăng bạch cầu trung tính và giải phóng MMP-9 trong LPS, các động vật hút thuốc lá hoặc khí ozon. Cũng có thể có một phần đáng kể trong các dữ liệu cận lâm sàng làm nổi bật các lợi ích tiềm tàng về sự ức chế của p38 kinaza mà có thể có liên quan đến phổi (Lee *et al.*,

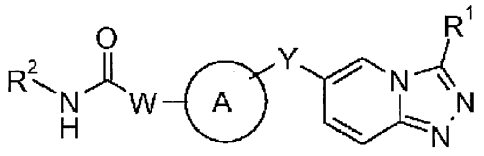
Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200). Do đó, sự ức chế có tác dụng điều trị của sự hoạt hoá p38 có thể là quan trọng trong việc điều hoà chứng viêm đường hô hấp.

Sự liên quan của đường p38MAPK đến nhiều bệnh khác nhau đã được P. Chopra *et al.* xem xét đến trong ấn phẩm (Expert Opinion on Investigational Drugs, 2008, 17(10), 1411-1425). Các tác giả này đã cho rằng các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh qua trung gian p38 như: bệnh nghẽn phổi mạn tính (COPD), bệnh hen, co thắt phế quản mạn tính hoặc cấp tính, bệnh viêm phế quản, tổn thương phổi cấp tính và chứng giãn phế quản, chứng cao huyết áp động mạch phổi, bệnh lao, bệnh ung thư phổi, chứng viêm nói chung (ví dụ bệnh viêm phổi), chứng viêm khớp, viêm thần kinh, chứng đau, bệnh sốt, bệnh xơ, các rối loạn phổi và các bệnh (ví dụ, tổn thương phế nang tăng oxy), các bệnh tim mạch, tổn thương tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ và suy tim do xung huyết, bệnh cơ tim, chứng đột quỵ, chứng thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu, tổn thương tái tưới máu thận, chứng phù não, chấn thương thần kinh và chấn thương não, các rối loạn thoái hoá thần kinh, các rối loạn hệ thần kinh trung ương, các bệnh gan và viêm thận, các tình trạng bệnh dạ dày-ruột, bệnh gây loét, bệnh Crohn, các bệnh về mắt, các tình trạng bệnh về mắt, bệnh tăng nhãn áp, tổn thương cấp tính đối với mô mắt và chấn thương mắt, bệnh đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, các tình trạng bệnh liên quan đến da, chứng đau cơ do lây nhiễm, bệnh cúm, sốc do nội độc tố, hội chứng sốc do độc, các bệnh tự miễn dịch, sự thải loại mảnh ghép, các bệnh tiêu xương, đa xơ cứng, bệnh vảy nến, eczema, các rối loạn của hệ sinh sản giống cái, các tình trạng bệnh lý (nhưng không phải ác tính), như khối u mạch máu, u xơ mạch của mũi hầu và sự hoạt tử không mạch của xương, các khối u lành tính và ác tính/khối u ung thư bao gồm bệnh ung thư, bệnh bạch cầu, ung thư bạch huyết, luput ban đỏ hệ thống (SLE), sự hình thành mạch bao gồm khối u tân sinh, sự xuất huyết, sự đông máu, tổn thương do bức xạ và/hoặc sự di căn. Sự giải phóng mạn tính của TNF hoạt động có thể gây ra chứng suy mòn và chứng biếng ăn và TNF có thể là gây tử vong. TNF cũng có liên quan đến nhiều bệnh lây nhiễm. Ví dụ, các bệnh lây nhiễm này bao gồm bệnh sốt rét, nhiễm vi khuẩn lao và viêm màng não. Các

bệnh lây nhiễm này cũng bao gồm nhiễm virut, như HIV, virut cúm và virut gây bệnh mụn rộp, bao gồm virut gây bệnh mụn rộp typ-1 (HSV-1), virut gây bệnh mụn rộp typ-2 (HSV-2), cytomegalovirut (CMV), virut gây bệnh thuỷ đậu (VZV), Epstein-Barr virut, virut-6 gây bệnh mụn rộp ở người (HHV-6), virut-7 gây bệnh mụn rộp ở người (HHV7), virut-8 gây bệnh mụn gộp ở người (HHV-8), virut gây bệnh giả dại và virut gây bệnh viêm mũi, ngoài các bệnh khác.

Chất ức chế P38 kinaza đã biết được xem xét đến bởi G. J. Hanson (Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733) J Hynes *et al.* (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2005, 5, 967-985), C. Dominguez *et al* (Expert Opinions on Therapeutics Patents, 2005, 15, 801-816) và L. H. Pettus & R. P. Wurtz (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 1452-1467). Chất ức chế P38 kinaza chứa motif triazolopyridin là đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ trong WO07/091152, WO04/072072, WO06/018727.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/094956 bộc lộ các dẫn xuất triazolopyridin có công thức (I) là các chất ức chế p38 MAP kinaza:



(I)

Trong các hợp chất này, A là gốc arylen hoá trị hai được thế tuỳ ý, gốc heteroarylen, gốc xycloalkylen hoá trị hai có từ 3 đến 6 cacbon có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng hoặc gốc pyperidinylen.

Các hợp chất này là hữu dụng trong việc làm các chất chống viêm để điều trị các bệnh đường hô hấp.

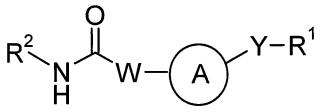
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm kiếm các chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi tác nhân phân bào p38 mới và tiềm năng hữu dụng để điều trị các bệnh viêm và nghẽn đường hô hấp.

Mục đích khác của sáng chế là tìm kiếm các chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi tác nhân phân bào p38 hữu hiệu, mới mà có khả năng phát triển thích hợp đối với việc dùng theo cách xông để điều trị một cách có hiệu quả các bệnh nghẽn hoặc viêm đường hô hấp. Sẽ được hiểu rằng, khả năng này có thể đạt được theo nhiều cách khác nhau nhờ sự điều biến các đặc tính đặc hiệu; bằng cách ví dụ, có thể đạt được nhờ việc dùng liều hữu hiệu thấp của dược chất do đó hạn chế các tác dụng phụ hoặc có thời gian tác dụng dài trong phổi để có thể giảm tần suất sử dụng.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất các hợp chất là các chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi tác nhân phân bào p38 ("p38 MAPK", "p38 kinaza" hoặc "p38"), kể cả p38α kinaza, và chúng là các chất ức chế sự tạo ra xytokin và chemokin bao gồm sự tạo ra TNFα và IL-8. Chúng có nhiều ứng dụng điều trị, để điều trị các bệnh viêm, đặc biệt là các bệnh đường hô hấp dị ứng và không dị ứng, đặc biệt hơn là các bệnh nghẽn hoặc viêm đường hô hấp như bệnh nghẽn phổi mạn tính ("COPD") và bệnh hen. Do đó, chúng đặc biệt thích hợp để cấp vào phổi, nhờ việc xông qua mũi hoặc miệng.

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó:

W là nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, trong đó N được thế bằng hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_5 xycloalkyl;

Y là được chọn trong nhóm gồm có: nhóm -$S(O)_p$- trong đó p là 0, 1 hoặc 2; nhóm -$O(CR^3R^4)_n$-; nhóm -$(CR^5R^6)_n$-; nhóm -NR^7-; nhóm -OC(O)-; nhóm -OC(O)NH-; và nhóm -OC(O)O-;

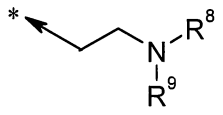
mỗi R^3, R^4, R^5 và R^6 độc lập là hydro, flo hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc theo cách tương ứng, R^3 và R^4, hoặc R^5 và R^6 có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh no tuỳ ý được thế bằng

nhóm C_1-C_6 alkyl, hydroxyl hoặc halo;

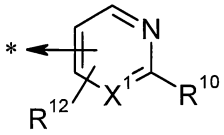
n là 0, 1, 2 hoặc 3;

R^7 là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_7 xycloalkyl trong đó C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hydroxyl, xyano hoặc halo;

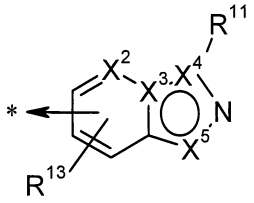
R^1 là nhóm được chọn từ (IIa) đến (IIc):



(IIa)



(IIb)



(IIc)

R^8 và R^9 độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc R^8 và R^9 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng no có từ 5 đến 11 cạnh hoặc hệ hai vòng spiro hoặc được ngưng tụ tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này là tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl; trong đó các nhóm C_1-C_6 alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo;

X^1, X^2, X^3, X^4 và X^5 độc lập là nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nhóm -(CH)- hoặc nhóm -NH-; sao cho mỗi tổ hợp của chúng tạo ra hệ vòng thơm;

R^{10} là được chọn từ nhóm gồm có: hydro, -CN, -NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)$C(O)NR^AR^B, -C(O)NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-

NR^AR^B, $-N(R^C)S(O)_2-(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-S(O)_2N(R^C)-(C_2-C_6$alkylen)-NR^AR^B, $-S(O)_2N(R^C)-(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-S(O)_2N(R^C)-(C_2-C_6$alkylen)-OR^D, $-S(O)_2N(R^C)-(C_3-C_7$xycloalkylen)-OR^D, $-N(R^C)S(O)_2-(C_2-C_6$alkylen)-OR^D, $-N(R^C)S(O)_2-(C_3-C_7$xycloalkylen)-OR^D, $-S(O)_2N(R^AR^B)$, $-N(R^C)S(O)_2R^D$, $-N(R^C)C(O)R^C$, $-OR^C$, $-SR^C$, $-(C_3-C_7$heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)-, và C_3-C_7 heteroxycloalkylcarbonyl; trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, $-(C_1-C_6$alkylen)- $-(C_2-C_6$alkylen)-, $-(C_3-C_7$xycloalkylen)-, $-(C_3-C_7$heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6xycloalkyl) và phần (C_3-C_7heteroxycloalkyl)carbonyl trong các nhóm được liệt kê trên đây có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo;

R^{11} được liên kết với X^4 và được chọn từ nhóm gồm có:

Hydro; -CN; C_1-C_6 alkyl mà được thế bằng nhóm được chọn từ -CN, $-OR^C$, $-SR^C$, halo; C_3-C_6xycloalkyl mà được thế bằng nhóm được chọn từ C_1-C_4 alkyl, -CN, $-OR^C$, $-SR^D$, halo; $-NR^AR^B$, $-N(R^C)(C_2-C_6$alkylen)-NR^AR^B, $-N(R^C)(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-(C_1-C_6$alkylen)-NR^AR^B, $-(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-O-(C_2-C_6$alkylen)-NR^AR^B, $-O-(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-S-(C_2-C_6$alkylen)-NR^AR^B, $-S-(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-N(R^C)C(O)-(C_1-C_6$alkylen)-NR^AR^B, $-N(R^C)C(O)-(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6$alkylen)-NR^AR^B, $-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6$alkylen)-OR^D, $-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7$xycloalkylen)-OR^D, $-N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$, $-C(O)N(R^AR^B)$, $-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6$alkylen)-$NR^AR^B$, $-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7$xycloalkylen)-$NR^AR^B$, $-O-(C_2-C_6$alkylen)-OR^D, $-O-(C_3-C_7$xycloalkylen)-OR^D, $-S-(C_2-C_6$alkylen)-OR^D, $-S-(C_3-C_7$xycloalkylen)-OR^D, $-N(R^C)S(O)_2-(C_1-C_6$alkylen)-NR^AR^B, $-N(R^C)S(O)_2-(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-S(O)_2N(R^C)-(C_2-C_6$alkylen)-NR^AR^B, $-S(O)_2N(R^C)-(C_3-C_7$xycloalkylen)-NR^AR^B, $-S(O)_2N(R^C)-(C_2-C_6$alkylen)-OR^D, $-S(O)_2N(R^C)-(C_3-C_7$xycloalkylen)-OR^D, $-N(R^C)S(O)_2-(C_2-C_6$alkylen)-OR^D, $-N(R^C)S(O)_2(C_3-C_7$xycloalkylen)-OR^D, $-S(O)_2N(R^AR^B)$, $-N(R^C)S(O)_2R^D$, $-N(R^C)C(O)R^C$, OR^C, SR^C, $-(C_3-C_7$heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-

C_7heteroxycloalkyl)(C_3-C_6xycloalkyl) và (C_3-C_7 heteroxycloalkyl)carbonyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -(C_1-C_6alkylen)- -(C_2-C_6alkylen)-, -(C_3-C_7xycloalkylen)-, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6xycloalkyl) và phần (C_3-C_7heteroxycloalkyl)carbonyl trong các nhóm được liệt kê trên đây có thể tuỳ ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^{25} là nhóm độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; hoặc

R^{11} được liên kết với X^4 và nó là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, được thế bằng nhóm được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl mà được thế bằng nhóm -CN; C_3-C_6 xycloalkyl mà được thế bằng nhóm được chọn từ: -CN, -OR^C, -SR^C hoặc halo; -$N(R^C)$(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)(C_3-C_6xycloalkyl) và (C_3-C_7heteroxycloalkyl)carbonyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -(C_1-C_6alkylen)- -(C_2-C_6alkylen)-, -(C_3-C_7xycloalkylen)-, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6xycloalkyl) và phần (C_3-C_7heteroxycloalkyl)carbonyl trong các nhóm được liệt kê trên đây có thể tuỳ ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^{25} mà độc lập được chọn trong

nhóm gồm có: C_1-C_6alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7xycloalkyl, hydroxyl và halo;

R^A và R^B mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^D, -CN hoặc halo; theo cách khác, R^A và R^B, có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng hoặc hai vòng dị vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR^D, -CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^D, -CN hoặc halo; và là hệ một vòng hoặc hai vòng dị vòng no có từ 5 đến 11 cạnh tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, -OR^D, -CN, hoặc halo; và/hoặc R^A và R^B có thể được liên kết với một nguyên tử cacbon của phần -(C_1-C_6alkylen)-, -(C_2-C_6alkylen)- hoặc -(C_3-C_7xycloalkylen)- của nhóm được liên kết với nitơ mà chúng được nối vào để tạo ra vòng no có đến 6 nguyên tử vòng;

R^C mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl này tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -OR^D, -CN hoặc halo;

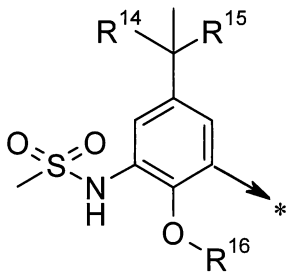
R^D mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, -CH_3 hoặc -C_2H_5;

R^{12} và R^{13} độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc halogen;

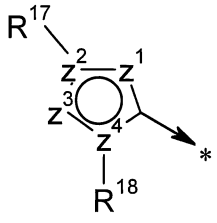
A là gốc xycloalkylen hoá trị hai có 5, 6 hoặc 7 nguyên tử vòng; vòng xycloalkylen này được gắn vào W và Y, và được ngưng tụ với vòng phenyl hoặc với vòng heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, phenyl hoặc vòng heteroaryl này là tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^{24};

R^{24} mỗi lần xuất hiện độc lập là được chọn từ nhóm gồm có: C_1-C_6alkyl, halogen và xyano;

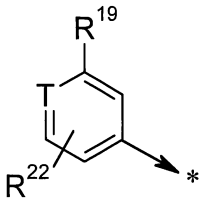
R^2 là gốc có công thức (IIIa), (IIIb), (IIIc), hoặc (IIId):



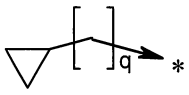
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

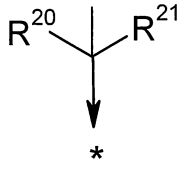
trong đó:

R^{14} là được chọn trong nhóm gồm có: -F, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SCH_3$ và $-SC_2H_5$;

R^{15} và R^{16} độc lập là $-CH_3$ hoặc $-C_2H_5$;

R^{17} là được chọn từ nhóm gồm có: cặp electron chưa liên kết, hydro, $-CF_3$, $-NR^ER^F$, -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl trong đó nhóm bất kỳ trong số -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc halo; hoặc

R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

trong đó:

R^{20} là được chọn trong nhóm gồm có: -F, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SCH_3$ và $-SC_2H_5$;

R^{21} là $-CH_3$ hoặc $-C_2H_5$;

hoặc:

R^{20} và R^{21} như được xác định trên đây có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng no có từ 3 đến 7 cạnh;

R^E và R^F độc lập là C_1-C_6 alkyl, tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -OR^G, -CN hoặc halo; theo cách khác, R^E và R^F có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR^G, -CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^G, -CN hoặc halo; và hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh này tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl;

R^G là hydro, -CH_3 hoặc -C_2H_5;

R^{18} là được chọn trong nhóm gồm có: cặp electron chưa liên kết, hydro, aryl, heteroaryl, -(C_1-C_6alkyl), -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) và (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số aryl, heteroaryl, -(C_1-C_6alkyl), -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) và (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm -CN, -OH, halo, -$COOR^M$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -O-(C_1-C_6alkyl), -O-(C_3-C_6xycloalkyl), -S-(C_1-C_6alkyl), -S-(C_3-C_6xycloalkyl), -NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -$N(R^L)$C(O)$N(R^HR^J)$, -C(O)$N(R^HR^J)$, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -

$N(R^L)S(O)_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^HR^J)$, -$N(R^L)S(O)_2R^L$, -$N(R^L)C(O)R^L$, OR^L, SR^L, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl) và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -(C_1-C_6alkylen)- -(C_2-C_6alkylen)-, -(C_3-C_7xycloalkylen)-,--(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) và phần (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) trong các nhóm được liệt kê trên đây có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, -OR^L hoặc halo;

R^H và R^J, mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -OR^M, CN hoặc halo;

theo cách khác, R^H và R^J cũng có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóms -OR^M, -CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^M, CN hoặc halo; và hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh này tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, -OR^M, CN, hoặc halo;

và/hoặc R^H và R^J có thể được liên kết với một nguyên tử cacbon của phần -(C_1-C_6alkylen)-, -(C_2-C_6alkylen)- hoặc -(C_3-C_7xycloalkylen)- của nhóm được liên kết với nitơ mà chúng được nối vào để tạo ra vòng no có đến 6 nguyên tử vòng;

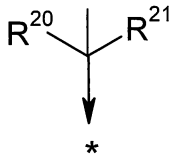
R^L mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -OR^M, -CN hoặc halo;

R^M mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm hydroxyl, -CN hoặc halo;

z^1, z^2, z^3, và z^4 độc lập được chọn trong nhóm gồm có: C, N, S, O, nhóm -CH-, và nhóm -NH-, trong tổ hợp mà vòng thu được được tạo thành là hệ thơm;

R^{19} là được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $-CF_3$, $-NR^ER^F$, $-(C_3-C_7$xycloalkyl), $-(C_3-C_7$heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl trong đó nhóm bất kỳ trong số $-(C_3-C_7$xycloalkyl), $-(C_3-C_7$heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc halo; hoặc

R^{19} là nhóm có công thức chung (V):



(V)

trong đó, R^{20}, R^{21}, R^E và R^F là như được xác định trên đây;

T là -N= hoặc $-CR^{23}=$;

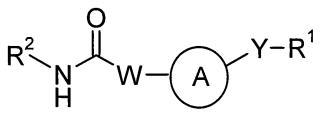
R^{23} là H, halo, $-CH_3$, hoặc -CN;

R^{22} là H, halo, $-CH_3$, hoặc -CN;

q là 0, 1, 2 hoặc 3;

với điều kiện rằng nếu Y là nhóm $-O(CR^3R^4)_n-$, n là 1 và R^{10} là $-NR^AR^B$, $-N(R^C)C(O)-(C_1-C_6$alkylen)$-NR^AR^B$, $-N(R^C)C(O)-(C_3-C_7$xycloalkylen)$-NR^AR^B$, $-N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$, $-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6$alkylen)$-NR^AR^B$, $-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7$xycloalkylen)$-NR^AR^B$, hoặc $-N(R^C)C(O)R^C$, thì X_1 là nitơ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IP), hoặc muối dược dụng của nó:



(IP)

trong đó:

W là nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, trong đó N được thế bằng hydro hoặc C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_5 xycloalkyl;

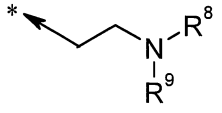
Y là được chọn trong nhóm gồm có: nhóm -$S(O)_p$- trong đó p là 0, 1 hoặc 2; nhóm -$O(CR^3R^4)_n$-; nhóm -$(CR^5R^6)_n$-; nhóm -NR^7-; nhóm -OC(O)-; nhóm -OC(O)NH-; và nhóm -OC(O)O-;

R^3, R^4, R^5 và R^6 độc lập là hydro, flo hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc theo cách tương ứng, R^3 và R^4, hoặc R^5 và R^6 có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh no tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, hydroxyl hoặc halo.

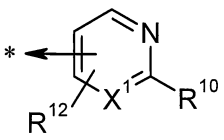
n là 0, 1, 2 hoặc 3.

R^7 là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_7 xycloalkyl trong đó C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl này tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, hydroxyl, xyano hoặc halo;

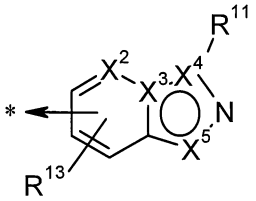
R^1 là nhóm được chọn từ (IIa) - (IIc):



(IIa)



(IIb)



(IIc)

R^8 và R^9 độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc R^8 và R^9 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng no có từ 5 đến 11 cạnh hoặc hệ hai vòng spiro hoặc được ngưng tụ tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này là tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl; trong đó các nhóm C_1-C_6 alkyl này có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo;

X^1, X^2, X^3, X^4 và X^5 độc lập là nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nhóm -(CH)- hoặc nhóm -NH-; sao cho mỗi tổ hợp của chúng tạo ra hệ vòng thơm;

R^{10} là được chọn từ nhóm gồm có: Hydro, -CN, -NR^AR^B, -$N(R^C)(C_2$-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)(C_3$-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_1-

C_6alkylen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -N(R^C)C(O)NR^AR^B, -C(O)NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -N(R^C)S(O)$_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)$_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S(O)$_2$N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S(O)$_2$N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S(O)$_2$N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -S(O)$_2$N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -N(R^C)S(O)$_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -N(R^C)S(O)$_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -S(O)$_2$N(R^AR^B), -N(R^C)S(O)$_2R^D$, -N(R^C)C(O)R^C, OR^C, SR^C, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)-, và C_3-C_7 heteroxycloalkylcarbonyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số alkylen, xycloalkylen, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-(C_1-C_6alkyl), heteroxycloalkyl-(C_3-C_6xycloalkyl) và heteroxycloalkylcarbonyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo.

R^{11} được liên kết với X^4 và được chọn từ nhóm gồm có:

Hydro; -CN; C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm được chọn từ -CN, -OR^C, -SR^C, halo; C_3-C_6xycloalkyl mà được thế bằng nhóm được chọn từ C_1-C_4 alkyl, -CN, -OR^C, -SR^D, halo; -NR^AR^B, -N(R^C)(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -N(R^C)C(O)N(R^AR^B), -C(O)N(R^AR^B), -N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -

S-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^AR^B)$, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -$N(R^C)C(O)R^C$, OR^C, SR^C, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)(C_3-C_6xycloalkyl), C_3-C_7 heteroxycloalkylcarbonyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số alkylen, xycloalkylen, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-(C_1-C_6alkyl), heteroxycloalkyl-(C_3-C_6xycloalkyl) và heteroxycloalkylcarbonyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo; hoặc

R^{11} được liên kết với X^4 và là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh này là được thế bằng nhóm được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl mà được thế bằng nhóm -CN; C_3-C_6 xycloalkyl mà được thế bằng nhóm được chọn từ: -CN, $-OR^C$, $-SR^C$ hoặc halo; -$N(R^C)$(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B,

-$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)(C_3-C_6xycloalkyl), C_3-C_7heteroxycloalkylcarbonyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số alkylen, xycloalkylen, heteroxycloalkyl,

heteroxycloalkyl-(C_1-C_6alkyl), heteroxycloalkyl-(C_3-C_6xycloalkyl) và heteroxycloalkylcarbonyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo;

R^A và R^B mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^D, -CN hoặc halo; theo cách khác, R^A và R^B, có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ vòng một hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm OR^D, CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, OR^D, CN hoặc halo; và hệ một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh này tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl trong đó nhóm bất kỳ trong số alkyl hoặc xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, -OR^D, -CN, hoặc halo; và/hoặc R^A và R^B có thể được liên kết với một nguyên tử cacbon của phần alkylen hoặc xycloalkylen của nhóm được liên kết với nitơ mà chúng được nối vào để tạo ra vòng no có đến 6 nguyên tử vòng;

R^C mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -OR^D, -CN hoặc halo;

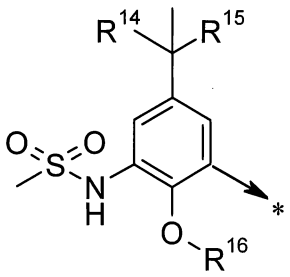
R^D mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, -CH_3 hoặc -C_2H_5;

R^{12} và R^{13} độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc halogen;

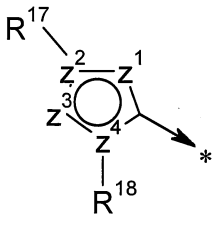
A là gốc xycloalkylen hoá trị hai có 5, 6 hoặc 7 nguyên tử vòng; vòng xycloalkylen này được gắn vào W và Y, và được ngưng tụ với vòng phenyl hoặc với vòng heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, phenyl hoặc vòng heteroaryl này là tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^{24};

R^{24} mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm gồm có: C_1-C_6 alkyl, halogen và xyano;

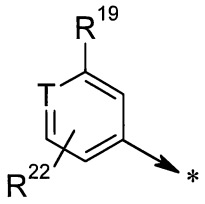
R^2 là gốc có công thức (IIIa), (IIIb), (IIIc), hoặc (IIId):



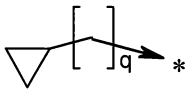
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

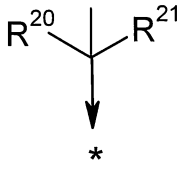
trong đó:

R^{14} là được chọn trong nhóm gồm có: -F, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SCH_3$ và $-SC_2H_5$;

R^{15} và R^{16} độc lập là $-CH_3$ hoặc $-C_2H_5$;

R^{17} là được chọn từ nhóm gồm có: cặp electron chưa liên kết, hydro, $-CF_3$, $-NR^ER^F$, -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl trong đó nhóm bất kỳ trong số xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc halo; hoặc

R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

trong đó:

R^{20} là được chọn trong nhóm gồm có: -F, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SCH_3$ và $-SC_2H_5$;

R^{21} là $-CH_3$ hoặc $-C_2H_5$;

hoặc

R^{20} và R^{21} như được xác định trên đây có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng no có từ 3 đến 7 cạnh;

R^E và R^F độc lập là C_1-C_6 alkyl, tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -

OR^G, -CN hoặc halo; theo cách khác, R^E và R^F có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ vòng một hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà là tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $-OR^G$, -CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, $-OR^G$, -CN hoặc halo; và hệ một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh này tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl trong đó nhóm bất kỳ trong số alkyl hoặc xycloalkyl là có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl;

R^G là hydro, $-CH_3$ hoặc $-C_2H_5$;

R^{18} là được chọn trong nhóm gồm có: cặp electron chưa liên kết, hydro, aryl, heteroaryl, -(C_1-C_6alkyl), -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) hoặc (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số aryl, heteroaryl, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-(C_1-C_6alkyl), hoặc heteroxycloalkyl-(C_3-C_6 xycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm -CN, -OH, halo, $-COOR^M$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -O-(C_1-C_6alkyl), -O-(C_3-C_6xycloalkyl), -S-(C_1-C_6alkyl), -S-(C_3-C_6xycloalkyl), $-NR^HR^J$, $-N(R^L)$(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)$(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)C(O)$-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)C(O)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-C(O)N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-C(O)N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-C(O)N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, $-C(O)N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, $-N(R^L)C(O)N(R^HR^J)$, $-C(O)N(R^HR^J)$, $-N(R^L)C(O)N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)C(O)N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, $-N(R^L)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, $-S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, $-N(R^L)S(O)_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, $-N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, $-S(O)_2N(R^HR^J)$, -

$N(R^L)S(O)_2R^L$, $-N(R^L)C(O)R^L$, OR^L, SR^L, $-(C_3-C_7$heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số alkyl, xycloalkyl, alkylen, xycloalkylen, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-(C_1-C_6 alkyl), và (heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) này có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, OR^L hoặc halo;

R^H và R^J, mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, OR^M, CN hoặc halo; theo cách khác, R^H và R^J cũng có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ vòng một hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà là tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm OR^M, CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, OR^M, CN hoặc halo; và hệ một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh này tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl trong đó nhóm bất kỳ trong số alkyl hoặc xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, $-OR^M$, -CN, hoặc halo; và/hoặc R^H và R^J có thể được liên kết với một nguyên tử cacbon của phần alkylen hoặc xycloalkylen của nhóm được liên kết với nitơ mà chúng được nối vào để tạo ra vòng no có đến 6 nguyên tử vòng;

R^L mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, OR^M, CN hoặc halo;

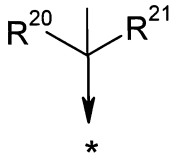
R^M mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm hydroxyl, CN hoặc halo;

z^1, z^2, z^3, và z^4 độc lập là được chọn trong nhóm gồm có: C, N, S, O, nhóm -CH-, và nhóm -NH-, trong tổ hợp mà vòng thu được được tạo thành là hệ thơm;

R^{19} là được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $-CF_3$, $-NR^ER^F$, $-(C_3-C_7$xycloalkyl), $-(C_3-C_7$heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl trong đó nhóm

bất kỳ trong số xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc halo; hoặc

R^{19} là nhóm có công thức chung (V):



(V)

trong đó R^{20}, R^{21}, R^E và R^F là như được xác định trên đây;

T là -N= hoặc -CR^{23}=;

R^{23} là H, halo, -CH_3, hoặc -CN;

R^{22} là H, halo, -CH_3, hoặc -CN;

q là 0, 1, 2 hoặc 3;

với điều kiện là nếu Y là nhóm -$O(CR^3R^4)_n$-, n là 1 và R^{10} là -NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, hoặc -$N(R^C)C(O)R^C$, thì X_1 là nitơ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế, cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và/hoặc tá dược. Đặc biệt được ưu tiên là các dược phẩm thích hợp để xông để dùng cho phổi.

Theo khía cạnh khác, tác giả sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất của sáng chế để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có lợi từ sự ức chế hoạt tính p38 MAP kinaza. Việc điều trị bệnh nghẽn hoặc viêm đường hô hấp là lĩnh vực sử dụng được ưu tiên. Tất cả các dạng về bệnh nghẽn hoặc viêm đường hô hấp có thể điều trị một cách hiệu quả bằng các hợp chất của sáng chế, cụ thể là bệnh nghẽn hoặc viêm đường hô hấp mà được chọn từ nhóm gồm có bệnh viêm phổi ưa eosin mạn tính, bệnh hen, COPD, COPD mà bao gồm bệnh viêm phế quản mạn tính, khí thũng phổi hoặc sự khó thở đi kèm với hoặc không đi kèm với COPD, COPD mà được đặc trưng bởi sự nghẽn đường hô hấp không thuận

nghịch, tiến triển, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành (ARDS), cơn kịch phát của phản ứng quá mức đường hô hấp do dùng liệu pháp điều trị bằng thuốc khác và bệnh đường hô hấp mà được kết hợp với chứng tăng huyết áp động mạch phổi, các bệnh viêm mạn tính bao gồm xơ nang, chứng giãn phế quản và xơ hóa phổi (tự phát). Hiệu quả được mong đợi khi chất ức chế p38 kinaza được dùng cục bộ cho phổi (ví dụ nhờ việc xông và cấp vào mũi) hoặc qua đường toàn thân (ví dụ, cấp qua đường miệng, trong tĩnh mạch và dưới da).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ minh họa tác dụng của việc dùng trong mũi cho chuột phòng thí nghiệm với tá dược dạng lỏng (tween 80 0,2% trong nước muối), ví dụ 5 (3μg/kg), ví dụ 5 (30μg/kg) hoặc ví dụ 5 (100μg/kg) đối với số lượng tế bào BAL được cảm ứng bởi khói thuốc lá 24 giờ sau lần tiếp xúc cuối cùng.

Fig.2 là biểu đồ minh hoạ tác dụng của việc dùng trong mũi cho chuột phòng thí nghiệm với tá dược dạng lỏng (tween 80 0,2% trong nước muối), ví dụ 5 (3μg/kg), ví dụ 5 (30μg/kg) hoặc ví dụ 5 (100μg/kg) đối với số lượng bạch cầu trung tính BAL được cảm ứng bởi khói thuốc lá 24 giờ sau lần tiếp xúc cuối cùng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” bao gồm nguyên tử flo, clo, brom và iot.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ "C_x-$C_y$alkyl" trong đó x và y là số nguyên, dùng để chỉ gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ x đến y nguyên tử cacbon. Do đó, nếu x là 1 và y là 6, ví dụ, thuật ngữ này có nghĩa là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl và n-hexyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “C_x-$C_y$haloalkyl” dùng để chỉ nhóm “C_x-$C_y$alkyl” trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

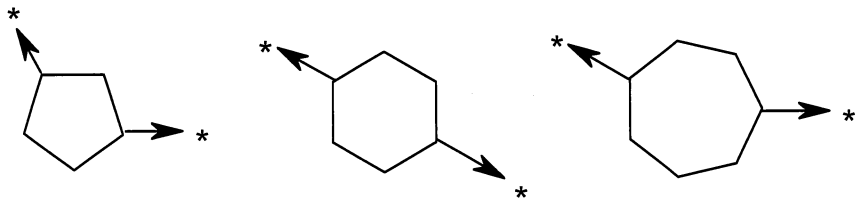
Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ "C_x-$C_y$hydroxyalkyl" dùng để chỉ nhóm "C_x-$C_y$alkyl" trên đây trong đó một nguyên tử hydro được thay thế bằng một nhóm hydroxyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ "C_x-$C_y$alkylen" trong đó x và y là số nguyên, dùng để chỉ gốc C_x-$C_y$alkyl có tổng cộng hai hoá trị chưa bão hòa, như gốc metylen hoá trị hai.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ "vòng cacbon" dùng để chỉ gốc một vòng, hai vòng hoặc ba vòng có đến 16 nguyên tử vòng, tất cả trong số chúng là cacbon, và bao gồm aryl và xycloalkyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ "C_z-$C_k$xycloalkyl" trong đó z và k là số nguyên dùng để chỉ gốc vòng cacbon no một vòng có từ z đến k nguyên tử cacbon và bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ "C_z-$C_k$xycloalkyl", là các gốc có hai hoá trị chưa bão hòa trên cùng một nguyên tử cabcon mà sẽ liên kết với nhóm bất kỳ C_x-$C_y$alkyl, C_x-$C_y$alkylen C_z-$C_k$xycloalkyl C_z-$C_k$xycloalkylen, C_z-$C_k$heteroxycloalkyl, C_z-$C_k$heteroxycloalkylC_x-$C_y$alkyl, C_z-$C_k$heteroxycloalkylC_z-$C_k$xycloalkyl hoặc (C_z-C_k)heteroxycloalkylcarbonyl bằng sự thay thế hai nguyên tử hydro nằm trên cùng một nguyên tử cacbon. Trong những trường hợp này, gốc này tạo ra hệ được thế hai lần trên cùng một nguyên tử hoặc hệ spiro cùng với nhóm C_x-$C_y$alkyl, C_x-$C_y$alkylen C_z-$C_k$xycloalkyl C_z-$C_k$xycloalkylen, C_z-$C_k$heteroxycloalkyl, C_z-$C_k$heteroxycloalkylC_x-$C_y$alkyl, C_z-$C_k$heteroxycloalkylC_z-$C_k$xycloalkyl hoặc (C_z-C_k)heteroxycloalkylcarbonyl mà nó được liên kết với.

Thuật ngữ "gốc C_z-$C_k$xycloalkylen" dùng để chỉ gốc C_z-$C_k$xycloalkyl có hai hoá trị chưa bão hòa trên nguyên tử cacbon vòng khác nhau là như sau:



Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ không định tính "aryl" dùng để chỉ gốc thơm vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng và bao gồm các gốc có hai vòng thơm vòng cacbon một vòng mà được liên kết một cách trực tiếp bởi liên kết cộng hoá trị. Ví dụ về các gốc này là phenyl, biphenyl và naphthyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ không định tính "heteroaryl" dùng để chỉ gốc thơm có một hoặc hai vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, N và O, và bao gồm các gốc có hai vòng đơn vòng hoặc một vòng đơn vòng và một vòng aryl đơn vòng, mà được ngưng tụ qua liên kết chung. Các ví dụ minh hoạ về heteroaryl có 5,6 cạnh là: thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và triazinyl. Các ví dụ minh hoạ về heteroaryl có 8, 10 cạnh là: benzothienyl, benzofuryl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzotriazolyl, indolyl và indazolyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ không định tính "heterocyclyl" hoặc "dị vòng" là đề cập đến gốc không thơm có một, hai hoặc ba vòng no chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, N và O. Trong trường hợp về các hệ dị vòng hai vòng, được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ này là hệ hai vòng được ngưng tụ, spiro và có cầu. Cụ thể là, thuật ngữ "C_z-$C_k$heteroxycloalkyl" dùng để chỉ các nhóm (C_z-C_k)xycloalkyl một vòng, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon vòng được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ N, NH, S hoặc O). Các ví dụ về (C_z-C_k)heteroxycloalkyl bao gồm pyrolidinyl, thiazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl.

Tương tự, thuật ngữ "C_z-$C_k$heteroxycloalkylen", dùng để chỉ gốc C_z-$C_k$heteroxycloalkyl hoá trị hai, trong đó C_z-$C_k$heteroxycloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ "C_z-$C_k$heteroxycloalkylC_x-$C_y$alkyl" dùng để chỉ nhóm "C_x-$C_y$alkyl" trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế

bằng một hoặc nhiều nhóm "C_z-$C_k$heteroxycloalkyl". Được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ "C_z-$C_k$heteroxycloalkylC_x-$C_y$alkyl" là hệ mà trong đó hai nguyên tử hydro được liên kết với cùng nguyên tử cacbon trong nhóm "C_x-$C_y$alkyl" là được thay thế bằng một nhóm "C_z-$C_k$heteroxycloalkyl". Do đó, gốc này tạo thành hệ "C_z-$C_k$heteroxycloalkylC_x-$C_y$alkyl" được thế hai lần trên cùng một nguyên tử, như gốc 1,2-dimetyl-pyrolidin-2-yl.

Thuật ngữ "C_z-$C_k$heteroxycloalkylC_z-$C_k$xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm "C_z-$C_k$xycloalkyl" trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nhóm "C_z-$C_k$heteroxycloalkyl".

Thuật ngữ "(C_z-C_k)xycloalkylcarbonyl" dùng để chỉ các nhóm (C_z-C_k)xycloalkyl-CO- trong đó nhóm "(C_z-C_k)xycloalkyl" có nghĩa được xác định trên đây.

Thuật ngữ "(C_z-C_k)heteroxycloalkylcarbonyl" dùng để chỉ các nhóm (C_z-C_k)heteroxycloalkyl-CO- trong đó nhóm "(C_z-C_k)heteroxycloalkyl" có nghĩa được xác định trên đây.

Các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại dưới dạng một hoặc nhiều dạng đồng phân hình học, quay quang, đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang và tautome, bao gồm nhưng không chỉ hạn chế ở các dạng *cis*- và *trans*-, các dạng *E*- và *Z*-, các dạng *R*-, *S*- và *meso*-, các dạng keto-, và enol. Trừ khi có quy định khác, sự tham chiếu đến hợp chất cụ thể bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân này, bao gồm raxemic và hỗn hợp khác của chúng. Nếu thích hợp, các chất đồng phân này có thể được tách khỏi hỗn hợp của chúng nhờ sự áp dụng hoặc ứng dụng các phương pháp đã biết (ví dụ các kỹ thuật sắc ký và các kỹ thuật tái kết tinh). Nếu thích hợp, các chất đồng phân này có thể được tạo ra nhờ việc áp dụng các phương pháp đã biết (ví dụ quy trình tổng hợp không đối xứng).

Trong toàn bộ bản mô tả, việc sử dụng dấu hoa thị "*" trong định nghĩa về công thức cấu trúc, cho biết điểm gắn đối với nhóm gốc vào phần còn lại của phân tử.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ "muối" bao

gồm các muối cộng bazơ, cộng axit và amoni. Như được đề cập vắn tắt trên đây, các hợp chất của sáng chế mà có tính axit có thể tạo ra muối, bao gồm muối dược dụng, với các bazơ như hydroxit kim loại kiềm, ví dụ natri và kali hydroxit; hydroxit kim loại kiềm thổ ví dụ canxi, bari và magie hydroxit; với các bazơ hữu cơ ví dụ *N*-metyl-*D*-glucamin, cholin tris(hydroxymetyl)amino-metan, *L*-arginin, *L*-lysin, *N*-etyl piperidin, dibenzylamin và tương tự. Các hợp chất này của sáng chế mà là bazơ có thể tạo ra muối, bao gồm muối dược dụng với axit vô cơ, ví dụ với axit hydrohalic như axit clohydric hoặc bromhydric, axit sulphuric, axit nitric hoặc axit phosphoric và tương tự, và với axit hữu cơ ví dụ với axit axetic, axit formic, axit trifloaxetic, axit tartaric, axit suxinic, axit fumaric, axit maleic, axit malic, axit salixylic, axit xitric, axit metansulphonic, axit p-toluensulphonic, axit benzoic, axit benzensulfonic, axit glutamic, axit lactic, và axit mandelic và axit tương tự. Các hợp chất (I) này mà có nitơ bazơ cũng có thể tạo ra các muối amoni bậc bốn với các ion trái dấu dược dụng như amoni, clorua, bromua, axetat, format,
p-toluensulfonat, suxinat, hemi-suxinat, naphtalen-bis sulfonat, metansulfonat, trifloaxetat, xinafoat và tương tự. Để biết về các muối, xem ấn phẩm: Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Được mong đợi rằng các hợp chất của sáng chế có thể được tạo ra ở dạng hydrat và solvat. Sự viện dẫn bất kỳ trong bản mô tả này, kể cả các điểm yêu cầu bảo hộ của bản mô tả này, đến "các hợp chất mà sáng chế có liên quan" hoặc "các hợp chất của sáng chế" hoặc "các hợp chất hiện tại", và tương tự, bao gồm sự viện dẫn đến các muối hydrat và solvat của các hợp chất này. Thuật ngữ 'solvat' được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả phức phân tử bao gồm hợp chất của sáng chế và lượng theo hệ số tỷ lượng của một hoặc nhiều phân tử dung môi dược dụng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat' được dùng khi dung môi này là nước.

Các hợp chất riêng rẽ của sáng chế có thể tồn tại ở vài dạng đa hình và có thể thu được dưới các dạng tinh thể hoặc đồng tinh thể khác nhau và chúng được dự định được bao gồm trong nghĩa của thuật ngữ "các hợp chất của sáng chế".

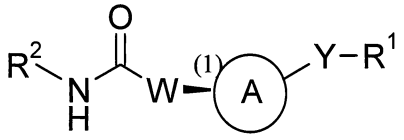
Các hợp chất cũng có thể được dùng ở dạng tiền dược chất của chúng. Do đó, một số dẫn xuất của các hợp chất mà có thể chính nó có hoạt tính hoặc có thể có ít hoặc không có hoạt tính dược lý, tự bản thân chúng có thể, khi được dùng vào hoặc lên cơ thể, được chuyển hoá thành các hợp chất của sáng chế có hoạt tính mong muốn, ví dụ, nhờ việc phá hủy liên kết bằng thuỷ phân. Các dẫn xuất này được gọi là 'tiền dược chất'. Các thông tin khác đối với việc sử dụng tiền dược chất có thể được tìm thấy trong ấn phẩm Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi và V.J. Stella) và Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association; C.S. Larsen và J. Østergaard, Design and application of prodrugs, In Textbook of Drug Design and Discovery, 3rd Edition, 2002, Taylor và Francis).

Các tiền dược chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được tạo ra bằng cách thay thế các nhóm chức thích hợp có mặt trong hợp chất có công thức (I) bằng một số gốc đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như 'tiền gốc" như được mô tả, ví dụ, trong ấn phẩm: Design of Prodrugs bởi H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Các ví dụ này có thể là tiền dược chất của nhóm carboxyl (như –CO-O-CH_2-O-CO-tBu như được sử dụng trong tiền dược chất pivampixilin của ampixilin), amit (-CO-NH-CH_2-NAlk_2) hoặc amidin (–C(=N-O-CH_3)-NH_2).

Các phương án của sáng chế

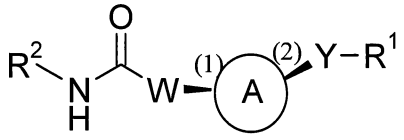
Cần được hiểu rằng tất cả các nhóm hoặc các phương án ưu tiên được mô tả dưới đây đối với hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với nhau và cũng áp dụng cho các hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (Ic), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) hoặc (IF) như được xác định dưới đây với các sửa đổi thích hợp.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia), là hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây trong đó tâm cacbon không đối xứng trên phần xycloalkylen của vòng A mà được liên kết với nhóm W và được chỉ ra bằng chữ số (1) dưới đây, có cấu hình tuyệt đối như được thể hiện dưới đây:



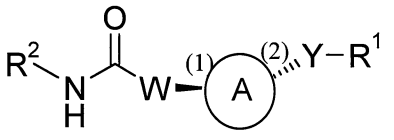
(Ia)

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ib), là hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây trong đó tâm cacbon không đối xứng trên phần xycloalkylen của vòng A mà được liên kết với nhóm W và Y và được chỉ ra, lần lượt, bằng các chữ số (1) và (2) dưới đây, có cấu hình tuyệt đối như được thể hiện dưới đây:



(Ib)

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ic), là hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây trong đó tâm cacbon không đối xứng trên phần xycloalkylen của vòng A mà được liên kết với nhóm W và Y và được chỉ ra, lần lượt, bằng các chữ số (1) và (2) dưới đây, có cấu hình tuyệt đối như được thể hiện dưới đây:



(Ic)

Theo một phương án, W là NH hoặc O. Theo phương án khác nữa, W là NH.

Theo một phương án, Y là nhóm $-S(O)_p-$, nhóm $-O(CR^3R^4)_n-$, nhóm $-(CR^5R^6)_n-$, hoặc nhóm $-NR^7-$; p là 0 và n là 0, 1 hoặc 2. Theo phương án khác, Y là nhóm $-S(O)_p-$ hoặc nhóm $-O(CR^3R^4)_n$ hoặc; p là 0 và n là 0 hoặc 1.

Theo phương án khác nữa, Y là nhóm $-O(CR^3R^4)_n-$ và n là 0.

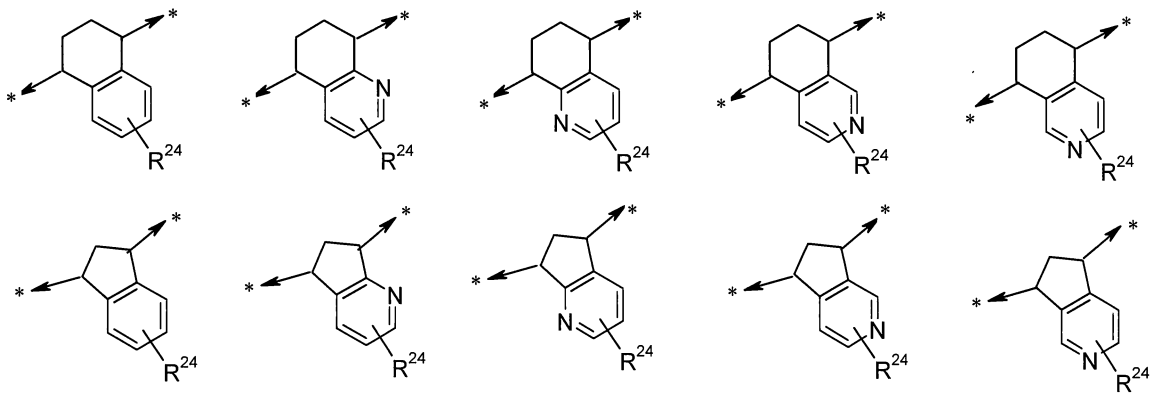
Theo một phương án, R^3, R^4, R^5 và R^6 độc lập là hydro, flo hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo phương án khác, R^3, R^4, R^5 và R^6 là hydro.

Theo một phương án, R^7 là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_7 xycloalkyl.

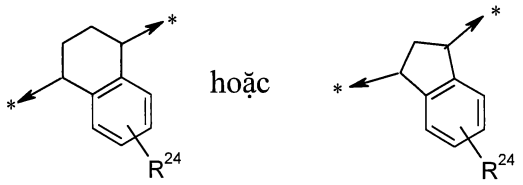
Theo một phương án, R^7 là hydro.

Theo một phương án, A là gốc xycloalkylen hoá trị hai có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng; vòng xycloalkylen này được gắn vào W và Y, và được ngưng tụ với vòng phenyl hoặc với vòng heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, phenyl hoặc vòng heteroaryl này là tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^{24}.

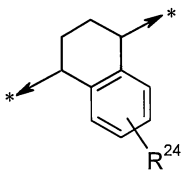
Theo phương án khác nữa, A là nhóm được chọn trong nhóm gồm có:



Theo phương án khác nữa, A là nhóm:

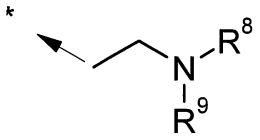


Theo phương án bổ sung, A là nhóm:



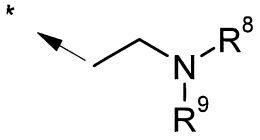
Theo một phương án, R^{24} là không có mặt hoặc, nếu có mặt, mỗi lần xuất hiện độc lập là được chọn từ nhóm gồm có: C_1-C_2alkyl, -F, -Cl và xyano; theo phương án khác nữa, R^{24} là không có mặt hoặc, nếu có mặt, mỗi lần xuất hiện độc lập là Metyl hoặc -F. Theo phương án khác nữa, R^{24} là không có mặt.

Theo một phương án, R^1 là nhóm có công thức (IIa):



(IIa)

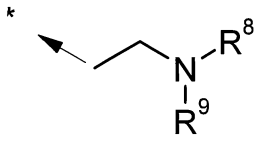
Theo phương án khác nữa, R^1 là nhóm có công thức (IIa):



(IIa)

và R^8 và R^9 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng no có từ 5 đến 11 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng spiro hoặc được ngưng tụ tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này là tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl; trong đó nhóm C_1-C_6alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo.

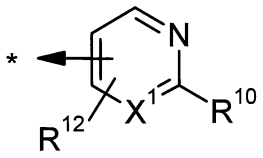
Theo phương án bổ sung, R^1 là nhóm có công thức (IIa):



(IIa)

và R^8 và R^9 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng no có từ 5 đến 7 cạnh tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này là tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl. Theo phương án khác nữa, hệ một vòng no này là vòng morpholin.

Theo phương án khác, R^1 là nhóm có công thức (IIb):



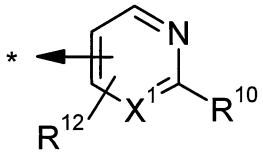
(IIb)

Theo một phương án, X^1 là nhóm -(CH)- hoặc nguyên tử nitơ. Theo phương án khác, X^1 là nhóm -(CH)-.

Theo một phương án, R^{10} là được chọn từ nhóm gồm có: -CN, $-C(O)N(R^AR^B)$, và - $N(R^C)C(O)R^C$.

Theo một phương án, R^{12} là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc halogen.

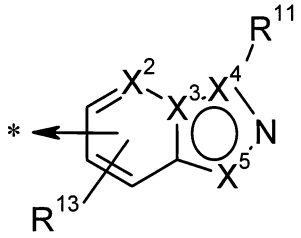
Theo phương án khác nữa, R^1 là nhóm có công thức (IIb):



(IIb)

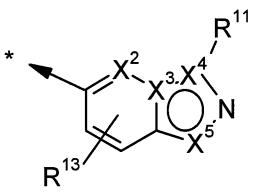
trong đó, X^1 là nhóm -(CH)-, R^{10} là được chọn từ nhóm gồm có: -CN, $-C(O)N(R^AR^B)$, và - $N(R^C)C(O)R^C$; và R^{12} là hydro.

Theo phương án khác nữa, R^1 là nhóm có công thức (IIc):

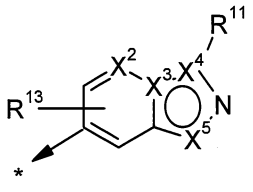


(IIc)

Theo một phương án, nhóm (IIc) là nhóm có công thức (IIca) hoặc (IIcb) mà được nối với nhóm Y thông qua một trong số các cacbon như được chỉ ra dưới đây:

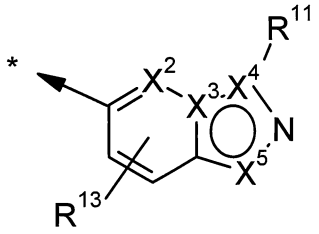


(IIca)



(IIcb)

Theo phương án khác, nhóm (IIc) là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y thông qua cacbon liền kề với X_2:



(IIca)

Theo một phương án, X^4 là nguyên tử cacbon.

Theo một phương án, X^5 là nguyên tử nitơ.

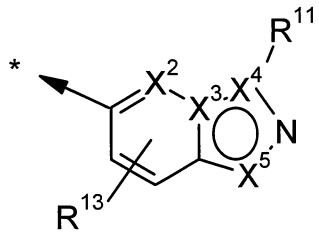
Theo phương án khác, X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nitơ.

Theo phương án khác, X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nhóm -CH-.

Theo phương án khác, X^4 là nguyên tử nitơ, X^5 là nhóm nguyên tử -CH-, X^3 là nguyên tử cacbon và X^2 là nhóm -CH-.

Theo một phương án, R^{13} là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc halogen.

Theo phương án khác nữa, nhóm (IIc) là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y thông qua cacbon liền kề với X_2:



(IIca)

và trong đó X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nhóm -CH-, và R^{13} là hydro.

Theo một phương án, R^{11} là được chọn từ nhóm gồm có: $-NR^AR^B$, (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) hoặc -(C_3-C_7heteroxycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo.

Theo phương án khác, R^{11} là được chọn từ nhóm gồm có: $-NR^AR^B$, -(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) hoặc -(C_3-C_7heteroxycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^{25} mà độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo.

Theo phương án khác, R^{11} là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mà được thế bằng nhóm được chọn từ: (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) hoặc -(C_3-C_7heteroxycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo.

Theo phương án khác, R^{11} là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mà được thế bằng (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) hoặc -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), trong đó bất kỳ (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), có thể tuỳ ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^{25} mà độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo.

Theo một phương án, R^{25} là một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo.

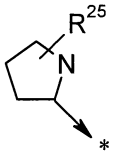
Theo một phương án, R^A và R^B mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6

alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, OR^D, CN hoặc halo.

Theo phương án khác, R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR^D, CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^D, -CN hoặc halo.

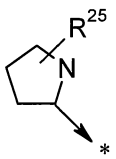
Theo phương án khác nữa, R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR^D, -CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^D, -CN hoặc halo; và hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, OR^D, CN, hoặc halo.

Theo một phương án, R^{11} là nhóm:



trong đó, R^{25} là tuỳ ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4.

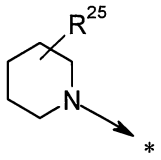
Theo phương án khác nữa, R^{11} là nhóm:



trong đó, R^{25} là một hoặc hai phần tử thế C_1-C_6 alkyl; và trong đó dấu hoa

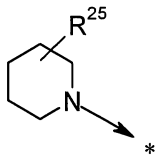
thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4.

Theo một phương án, R^{11} là nhóm:



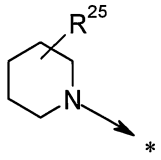
trong đó, R^{25} là tuỳ ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4.

Theo phương án khác nữa, R^{11} là nhóm:



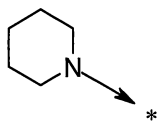
trong đó, R^{25} là một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4.

Theo phương án khác nữa, R^{11} là nhóm:



trong đó, R^{25} là một hoặc hai phần tử thế C_1-C_6 alkyl; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4.

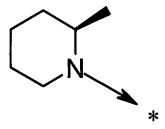
Theo phương án khác nữa, R^{11} là nhóm:



trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của

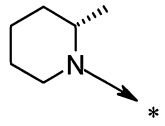
phân tử qua X^4.

Theo phương án khác nữa, R^{11} là nhóm:



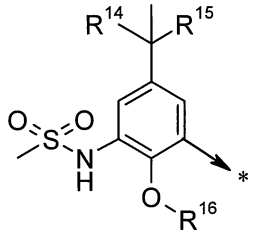
trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4.

Theo phương án khác nữa, R^{11} là nhóm:



trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4.

Theo một phương án, R^2 là gốc có công thức (IIIa):

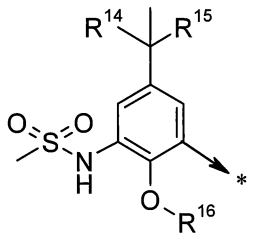


(IIIa)

Theo một phương án, R^{14} là được chọn trong nhóm gồm có: $-CH_3$, $-CH_2OH$, hoặc $-CH_2SCH_3$; theo phương án khác, R^{14} là $-CH_3$.

Theo một phương án, R^{15} và R^{16} độc lập là $-CH_3$ hoặc $-C_2H_5$; theo phương án khác, R^{15} và R^{16} là $-CH_3$.

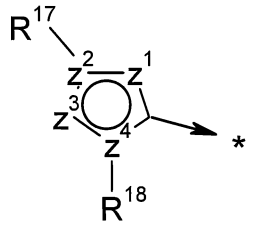
Theo phương án khác, R^2 là gốc có công thức (IIIa):



(IIIa)

R^{14} là $-CH_3$, và R^{15} và R^{16} là $-CH_3$.

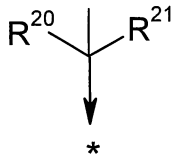
Theo phương án khác, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

Theo một phương án, R^{17} là được chọn từ nhóm gồm có: cặp electron chưa liên kết, hydro, $-CF_3$, $-NR^ER^F$, $-(C_3-C_6$xycloalkyl), $-(C_4-C_6$heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl trong đó nhóm bất kỳ trong số $-(C_3-C_6$xycloalkyl), $-(C_4-C_6$heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm metyl, isopropyl hoặc halo. Theo phương án khác, R^{17} là được chọn từ nhóm gồm có: cặp electron chưa liên kết, hydro, $-CF_3$, morpholin, xyclohexyl, phenyl hoặc pyridyl.

Theo phương án khác, R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

Theo một phương án, R^{20} là được chọn trong nhóm gồm có: F, $-CH_3$; $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2SCH_3$; theo phương án khác, R^{20} là được chọn trong nhóm gồm có: $-CH_3$; $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$. Theo phương án khác, R^{20} là $-CH_3$.

Theo một phương án, R^{21} là $-CH_3$.

Theo phương án khác, R^{20} và R^{21} như được xác định trên đây có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng xyclohexan hoặc xyclopropyl; theo phương án khác nữa, R^{20} và R^{21} như được xác định trên đây có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng xyclopropyl.

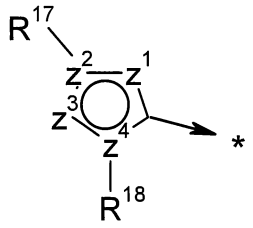
Theo một phương án, R^{18} là phenyl hoặc heteroaryl mà tuỳ ý được thế bằng nhóm -CN, -OH, halo, $-COOR^M$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -O-(C_1-C_6alkyl), -O-(C_3-C_6xycloalkyl), -S-(C_1-C_6alkyl), -S-(C_3-C_6xycloalkyl), $-NR^HR^J$, $-N(R^L)$(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)$(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)C(O)$-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)C(O)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-C(O)N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-C(O)N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-C(O)N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, $-C(O)N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, $-N(R^L)C(O)N(R^HR^J)$, $-C(O)N(R^HR^J)$, $-N(R^L)C(O)N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)C(O)N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, $-N(R^L)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, $-S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, $-S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, $-S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, $-N(R^L)S(O)_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, $-N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, $-S(O)_2N(R^HR^J)$, $-N(R^L)S(O)_2R^L$, $-N(R^L)C(O)R^L$, OR^L, SR^L, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số alkyl, xycloalkyl, alkylen, xycloalkylen, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-(C_1-C_6 alkyl), heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) và heteroxycloalkylcarbonyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, $-OR^L$ hoặc halo. Theo phương án khác nữa, R^{18} là phenyl được thế bằng -(C_1-C_6alkyl).

Theo một phương án, R^{18} là -(C_1-C_6alkyl) hoặc -(C_3-C_7xycloalkyl).

Theo một phương án, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N; theo phương án khác,

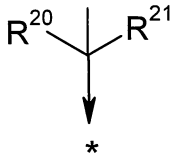
z^1 = O, z^2= C, z^3 và z^4 là N; theo phương án khác nữa, z^1 = -CH-, z^2 và z^3 là N và z^4 là -CH-; theo phương án bổ sung, z^1 = N, z^2 là C, z^3 là N và z^4 là O; theo phương án khác nữa, z^1 = N, z^2 là C, z^3 là O và z^4 là N.

Theo phương án bổ sung, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

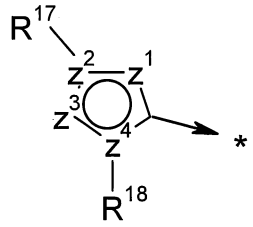
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 là oxy, z^4 là N, R^{18} là cặp chưa được gắn kết và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

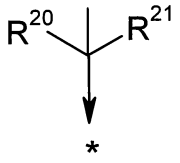
trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$.

Theo phương án khác nữa, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

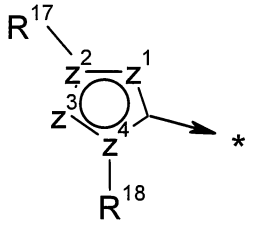
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

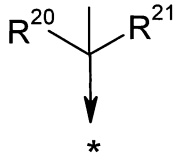
trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$.

Theo phương án khác, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

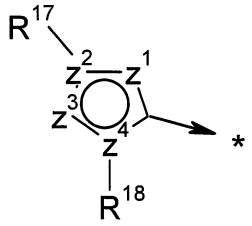
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

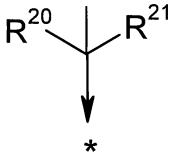
trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và trong đó, R^{18} là phenyl, mà có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm -CN, -OH, $-COOR^M$, C_1-C_6alkyl, $-N(R^L)(C_2$-C_6alkylen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl), và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, -(C_1-C_6alkylen)-, -(C_2-C_6alkylen)-, (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl) và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, OR^L hoặc halo.

Theo phương án khác nữa, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

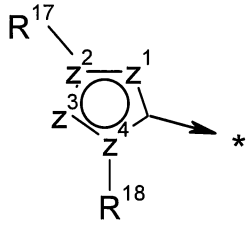
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

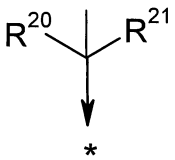
trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là phenyl, mà được thế ở vị trí para bằng nhóm C_1-C_6alkyl.

Theo phương án bổ sung, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

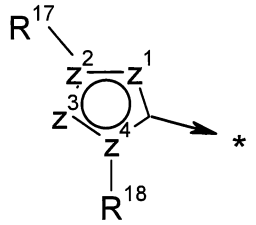
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

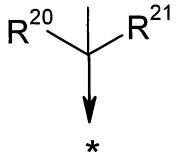
trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là phenyl, mà được thế ở vị trí meta bằng nhóm $-O-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J$ hoặc $-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J$.

Theo phương án khác, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

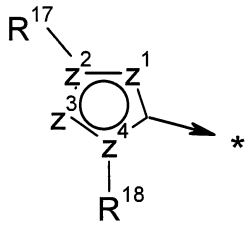
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh mà là tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6alkyl, $-N(R^L)(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J$, hoặc $-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J$, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, $-(C_1-C_6alkylen)-$, $-(C_2-C_6alkylen)-$, $(C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6$ alkyl) và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, OR^L hoặc halo. Theo một phương án, đối với các hợp chất này, R^{18} là vòng imidazol mà tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6alkyl, $-N(R^L)(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J$, hoặc $-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J$.

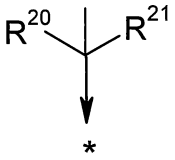
Theo phương án khác, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb)

;

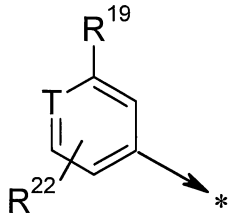
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là nhóm -(C_1-C_6alkyl), tuỳ ý được thế bằng nhóm -OH hoặc $-NR^HR^J$, hoặc nhóm (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) mà có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl.

Theo phương án khác nữa, R^2 là gốc có công thức (IIIc):



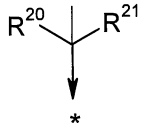
(IIIc)

;

Theo một phương án, R^{19} là được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $-CF_3$, $-NR^ER^F$, -(C_3-C_6xycloalkyl), -(C_3-C_6heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl trong đó nhóm bất kỳ trong số xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_2 alkyl, C_3-C_5 xycloalkyl, hoặc halo. Theo phương án khác, R^{19} là được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $-CF_3$, morpholin, xyclohexyl, phenyl hoặc pyridyl trong đó nhóm bất kỳ trong số morpholin, xyclohexyl, phenyl

hoặc pyridyl có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm metyl, -F hoặc -Cl.

Theo phương án khác, R^{19} là nhóm có công thức chung (V):



(V)

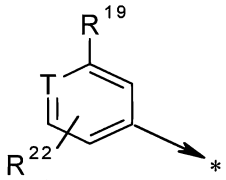
.

Theo một phương án, T là -N=. Theo phương án khác, T là $-CR^{23}=$.

Theo một phương án, R^{22} là H, F, -Cl, $-CH_3$, hoặc -CN; theo phương án khác, R^{22} là H hoặc F.

Theo một phương án, R^{23} là H, F, -Cl, $-CH_3$, hoặc -CN; theo phương án khác, R^{23} là -Cl.

Theo phương án khác, R^2 là gốc có công thức (IIIc):

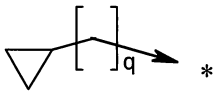


(IIIc)

;

trong đó, R^{19} là -(C_3-C_6heteroxycloalkyl), mà tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_2 alkyl, C_3-C_5 xycloalkyl, hoặc halo; trong đó T là $-CR^{23}=$, R^{22} là H hoặc F.

Theo phương án khác nữa, R^2 là gốc có công thức (IIId):

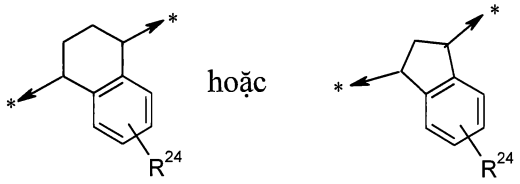


(IIId)

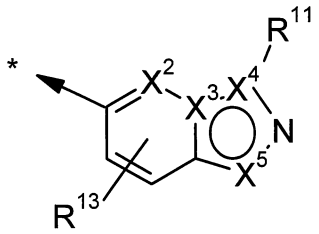
.

Theo một phương án, q là 0, 1 hoặc 2; theo phương án khác, q là 0 hoặc 1. Theo phương án khác nữa, q là zero.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA) trong đó W là NH, Y là nhóm $-O(CR^3R^4)_n-$ và n là 0, A là nhóm:



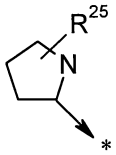
trong đó, R^1 là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y qua cacbon liền kề với X^2:



(IIca)

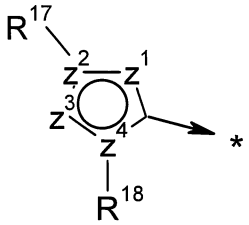
và trong đó X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nhóm -CH-, và R^{13} là hydro;

trong đó, R^{11} là nhóm:



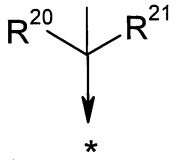
trong đó, R^{25} là tuỳ ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4;

trong đó, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

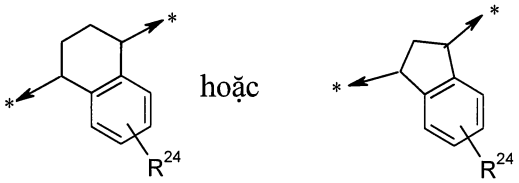
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

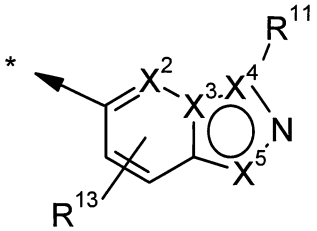
trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và trong đó R^{18} là phenyl, mà có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm -CN, -OH, $-COOR^M$, C_1-C_6alkyl, $-N(R^L)(C_2$-C_6alkylen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, -(C_1-C_6alkylen)-, -(C_2-C_6alkylen)-, (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl) và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, OR^L hoặc halo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IB) trong đó W là NH, Y là nhóm $-O(CR^3R^4)_n-$ và n là 0, A là nhóm:



hoặc

trong đó, R^1 là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y qua cacbon liền kề với X^2:

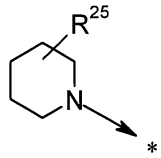


(IIca)

và trong đó X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử

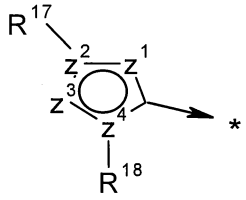
nitơ và X^2 là nhóm -CH-, và R^{13} là hydro;

trong đó, R^{11} là nhóm:



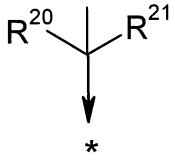
trong đó, R^{25} là tuỳ ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4:

trong đó, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb)

trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):

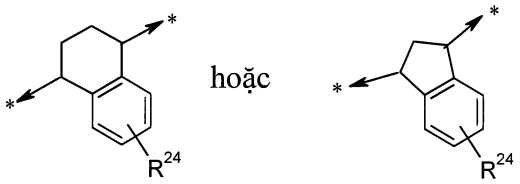


(IV)

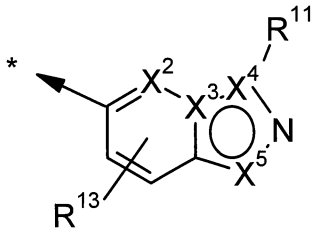
trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và trong đó R^{18} là phenyl, mà có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm -CN, -OH, $-COOR^M$, C_1-C_6alkyl, $-N(R^L)(C_2$-C_6alkylen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, -(C_1-C_6alkylen)-, -(C_2-C_6alkylen)-,

(C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, OR^L hoặc halo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IC) trong đó W là NH, Y là nhóm -O(CR^3R^4)$_n$- và n là 0, A là nhóm:



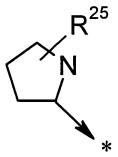
trong đó, R^1 là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y qua cacbon liền kề với X^2:



(IIca)

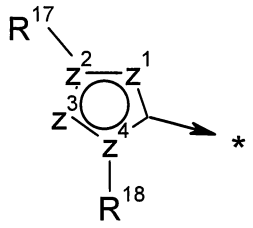
và trong đó X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nhóm -CH-, và R^{13} là hydro;

R^{11} là nhóm:



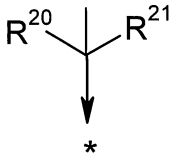
trong đó, R^{25} là tuỳ ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4;

R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

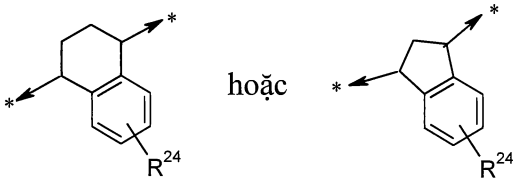
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



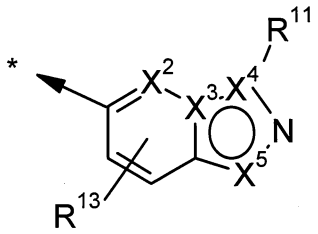
(IV)

trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mà tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6alkyl, $-N(R^L)(C_2$-C_6alkylen)-NR^HR^J, hoặc -(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, -(C_1-C_6alkylen)-, -(C_2-C_6alkylen)-, (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6xycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, OR^L hoặc halo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (ID) trong đó W là NH, Y là nhóm $-O(CR^3R^4)_n$- và n là 0, A là nhóm:



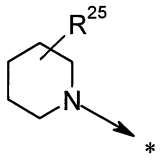
R1 là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y qua cacbon liền kề với X_2:



(IIca)

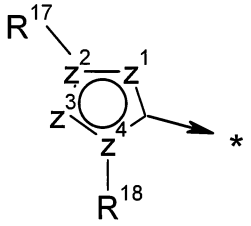
và trong đó X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nhóm -CH-, và R^{13} là hydro;

trong đó, R^{11} là nhóm:



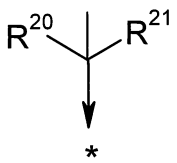
trong đó, R^{25} là tuỳ ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4;

trong đó, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

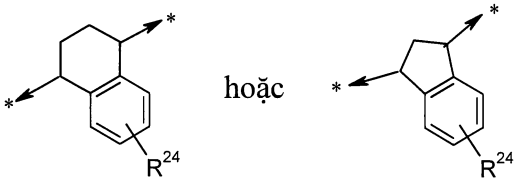
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



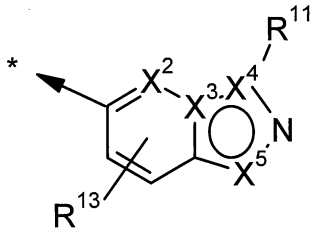
(IV)

trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mà là tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6alkyl, $-N(R^L)(C_2$-C_6alkylen)-NR^HR^J, hoặc $-(C_1$-C_6alkylen)-NR^HR^J, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, $-(C_1$-C_6alkylen)-, $-(C_2$-C_6alkylen)-, (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl) và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, OR^L hoặc halo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IE) trong đó W là NH, Y là nhóm $-O(CR^3R^4)_n-$ và n là 0, A là nhóm:



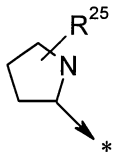
trong đó, R^1 là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y qua cacbon liền kề với X_2:



(IIca)

và trong đó X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nhóm -CH-, và R^{13} là hydro;

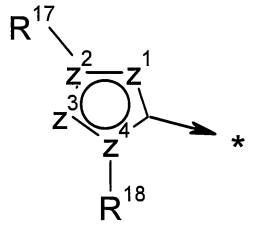
trong đó R^{11} là nhóm:



trong đó, R^{25} là tuỳ ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là

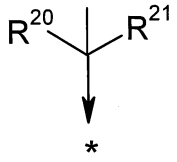
điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4;

trong đó, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

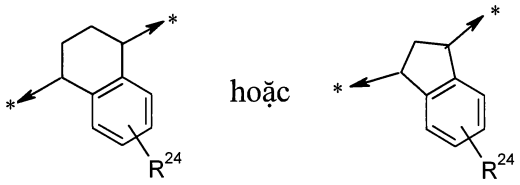
trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

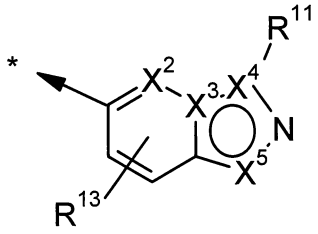
trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là nhóm -(C_1-C_6alkyl), tuỳ ý được thế bằng nhóm -OH hoặc $-NR^HR^J$, hoặc nhóm (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) mà có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IF) trong đó W là NH, Y là nhóm $-O(CR^3R^4)_n-$ và n là 0, A là nhóm:



hoặc

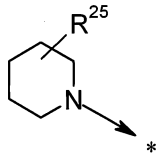
trong đó, R^1 là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y qua cacbon liền kề với X_2:



(IIca)

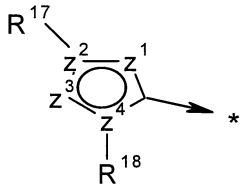
và trong đó X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nhóm -CH-, và R^{13} là hydro;

trong đó, R^{11} là nhóm:



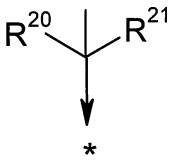
trong đó, R^{25} là tuỳ ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn trong danh sách gồm có: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn đối với nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4;

trong đó, R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

trong đó, z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

trong đó, R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, và R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là nhóm -(C_1-C_6alkyl), tuỳ ý được thế bằng nhóm -OH hoặc $-NR^HR^J$, hoặc nhóm (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) mà có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất được chọn trong số các hợp chất sau:

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-pyrolidin-2-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperazin-1-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-isopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(6-xyano-pyridin-

3-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

N-(4-{(1S,4S)-4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-pyridin-2-yl)-2-metoxy-axetamit;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[1-(2-hydroxy-etyl)-1H-indazol-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-((R)-3-pyrolidin-2-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

N-(4-{(1R,4S)-4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-pyridin-2-yl)-2-metoxy-axetamit;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-morpholin-4-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-pyrolidin-1-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyridin-3-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-

naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(6-morpholin-4-ylmetyl-pyridin-3-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[1-(2,2-diflo-etyl)-piperidin-4-ylmetyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-hydroxy-etyl)-metyl-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-

(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

Etyl este của axit 3-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-benzoic;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etylsulfanyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-(2-Hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,3S)-3-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-indan-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[metyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-dimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-

naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxymetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]oxazepan-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(2-tert-Butyl-5-p-tolyl-3H-imidazol-4-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etylsulfanyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4S)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-isopropyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-etyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxyetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-piperazine-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-piperidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-pyrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetylamino-1-metyl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxy-4-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-metyl-1-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-4-metyl-morpholin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-hydroxy-propyl)-pyrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hydroxymetyl-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetyl-piperazin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-trimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-

naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-piperidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-flo-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-(cis-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetylamino-xyclopentyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[(1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-metyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

N-(5-tert-Butyl-2-metoxy-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-metansulfonamit;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[8-metyl-3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(3-tert-Butyl-1'-metyl-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

N-[5-tert-Butyl-2-metoxy-3-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-phenyl]-metansulfonamit;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-morpholin-4-yl-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(3-dimetylamino-propyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-Dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-(3-flo-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-Xyclopropyl-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{(1S,4R)-4-[3-(8-Aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-morpholin-4-yl-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-dimetylamino-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-piperidin-1-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(etyl-metyl-amino)-etyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-piperidin-1-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-

6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-etyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{2-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl }-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(etyl-metyl-amino)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-yl-metyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-((R)-2-dimetylamino-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-((S)-2-dimetylamino-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[2-[3-(2-Dimetylamino-etoxy)-phenyl]-5-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dietylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-

1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-piperidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-flopiperidin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-[1,4]-diazepan-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(2-{3-[2-(8-Aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-etoxy]-phenyl}-5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(etyl-metyl-amino)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-(3-{2-[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-etoxy}-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metoxy-piperidin-1-yl-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(3-oxa-8-aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metoxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-{[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-metyl}-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-dimetylaminometyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]hept-2-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-dimetylaminometyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metoxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

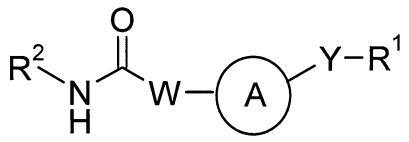
1-(5-tert-Butyl-2-{4-[(etyl-metyl-amino)-metyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-{[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-metyl}-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure;

và muối dược dụng của chúng.

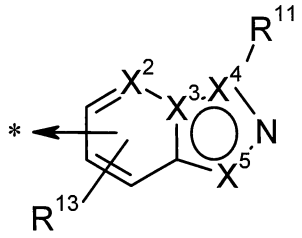
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (J), hoặc muối dược dụng của nó:



(J)

trong đó, R^2, W, A và Y có cùng nghĩa như được nêu ở trên đối với hợp chất có công thức (I); và trong đó:

R^1 là nhóm (IIc) trong đó R^{13}, X^2, X^3, X^4 và X^5 có cùng nghĩa như được nêu ở trên đối với hợp chất có công thức (I):



(IIc)

và trong đó R^{11} là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh là được thế bằng nhóm -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^RR^S, trong đó C_2-C_6alkylen có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo;

R^R và R^S mỗi lần xuất hiện độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là được thế bằng một hoặc nhiều nhóm OR^T, CN hoặc halo; theo cách khác, R^R và R^S, có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ vòng một hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm OR^T, CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này là tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, OR^D, CN hoặc halo; và hệ một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh này tuỳ ý chứa thêm nguyên tử khác loại nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tuỳ ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl trong đó nhóm bất kỳ trong số alkyl hoặc xycloalkyl này có thể tuỳ ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, OR^D, CN, hoặc halo; và

R^T mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, $-CH_3$ hoặc $-C_2H_5$.

Khi áp dụng được, tất cả các nhóm hoặc phương án được ưu tiên được mô tả dưới đây đối với hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib) và (Ic) có thể được kết hợp cùng với nhau và cũng áp dụng cho hợp chất có công thức (J) như được xác định trên đây với những sửa đổi thích hợp.

Tính hữu ích

Như được đề cập ở trên, hợp chất của sáng chế là chất ức chế p38MAPK và do đó có thể hữu dụng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có lợi từ sự ức chế enzym p38. Các bệnh và tình trạng bệnh này là đã được biết đến từ tài liệu chuyên ngành và một số bệnh đã được đề cập ở trên. Tuy nhiên, các hợp chất này thường được sử dụng làm chất chống viêm, đặc biệt là sử dụng trong việc điều trị bệnh hô hấp. Cụ thể là, các hợp chất có thể được sử dụng trong điều trị bệnh nghẽn phổi mạn tính (COPD), viêm phế quản mạn tính, xơ phổi, viêm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), khí thũng phổi hoặc khí thũng do thuốc lá gây ra, bệnh hen nội tại (bệnh hen không dị ứng) và ngoại lai (dị ứng), bệnh hen nhẹ, bệnh hen vừa phải, bệnh hen trầm trọng, bệnh hen kháng steroit, bệnh hen ưa bạch cầu trung tính, bệnh hen do viêm phế quản, bệnh hen do luyện tập gây ra, bệnh hen do nghề nghiệp và bệnh hen sau khi nhiễm vi khuẩn gây ra, chứng xơ nang, chứng xơ hoá phổi và chứng giãn phế quản.

Tác giả sáng chế bộc lộ việc sử dụng các hợp chất của sáng chế để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ mà có lợi từ sự ức chế enzym p38.

Tác giả sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất của sáng chế để sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ mà có lợi từ sự ức chế enzym p38.

Hơn nữa, tác giả sáng chế còn bộc lộ phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ mà có lợi từ sự ức chế enzym p38, phương pháp này bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Dược phẩm

Như được đề cập ở trên, các hợp chất mà sáng chế đề cập đến là các chất ức chế p38 và chúng hữu ích trong việc điều trị một số bệnh ví dụ các bệnh viêm đường hô hấp. Các ví dụ về các bệnh này là được đề cập trên đây và bao gồm bệnh hen, bệnh viêm mũi, hội chứng đường hô hấp dị ứng, bệnh viêm phế quản và bệnh nghẽn phổi mạn tính.

Cần hiểu rằng mức liều đặc hiệu đối với người bệnh cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, tuổi tác, thể trọng, sức khoẻ tổng thể, giới tính, khẩu phần ăn, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết, tổ hợp thuốc và mức trầm trọng của bệnh cụ thể cần điều trị. Mức liều tối ưu và tần số dùng liều sẽ được xác định theo thử nghiệm lâm sàng, như được đòi hỏi trong lĩnh vực dược phẩm. Nói chung, khoảng liều dùng hàng ngày để dùng qua đường miệng sẽ nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 100mg/kg thể trọng của người bệnh, thường là từ 0,01mg đến 50mg/kg, ví dụ từ 0,1 đến 10mg/kg, theo một liều đơn hoặc các liều dùng được chia nhỏ. Nói chung, khoảng liều dùng hàng ngày để dùng bằng cách xông sẽ nằm trong khoảng từ 0,1µg đến 1mg/kg thể trọng của người bệnh, tốt hơn là từ 0,1µg đến 50µg/kg, theo một liều đơn hoặc các liều dùng được chia nhỏ. Mặt khác, có thể cần phải sử dụng các liều nằm ngoài các giới hạn này trong một số trường hợp. Đối với mục đích của sáng chế, việc sử dụng qua đường xông là được ưu tiên.

Các hợp chất mà sáng chế đề cập đến có thể được bào chế để dùng theo đường bất kỳ phù hợp với các đặc tính dược động học của chúng. Dược phẩm có thể dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nén, viên nang, bột, hạt, viên thuốc hình thoi, dược phẩm dạng lỏng hoặc gel, như dung dịch dùng qua đường miệng, dùng cục bộ hoặc dung dịch hoặc huyền phù vô trùng dùng ngoài đường tiêu hoá. Viên nén và viên nang để dùng qua đường miệng có thể ở dạng liều đơn vị và có thể chứa các tá dược thông thường như chất kết dính, ví dụ xi-rô, keo, gelatin, sorbitol, tragacan hoặc polyvinyl-pyrolidon; chất độn ví dụ lactoza, đường, tinh bột ngô, canxi phosphat, sorbitol hoặc glyxin; chất bôi trơn viên nén, ví dụ magie stearat, bột talc, polyetylen glycol hoặc silic oxit; các chất gây phân rã ví dụ tinh bột khoai tây hoặc chất làm ướt chấp nhận được như natri lauryl sulfat. Viên nén có thể được bao ngoài theo các phương pháp đã được biết đến trong thực tiễn dược phẩm thông thường. Dược phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng có thể ở dạng, ví dụ, huyền phù trong nước hoặc có tính dầu, dung dịch, nhũ tương, xi-rô hoặc cồn ngọt hoặc có thể được tạo ra dưới dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc tá dược dạng lỏng thích hợp khác trước khi sử dụng. Các dược phẩm dạng lỏng này có thể chứa các chất phụ trợ thông thường như các chất tạo huyền phù, ví dụ sorbitol, xi-rô, metyl xenluloza, glucoza xi-rô, chất béo ăn được được hydro hoá gelatin; chất nhũ hoá, ví dụ lecithin, sorbitan monooleat, hoặc keo; tá dược dạng lỏng không chứa nước (mà có thể bao gồm các dầu ăn được), ví dụ dầu hạnh nhân, dầu dừa được tách chiết, các este có tính dầu như glyxerin, propylen glycol, hoặc rượu etyl; các chất bảo quản, ví dụ metyl hoặc propyl *p*-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic và nếu muốn các chất tạo hương vị hoặc tạo màu thông thường.

Để dùng khu trú cho da, dược chất có thể được bào chế thành kem, thuốc xức ngoài da hoặc thuốc mỡ. Dược phẩm dạng kem hoặc thuốc mỡ mà có thể được dùng làm dược phẩm là các dược phẩm thông thường đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ như được mô tả trong các sách giáo khoa thông thường về dược phẩm như: British Pharmacopoeia.

Hoạt chất cũng có thể được dùng ngoài đường tiêu hoá trong môi trường vô trùng. Phụ thuộc vào tá dược dạng lỏng và nồng độ được sử dụng, dược chất

có thể được tạo huyền phù hoặc được hoà tan trong tá dược dạng lỏng. Tốt hơn là, các chất phụ trợ như thuốc gây tê cục bộ, chất bảo quản và chất đệm có thể được hoà tan trong tá dược dạng lỏng.

Tuy nhiên, để điều trị bệnh viêm đường hô hấp, các hợp chất của sáng chế cũng có thể được bào chế để xông, ví dụ như thuốc xịt mũi hoặc bột khô hoặc dụng cụ xông sol khí. Để phân phối bằng cách xông, hoạt chất tốt hơn là ở dạng vi hạt. Chúng có thể được tạo ra bằng nhiều kỹ thuật, bao gồm phun khô, làm khô lạnh và micron hoá. Việc sinh ra sol khí có thể được thực hiện bằng các sử dụng, ví dụ, máy phun tia được điều áp hoặc máy phun siêu âm, tốt hơn là bằng cách sử dụng sol khí định lượng được điều khiển bằng cách sử dụng chất đẩy hoặc dùng hoạt chất được micron hoá không chứa chất đẩy từ, ví dụ, các nang xông hoặc các hệ phân phối "bột khô" khác.

Ví dụ, dược phẩm của sáng chế có thể được bào chế dưới dạng huyền phù để phân phối từ dụng cụ khí dung hoặc đưới dạng sol khí trong chất đẩy dạng lỏng, ví dụ để sử dụng trong dụng cụ xông liều được định lượng bằng điều áp (PMDI). Các chất đẩy thích hợp để sử dụng trong PMDI là đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) và HFA-152 (CH_4F_2 và isobutan).

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm của sáng chế là ở dạng bột khô, để phân phối bằng cách sử dụng dụng cụ xông bột khô (DPI). Nhiều loại DPI là đã được biết đến.

Vi hạt để phân phối theo cách dùng có thể được bào chế với tá dược mà trợ giúp việc phân phối và giải phóng. Ví dụ, trong dược phẩm bột khô, vi hạt có thể được bào chế với hạt chất mang lớn mà trợ giúp dòng chảy từ DPI vào phổi. Hạt chất mang thích hợp là đã được biết đến và bao gồm hạt lactoza; chúng có thể có đường kính khí động lực trung bình theo khối lượng lớn hơn 90μm.

Trong trường hợp dược phẩm dựa trên sol khí, ví dụ là:

Hợp chất của sáng chế	24mg / hộp nhỏ
Lecithin, NF đậm đặc trong nước	1,2mg / hộp nhỏ

Tricloflometan, NF	4,025g / hộp nhỏ
Diclodiflometan, NF	12,15g / hộp nhỏ.

Hoạt chất có thể được phân liều như được mô tả phụ thuộc vào hệ dụng cụ xông được sử dụng. Ngoài các hoạt chất, các dạng chế phẩm còn có thể chứa các tá dược, như, ví dụ, các chất đẩy (ví dụ Frigen trong trường hợp sol khí định lượng), các chất có hoạt tính bề mặt, chất nhũ tương, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất tạo hương, chất độn (ví dụ lactoza trong trường hợp dụng cụ xông bột) hoặc nếu thích hợp, các hoạt chất khác.

Đối với các mục đích xông, rất nhiều hệ có bán trên thị trường trong đó sol khí có kích cỡ hạt tối ưu có thể được sinh ra và được dùng, bằng cách sử dụng kỹ thuật xông mà là thích hợp đối với người bệnh. Ngoài việc sử dụng đầu nối (bộ đệm, bộ nong) và vật chứa hình quả lê (ví dụ Nebulator®, Volumatic®), và các thiết bị tự động phát ra chất phun phồng (Autohaler®), đối với sol khí được định lượng, cụ thể là trong trường hợp về dụng cụ xông bột, nhiều dung dịch kỹ thuật là có sẵn (ví dụ Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® hoặc dụng cụ xông ví dụ như được mô tả trong EP-A-0505321). Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể được phân phối trong các thiết bị đa khoang do đó cho phép phân phối các chất tổ hợp.

Các tổ hợp

Các hợp chất khác có thể được trộn với các hợp chất mà sáng chế đề cập đến để ngăn ngừa và điều trị các bệnh viêm, cụ thể là các bệnh hô hấp. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị khác. Các chất điều trị thích hợp đối với liệu pháp điều trị tổ hợp với các hợp chất của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở: (1) corticosteroit, như fluticason propionat, fluticason furoat, mometason furoat, beclometason dipropionat, ciclesonit, budesonit, GSK 685698, GSK 870086, QAE 397, QMF 149, TPI-1020; (2) chất chủ vận β2-thụ thể adrenalin như salbutamol, albuterol, terbutalin, fenoterol, và chất chủ vận thụ thể β2-adrenalin tác dụng kéo dài như salmeterol, indacaterol, formoterol (bao

gồm formoterol fumarat), arformoterol, carmoterol, GSK 642444, GSK 159797, GSK 159802, GSK 597501, GSK 678007, AZD3199; (3) corticosteroit/các sản phẩm tổ hợp chất chủ vận β2 có tác dụng kéo dài như salmeterol/ fluticason propionat (Advair/Seretide), formoterol/budesonit (Symbicort), formoterol/fluticason propionat (Flutiform), formoterol/ciclesonit, formoterol/mometason furoat, formoterol/ beclometason dipropionat, indacaterol/mometason furoat, Indacaterol/QAE 397, GSK 159797/GSK 685698, GSK 159802/GSK 685698, GSK 642444/GSK 685698, GSK 159797/GSK 870086, GSK 159802/GSK 870086, GSK 642444/GSK 870086, arformoterol/ciclesonit;(4) chất chống tiết cholin, ví dụ chất đối kháng thụ thể muscarinic-3 (M3) như ipratropi bromua, tiotropi bromua, Aclidinium (LAS-34273), NVA-237, GSK 233705, Darotropium, GSK 573719, GSK 961081, QAT 370, QAX 028, EP-101; (5) chất chủ vận chống tiết cholin- M3/thụ thể β2-adrenalin dược lý kép như GSK961081, AZD2115 và LAS190792; (6) chất điều biến leukotrien, ví dụ chất đối kháng leukotrien như các chất ức chế sinh tổng hợp montelukast, zafirulast hoặc pranlukast hoặc leukotrien như Zileuton hoặc BAY-1005, hoặc chất đối kháng LTB4 như Amelubant, hoặc chất ức chế FLAP như GSK 2190914, AM-103; (7) chất ức chế phosphodiesteraza-IV (PDE-IV) (qua đường miệng hoặc xông), như roflumilast, cilomilast, Oglemilast, ONO-6126, Tetomilast, Tofimilast, UK 500,001, GSK 256066; (8) kháng histamin ví dụ chất đối kháng thụ thể histamin-1 (H1) chọn lọc như fexofenadin, citirizin, loratidin hoặc astemizol hoặc chất đối kháng thụ thể kép H1/H3 như GSK 835726, GSK 1004723, hoặc chất đối kháng thụ thể histamin-4 (H4) chọn lọc, như ZPL3893787; (9) các chất chống ho, như codein hoặc dextramorphan; (10) chất tiêu chất nhầy, ví dụ N axetyl xystein hoặc fudostein; (11) chất điều biến long đờm/tiêu nhầy, ví dụ ambroxol, dung dịch ưu trương (ví dụ nước muối hoặc manitol) hoặc chất hoạt động bề mặt; (12) peptit tiêu chất nhầy, ví dụ deoxyribonocleaza I tái tổ hợp của người (dornaza-alfa và rhDNaza) hoặc helicidin; (13) thuốc kháng sinh, ví dụ azithromycin, tobramycin và aztreonam; (14) chất ức chế COX-1 / COX-2 không chọn lọc, như ibuprofen hoặc ketoprofen; (15) chất ức chế COX-2, như celecoxib và rofecoxib; (16) chất đối kháng VLA-4,

như các chất được mô tả trong WO97/03094 và WO97/02289; (17) chất ức chế TACE và chất ức chế TNF-α, ví dụ các kháng thể đơn dòng kháng TNF, như Remicade và CDP-870 và các phân tử globulin miễn dịch thụ thể TNF, như Enbrel; (18) chất ức chế metalloproteaza cơ chất, ví dụ MMP-12; (19) chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính của người, như ONO-6818 hoặc các chất được mô tả trong WO2005/026124, WO2003/053930 và WO06/082412; (20) các chất đối kháng A2b như các chất được mô tả trong WO2002/42298; (21) các chất điều biến chức năng của thụ thể chemokin, ví dụ chất đối kháng của CCR3 và CCR8; (22) các hợp chất mà điều biến tác động của các thụ thể prostanoit khác, ví dụ chất đối kháng thromboxan A_2; chất đối kháng DP1 như MK-0524, chất đối kháng CRTH2 như ODC9101 và OC000459 và AZD1981 và chất đối kháng DP1/CRTH2 hỗn hợp như AMG 009 và AMG853; (23) chất chủ vận PPAR bao gồm các chất chủ vận PPAR alpha (như fenofibrat), chất chủ vận PPAR delta, chất chủ vận PPAR gama như Pioglitazon, Rosiglitazon và Balaglitazon; (24) các metylxanthin như theophyllin hoặc aminophyllin và các tổ hợp metylxanthin/corticosteroit như theophyllin/budesonit, theophyllin/fluticason propionat, theophyllin/ciclesonit, theophyllin/mometason furoat và theophyllin/beclometason dipropionat; (25) chất chủ vận A2a như các chất được mô tả trong EP1052264 và EP1241176; (26) chất đối kháng CXCR2 hoặc IL-8 như SCH 527123 hoặc GSK 656933; (27) chất điều biến tín hiệu IL-R như kineret và ACZ 885; (28) chất đối kháng MCP-1 như ABN-912.

Sáng chế cũng đề cập đến kit bao gồm dược phẩm chứa các hợp chất của sáng chế ở dạng đơn lẻ hoặc trong tổ hợp với hoặc trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và/hoặc tá dược và thiết bị mà có thể là dụng cụ xông bột khô đơn liều hoặc đa liều, dụng cụ xông hoặc dụng cụ khí dung định liều.

Phương pháp điều chế

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các hợp chất của sáng chế, theo các phương pháp điều chế chung được mô tả trong phần này. Trong các sơ đồ phản ứng sau đây, trừ khi có quy định khác, các nhóm

được đề cập đến là có cùng nghĩa như các nhóm được định nghĩa đối với hợp chất có công thức (I).

Chuyên gia trong lĩnh vực này có thể có, nếu thích hợp, các cải tiến thích hợp về các điều kiện được mô tả một cách cụ thể trong phần thử nghiệm để phù hợp với các phương pháp điều chế các hợp chất khác của sáng chế. Các cải tiến này có thể bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, việc sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp để tạo ra các hợp chất khác nhau, các thay đổi về dung môi và nhiệt độ phản ứng, sự thay đổi về các chất phản ứng với vai trò hoá học tương đương, việc đưa vào hoặc loại bỏ các bước bảo vệ/khử bảo vệ của các nhóm chức nhạy với các điều kiện phản ứng và chất tham gia phản ứng, cũng như việc đưa vào hoặc loại bỏ các bước điều chế cụ thể hướng đến tạo nhóm chức hoá học khác của khung hoá học.

Các quy trình mà có thể được sử dụng và được mô tả và được báo cáo trong phần "Ví dụ thực hiện sáng chế" và sơ đồ, sẽ không được coi là làm giới hạn phạm vi của các phương pháp điều chế có thể dùng để điều chế các hợp chất của sáng chế.

Quy trình được mô tả là có lợi một cách đặc biệt do nó dễ dàng được điều biến một cách phù hợp, thông qua một phương án thích hợp bất kỳ đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, để thu được hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất mong muốn của sáng chế. Các biến thể này đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Dựa vào quan điểm trên đây, sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là nhóm bất kỳ trong số các nhóm được mô tả có thể có mặt nguyên dạng hoặc ở dạng được bảo vệ bất kỳ phù hợp.

Cụ thể là, các nhóm chức có mặt trong hợp chất trung gian và hợp chất mà có thể tạo ra phản ứng phụ không mong muốn và các sản phẩm phụ, là cần thiết phải được bảo vệ một cách phù hợp trước khi tiến hành alkyl hoá, axyl hoá, phản ứng liên hợp hoặc sulfonyl hoá. Tương tự, việc khử bảo vệ tiếp theo của chinh các nhóm được bảo vệ có thể được thực hiện khi kết thúc phản ứng.

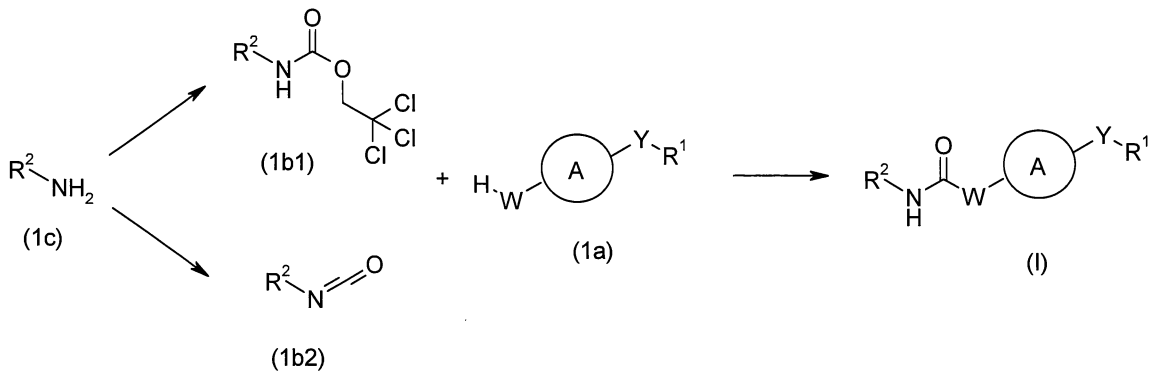
Theo sáng chế, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "nhóm bảo vệ" có nghĩa là nhóm bảo vệ phù hợp để bảo vệ chức năng của nhóm mà nó được gắn vào. Thông thường, các nhóm bảo vệ được sử dụng để bảo vệ các nhóm chức amino, hydroxyl, hoặc carboxyl. Do đó, các nhóm bảo vệ thích hợp bao gồm, ví dụ, benzyl, benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, alkyl hoặc benzyl este hoặc tương tự, mà cũng đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này [xem, khái quát chung, ấn phẩm: T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

Tương tự, việc bảo vệ và khử bảo vệ chọn lọc của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, ví dụ bao gồm các nhóm carbonyl, hydroxyl hoặc amino, có thể được thực hiện theo các phương pháp đã được biết đến thường được áp dụng trong hoá học tổng hợp hữu cơ.

Sự tạo muối tuỳ ý của hợp chất có công thức (I) hoặc N-oxit trên vòng pyridin của nó có thể được thực hiện bằng cách biến đổi một cách phù hợp nhóm bất kỳ trong số các nhóm axit hoặc amino tự do thành các muối dược dụng tương ứng. Cũng trong trường hợp này, các điều kiện vận hành được áp dụng để tạo muối tuỳ ý của các hợp chất theo sáng chế là đều thuộc kiến thức thông thường của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Dựa trên phần mô tả trên đây, rõ ràng rằng các quy trình trên đây, bao hàm biến thể bất kỳ của nó để tạo ra các hợp chất thích hợp của sáng chế, có thể được biến đổi theo cách thuận tiện để phù hợp với các điều kiện phản ứng với nhu cầu cụ thể, ví dụ bằng cách chọn các chất làm ngưng tụ, dung môi và các nhóm bảo vệ thích hợp, như một trường hợp có thể.

Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được tạo ra theo phương pháp được minh hoạ trong sơ đồ 1.



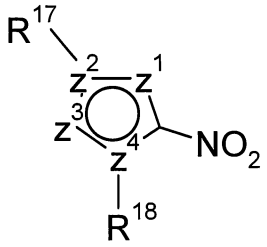
Sơ đồ 1

Hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (1a) bằng cách cho phản ứng với hợp chất có công thức chung (1b1) hoặc (1b2) trong đó R^2 là như được xác định trong công thức chung (I), trong dung môi thích hợp như dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit hoặc axetonitril, với sự có mặt của bazơ như diisopropyletylamin ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong hoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức chung (1b1) và (1b2) là được biết đến trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được tạo ra từ amin có công thức chung (1c) theo các quy trình được biết đến trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ xem WO2006009741, EP1609789).

Hợp chất có công thức chung (1c) là được biết đến trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách áp dụng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành thích hợp (ví dụ WO2010077836, WO2006009741, WO2008125014, J. Med Chem., 2007, 50, 4016, Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1987, 96, 675-709, Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, 4, 4158-4164).

Hợp chất có công thức chung (1ca), nghĩa là hợp chất có công thức (1c) trong đó R^2 là nhóm có công thức (IIIb) và R^{17}, R^{18}, z^1, z^2, z^3 và z^4 là như được xác định trên đây có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1e):

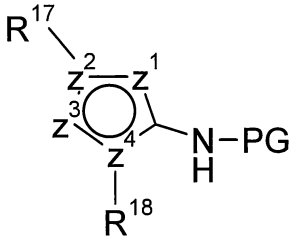


(1e)

bằng cách sử dụng chất khử thích hợp như thiếc (II) clorua, sắt hoặc khí hydro với chất xúc tác thích hợp như paladi trên cacbon, trong dung môi thích hợp như metanol, etanol hoặc axit axetic, ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức chung (1e) là đã được biết đến trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ WO2008034008, WO20110189167, WO2010068258).

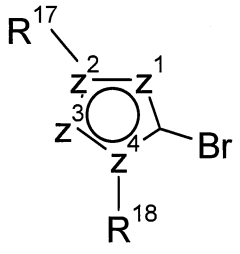
Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (1ca) như được xác định trên đây có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1f), trong đó R^{17}, R^{18}, z^1, z^2, z^3 và z^4 là như được xác định trên đây và trong đó PG là nhóm bảo vệ tương thích thích hợp đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như benzyl, benzyl carbamat hoặc tert-butyl carbamat:



(1f)

bằng cách sử dụng các điều kiện khử bảo vệ thích hợp như axit clohydric, axit trifloaxetic hoặc hydro được xúc tác bởi ví dụ paladi trên cacbon, trong dung môi thích hợp như diclometan, metanol, etanol hoặc axit axetic, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Hợp chất có công thức chung (1f) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức (1g), trong đó R^{17}, R^{18}, z^1, z^2, z^3 và z^4 là như được xác định trên đây:

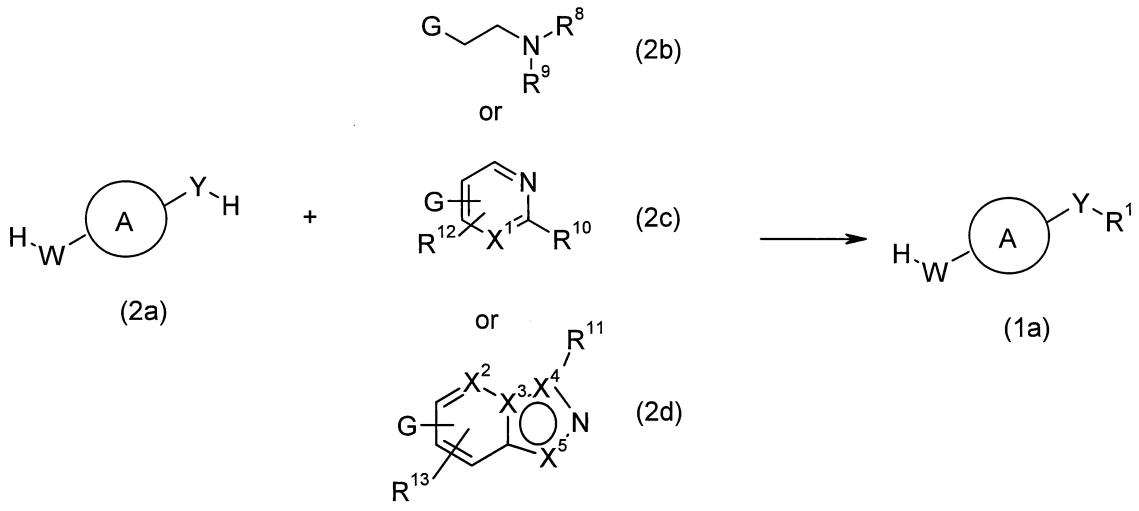


(1 g) H_2N–PG (1h)

với hợp chất có công thức (1h) như được nêu trên đây trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như benzyl, benzyl carbamat hoặc tert-butyl carbamat, bằng cách sử dụng các điều kiện thích hợp như với sự có mặt của bazơ như kali carbonat hoặc diisopropyletyl amin hoặc trong các điều kiện Buchwald (với chất xúc tác như $Pd(OAc)_2$, phối tử như 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl và bazơ như natri tert-butoxit), trong dung môi thích hợp như toluen hoặc tetrahydrofuran, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C.

Hợp chất có công thức chung (1g) và (1h) là đã được biết đến trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng áp dụng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành thích hợp (ví dụ WO2011042389, Chemistry-A European Journal, 2011, 17, 6606-6609, S6606/1-S6606/38).

Hợp chất có công thức chung (1a) có thể được điều chế theo phương pháp được minh hoạ trong sơ đồ 2.

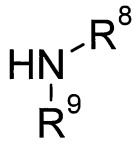


Sơ đồ 2

Hợp chất có công thức chung (1a) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (2a) bằng cách cho phản ứng với hợp chất có công thức chung (2b), (2c) hoặc (2d). trong đó, G là nhóm hoá học thích hợp đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này được chọn sao cho nó có thể tạo thuận lợi cho phản ứng liên hợp thích hợp như phản ứng thay thế ái nhân hoặc phản ứng liên hợp ngang được xúc tác kim loại: Ví dụ trong các trường hợp mà Y là -O-, -S- hoặc -NR^7-, các ví dụ về G có thể bao gồm halogen hoặc nhóm rời chuyển thích hợp như mesylat hoặc triflat được liên kết trực tiếp hoặc gắn vào qua nhóm -$(CR^3R^4)_n$-. Các ví dụ về các điều kiện phản ứng liên hợp được sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng bazơ như natri hydrua hoặc kali *tert*-butoxit và 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit, toluen, 1,4-dioxan hoặc axetonitril ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C. Ví dụ trong trường hợp nếu Y là -O- và G là -OH hoặc –SH, phương pháp để thực hiện phản ứng liên hợp này có thể bao gồm các điều kiện Mitsunobu (dietylazodicarboxylat/triphenylphosphin) trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 100°C. Ví dụ trong trường hợp nếu Y là -O-, -S- hoặc -NR^7- và G là nhóm như halogen, triflat hoặc axit boronic/este, phương pháp để thực hiện phản ứng liên hợp này có thể là trong các điều kiện phản ứng liên hợp được xúc tác kim loại (ví dụ paladi hoặc đồng) với sự có mặt của phối tử thích hợp như Xantphos hoặc 1,10-phenanthrolin với sự có mặt của bazơ như xezi carbonat trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 150°C. Ví dụ trong trường hợp nếu Y là -O- và G là nhóm như -COOMe, -COOH, isoxyanat, -OCOCl hoặc -$NHCOOCH_2CCl_3$, các ví dụ về các điều kiện để thực hiện phản ứng liên hợp này có thể bao gồm việc sử dụng bazơ như natri hydrua hoặc trietylamin hoặc chất kết hợp như HATU trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 150°C.

Hợp chất có công thức (2b) là có bán trên thị trường, là được biết đến

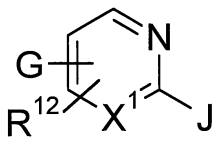
trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (2e), trong đó R^8 và R^9 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I), bằng cách áp dụng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành thích hợp (ví dụ WO 2006133006) hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như bằng cách cho hợp chất có công thức (2e) phản ứng với chất alkyl hoá thích hợp như dibromoetan hoặc bromoetanol với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua hoặc kali carbonat trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 150°C, hoặc bằng cách cho hợp chất có công thức (2e) phản ứng với aldehyt thích hợp với sự có mặt của chất khử như natri triaxetoxybohydrua trong dung môi thích hợp như dicloetan hoặc tetrahydrofuran ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 100°C.



(2e)

Hợp chất có công thức (2e) là có bán trên thị trường, là được biết đến trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành.

Hợp chất có công thức (2c) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (2f).

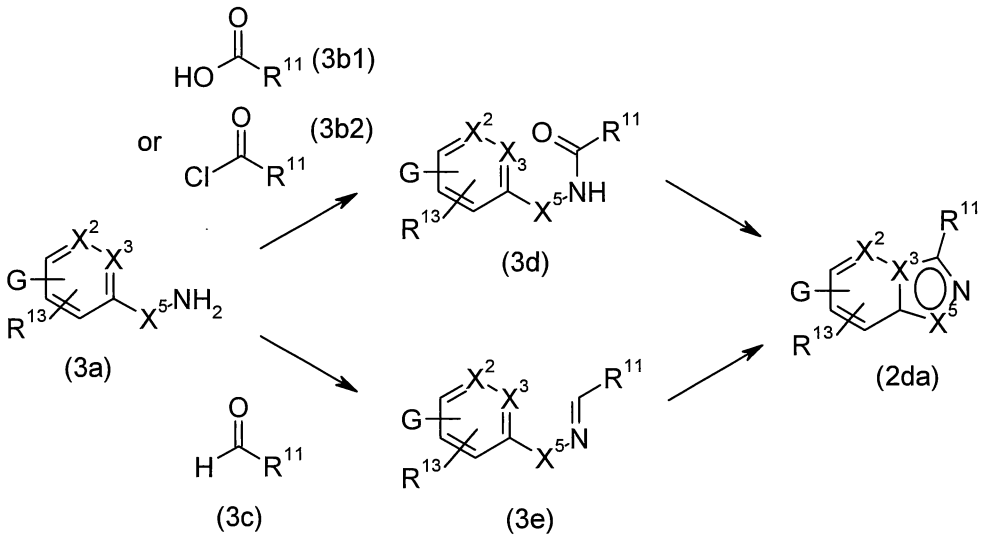


(2f)

trong đó, X_1 và R^{12} là được xác định như đối với hợp chất có công thức (I), G là nhóm như halogen, -O-PG hoặc - S-PG trong đó PG là nhóm bảo vệ như triisopropylsilyl hoặc *tert*-butyldimetylsilyl (các phương pháp và việc đưa vào và loại bỏ chúng là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết

đến) và J có thể là nhóm như halogen, $-NH_2$, -OH, -SH, -COOH, $-SO_2Cl$, nhóm này có thể được biến đổi bằng cách sử dụng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành để đưa nhóm thích hợp R^{10} vào bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ trong trường hợp nếu J là halogen, thì phương pháp như sự thay thế ái nhân bằng rượu, amin hoặc thiol thích hợp có thể được sử dụng với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua, trietylamin hoặc kali carbonat trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 150°C. Ví dụ trong trường hợp nếu J là $-NH_2$, -OH hoặc –SH, phương pháp như alkyl hoá có thể được sử dụng với chất alkyl hoá thích hợp như alkyl halogenua với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua hoặc kali carbonat trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 150°C. Ví dụ trong trường hợp nếu J là -COOH hoặc $-SO_2Cl$, phương pháp như phản ứng với amin thích hợp với sự có mặt của bazơ thích hợp như trietylamin hoặc chất kết hợp như HATU trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 150°C.

Hợp chất có công thức (2da), nghĩa là hợp chất có công thức(2a) trong đó X^4 = C có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong sơ đồ 3 dưới đây:



Sơ đồ 3

Hợp chất có công thức chung (2da) như được xác định trên đây có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (3e) bằng cách sử dụng chất oxy hoá thích hợp như chloramin T, chì tetraxetat hoặc phenyl iot (III) diaxetat, trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc etanol ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức chung (3e) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (3a) bằng cách cho phản ứng với aldehyt có công thức chung (3c) nêu trên,

trong dung môi thích hợp như etanol hoặc tetrahydrofuran ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C.

Hợp chất có công thức (3c) là có bán trên thị trường, được biết đến trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (2da) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (3d) bằng cách sử dụng chất khử nước thích hợp như chất phản ứng Burgess, triphenyl phosphin và hexacloetan, phospho oxyclorua, axit axetic hoặc các điều kiện Mitsunobu (dietylazodicarboxylat/triphenylphosphin/trimetylsilylazit), với sự không có mặt hoặc có mặt của dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, toluen hoặc NMP, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C.

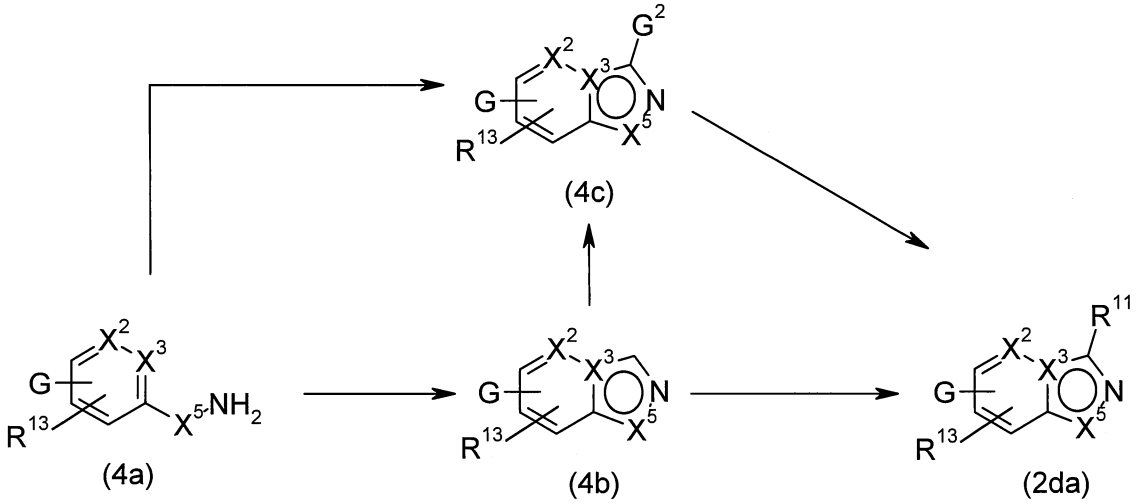
Hợp chất có công thức (3d) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (3a) bằng cách cho hợp chất có công thức (3a) phản ứng với hợp chất có công thức chung (3b1) kết hợp sử dụng chất axyl hoá/khử nước thích hợp như triphenylphosphin/tricloaxetonitril với sự có mặt của bazơ như diisopropyletylamin, trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc axetonitril, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C.

Hoặc bằng cách cho hợp chất có công thức (3a) phản ứng với hợp chất có

công thức chung (3b2) với sự có mặt của bazơ như diisopropyletylamin, trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc THF ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (3b1) và (3b2) là có bán trên thị trường, được biết đến trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (2da) như được xác định trên đây có thể được điều chế theo phương pháp trong sơ đồ 4:



Sơ đồ 4

Hợp chất có công thức chung (2da) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (4c), trong đó, G^2 có thể là nhóm như halogen, -CHO, -COOH, -COOEt và SO_2Cl.

Ví dụ, hợp chất có công thức chung (2da) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (4c), trong đó G^2 là halogen, bằng cách sử dụng các phương pháp như tiến hành phản ứng liên hợp được xúc tác bằng kim loại (ví dụ paladi) với dẫn xuất $R^{11}G^5$ thích hợp trong đó G^5 là nhóm như axit boronat/este hoặc stannan trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến 150°C. Phương pháp khác có thể bao gồm sự thay thế halogen này bằng nhóm thích hợp $R^{11}H$ (như nhóm chứa nhóm -NH, -OH hoặc -SH) với sự có mặt của bazơ như natri hydrua,

kali *tert*-butoxit hoặc N,N-dietylisopropylamin trong dung môi thích hợp như N,N-Dimetylformamit, toluen, 1,4-dioxan hoặc axetonitril ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C.

Nhóm G^2 cũng có thể được biến đổi từ các nhóm như halogen thành các nhóm như -CHO, -COOH, -COOEt và SO_2Cl bằng các phương pháp gắn kim loại đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như chất xúc tác paladi, sự hình thành Grignard hoặc sự trao đổi lithi halogen.

Hợp chất có công thức chung (2da) trong đó R^{11} là nhóm như $-CH_2-NR^AR^B$, $-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B$, $-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B$, $-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-OR^D$, $-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D$, $-C(O)N(R^AR^B)$, $-S(O)_2N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B$, $-S(O)_2N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B$, $-S(O)_2N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-OR^D$ hoặc $-S(O)_2N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D$ có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (4c), trong đó G^2 là -CHO, -COOH, -COOEt và $-SO_2Cl$, bằng cách cho phản ứng với amin thích hợp như HNR^AR^B v.v. bằng cách sử dụng các phương pháp như amin hoá khử (bằng cách sử dụng chất phản ứng như natri triaxetoxybohydrua) hoặc thông qua sự hình thành amit/sulphonamit với sự có mặt của các chất phản ứng thích hợp như HATU với bazơ như N,N-dietylisopropylamin hoặc trimetyl nhôm trong dung môi thích hợp như diclometan, N,N-dimetylformamit, toluen, 1,4-dioxan hoặc axetonitril ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C.

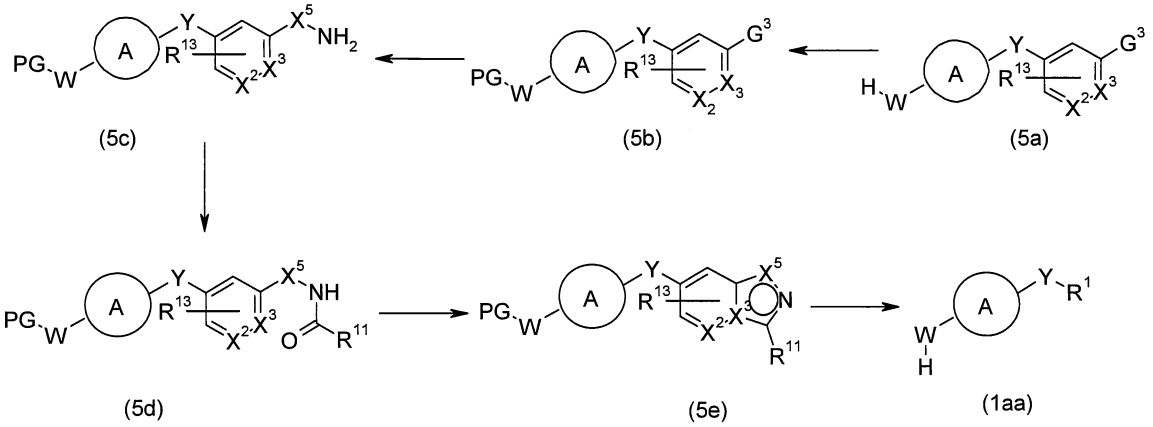
Hợp chất có công thức chung (4c) trong đó G^2 là nhóm như -COOEt, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (4a) bằng cách cho phản ứng với hợp chất như dietyloxalat với sự có mặt của axit như axit axetic ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 120°C.

Hợp chất có công thức chung (4c) trong đó G^2 là nhóm như brom hoặc clo, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (4b) bằng cách cho phản ứng với hợp chất như N-closuxinimit hoặc N-bromosuxinimit trong dung môi như cloroform ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất có công thức chung (4b) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (4a) bằng cách cho phản ứng với hợp chất như dietoxymetylaxetat ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức chung (2db), nghĩa là hợp chất có công thức (2d) trong đó X_4 là nitơ, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (4b) trong đó X^4 = NH, bằng cách cho phản ứng với chất alkyl hoá thích hợp R^{11} với sự có mặt của bazơ như xeri carbonat trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C.

Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (1aa), nghĩa là hợp chất có công thức (1a) trong đó X^4 là CH có thể được điều chế theo phương pháp được minh hoạ trong sơ đồ 5.



Sơ đồ 5

Hợp chất có công thức chung (1aa) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (5e) trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp được biết đến trong lĩnh vực này như Boc bằng cách sử dụng các điều kiện khử bảo vệ thích hợp như axit như trifloaxetic trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất có công thức chung (5e) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (5d) bằng cách sử dụng chất khử nước thích hợp như hóa chất Burgess, triphenyl phosphin và hexacloetan, phospho oxyclorua, axit axetic hoặc

các điều kiện Mitsunobu (dietylazodicarboxylat/triphenylphosphin/trimetylsilylazit), với sự không có mặt hoặc có mặt của dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, toluen hoặc NMP, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 120°C.

Hợp chất có công thức chung (5d) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (5c) bằng cách cho phản ứng với hợp chất có công thức chung (3b1) như được xác định trên đây bằng cách sử dụng chất axyl hoá/khử nước thích hợp như triphenylphosphin/tricloaxetonitril với sự có mặt của bazơ như diisopropyletylamin, trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc axetonitril, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C.

hoặc bằng cách cho phản ứng với hợp chất có công thức chung (3b2) như được xác định trên đây với sự có mặt của bazơ như diisopropyletylamin, trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc THF ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ sôi của dung môi.

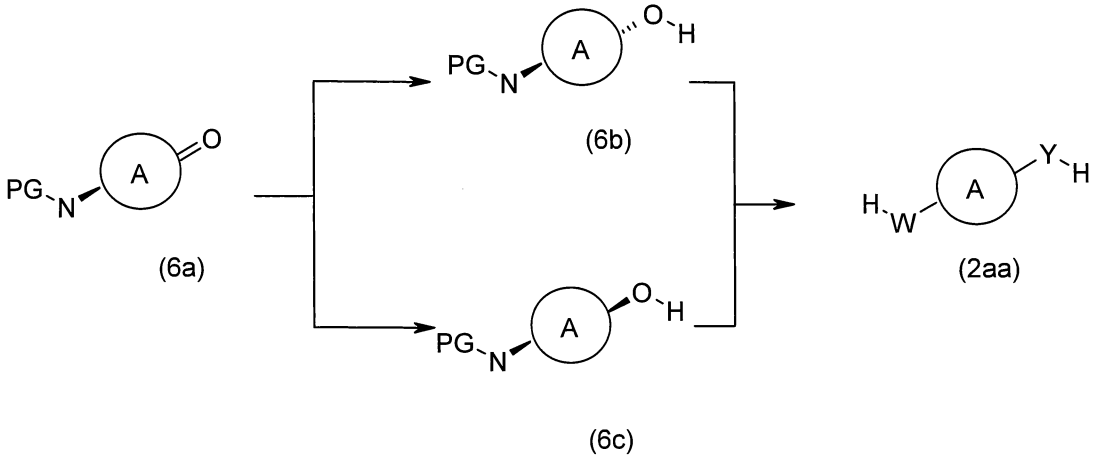
Hợp chất có công thức chung (5c) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (5b) trong đó G^3 là nhóm rời chuyển thích hợp như halogen, bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng như hydrazin monohydrat trong dung môi thích hợp như etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức chung (5b) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (5a) bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng chứa nhóm bảo vệ thích hợp được biết đến trong lĩnh vực này như Boc anhydrit với sự có mặt của bazơ như trietylamin trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức chung (5a) có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trên đây đối với việc điều chế hợp chất có công thức (1a).

Hợp chất có công thức chung (2aa), nghĩa là hợp chất có công thức (2a) trong đó Y = O,W = NH và PG là nhóm bảo vệ thích hợp như trifloaxetat có thể

được điều chế theo phương pháp được minh hoạ trong sơ đồ 6:



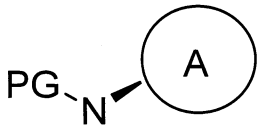
Sơ đồ 6

Hợp chất có công thức chung (2aa) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (6b) và (6c) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ PG bằng cách sử dụng các phương pháp được biết đến trong lĩnh vực này như natri hydroxit trong nước trong dung môi như metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức chung (6b), trong đó PG là nhóm bảo vệ, tốt hơn là trifloaxetamit, và nhóm –OH được đặt ở vị trí xycloalkylen của vòng A, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (6a) bằng cách sử dụng phương pháp khử không đối xứng như bằng cách sử dụng axit formic và RuCl[S,S-Tsdpen(p-cymene)] với sự có mặt của bazơ như trietylamin trong dung môi như N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C. Sẽ hiểu được rằng hợp chất có công thức (6a) có thể là có cấu hình không đối xứng như được minh hoạ hoặc là chất đồng phân đối ảnh đối nhau hoặc raxemic.

Sẽ được nhận thức rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rằng tổ hợp bất kỳ của các tâm không đối xứng trong (2aa) có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các chất đồng phân đối ảnh (6a) và sử dụng RuCl[R,R-Tsdpen(p-cymene)] hoặc RuCl[S,S-Tsdpen(p-cymene)]. Hợp chất (2a) được thể hiện với các tâm không đối xứng không được xác định nhưng tổ hợp bất kỳ có thể thu được như được minh hoạ trong sơ đồ 2.

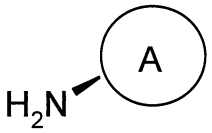
Hợp chất có công thức (6a) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (6d):



(6d)

bằng cách sử dụng chất oxy hoá thích hợp như kali permanganat và magie sulfat trong dung môi thích hợp metanol/nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ sôi của dung môi. Sẽ nhận ra rằng hợp chất có công thức (6d) có thể là có cấu hình không đối xứng như được minh hoạ hoặc là chất đồng phân đối ảnh đối nhau hoặc raxemic.

Hợp chất có công thức (6d) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (6e) trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp như trifloaxetat hoặc tert-butyl carbonat:

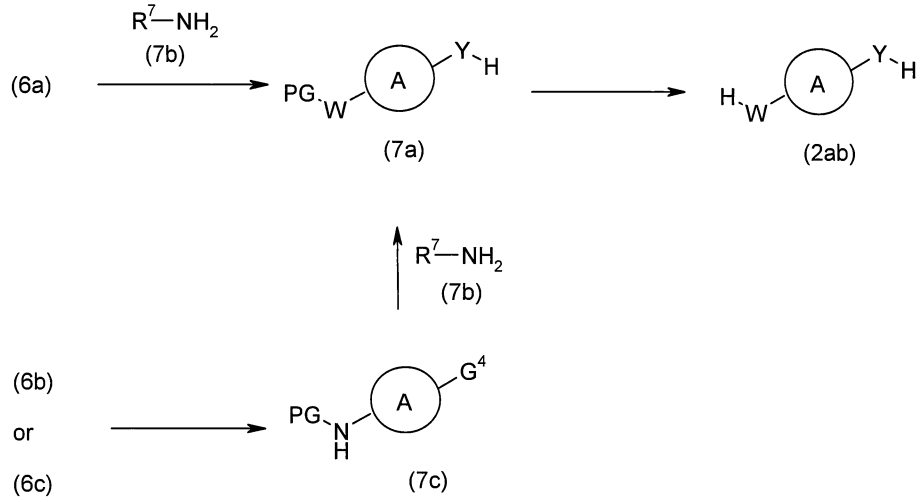


(6e)

Bằng cách sử dụng etyl trifloaxetat hoặc di-tert-butyl dicarbonat với sự có mặt của bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin trong dung môi như metanol hoặc diclometan ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi. Sẽ nhận ra rằng hợp chất có công thức (6e) có thể là có cấu hình không đối xứng như được minh hoạ hoặc là chất đồng phân đối ảnh đối nhau hoặc raxemic.

Hợp chất có công thức (6e) là được biết đến trong tài liệu chuyên ngành và có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách vận dụng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ đối với S-(+)-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen, xem ấn phẩm: Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: 1985, 2039-44, đối với (S)-(+)-8-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin xem ấn phẩm: Journal of Organic Chemistry, 2007, 72, 669-671 và đối với 1-aminoindan, xem ấn phẩm: Tetrahedron Letters, 2011, 52, 1310-1312).

Hợp chất có công thức chung (2ab), nghĩa là hợp chất có công thức (2a) trong đó Y = NR^7 và W = NH, có thể được điều chế theo phương pháp được minh hoạ trong sơ đồ 7:



Sơ đồ 7

Hợp chất có công thức chung (2ab) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (7a) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ PG bằng cách sử dụng các phương pháp được biết đến trong lĩnh vực này như natri hydroxit trong nước trong dung môi như metanol hoặc axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức (7a) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (6a) và amin (7b) bằng phản ứng trong các điều kiện amin hoá khử, bằng cách sử dụng chất khử như natri triaxetoxybohydrua và dung môi như 1,2-dicloetan ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

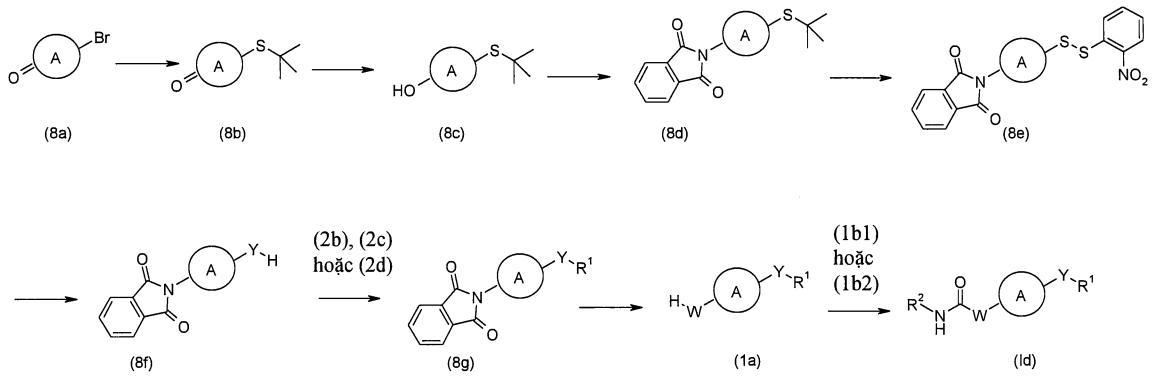
Các hợp chất đối với công thức (7b) là được biết đến trong tài liệu chuyên ngành và có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các quy trình nêu trong tài liệu chuyên ngành. Hợp chất có công thức (6a) có thể được điều chế như được mô tả trên đây.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (7a) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (7c) trong đó G^4 là nhóm hoá học thích hợp đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, được chọn sao cho

nó có thể tạo thuận lợi cho phản ứng như sự thay thế ái nhân. Ví dụ G là nhóm rời chuyển thích hợp như halogen hoặc mesylat mà có thể phản ứng với amin thích hợp (7b) với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua hoặc kali *tert*-butoxit và 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit, toluen, 1,4-dioxan hoặc axetonitril ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C.

Hợp chất có công thức (7c) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (6b) hoặc (6c) bằng cách sử dụng các điều kiện halogen hoá như cacbon tetrabromua và triphenylphosphin trong diclometan hoặc các điều kiện hoạt hoá như metan sulfonyl clorua trong diclometan với sự có mặt của bazơ như diisopropylamin.

Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (Id), nghĩa là hợp chất có công thức (I) trong đó Y = S và W = NH có thể được điều chế theo phương pháp được minh hoạ trong sơ đồ 8:



Sơ đồ 8

Hợp chất có công thức chung (Id) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (1ab), nghĩa là hợp chất có công thức (1a) trong đó Y = S và W = NH: bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (1b1) hoặc (1b2) trong dung môi thích hợp như dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit hoặc axetonitril, với sự có mặt của bazơ như diisopropyletylamin ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức (1ab) như được xác định trên đây có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (8g) bằng cách sử dụng các điều kiện khử bảo vệ

như hydrazin trong metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (8g) trong đó Y = S, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (8f) bằng cách cho phản ứng với hợp chất có công thức (2b), (2c) hoặc (2d). Các ví dụ về các điều kiện của phản ứng liên hợp được sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng bazơ như natri hydrua hoặc kali *tert*-butoxit và 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit, toluen, 1,4-dioxan hoặc axetonitril ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C. Các phương pháp thay thế để thực hiện phản ứng liên hợp này có thể bao gồm các điều kiện Mitsunobu (dietylazodicarboxylat/triphenylphosphin) hoặc điều kiện phản ứng liên hợp được xúc tác kim loại (ví dụ paladi) trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 150°C và bắt đầu từ dẫn xuất thích hợp có công thức (2b), (2c), hoặc (2d).

Hợp chất có công thức (8f) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (8e) bằng cách sử dụng dithiothreitol, monokali phosphat, kali carbonat trong dung môi như metanol với sự có mặt của axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (8e) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (8d) bằng cách sử dụng 2-nitrobenzensulfenyl clorua trong axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức (8d) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (8c) bằng cách sử dụng phtalimit, triphenylphosphin và diisopropyl azodicarboxylat trong dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi.

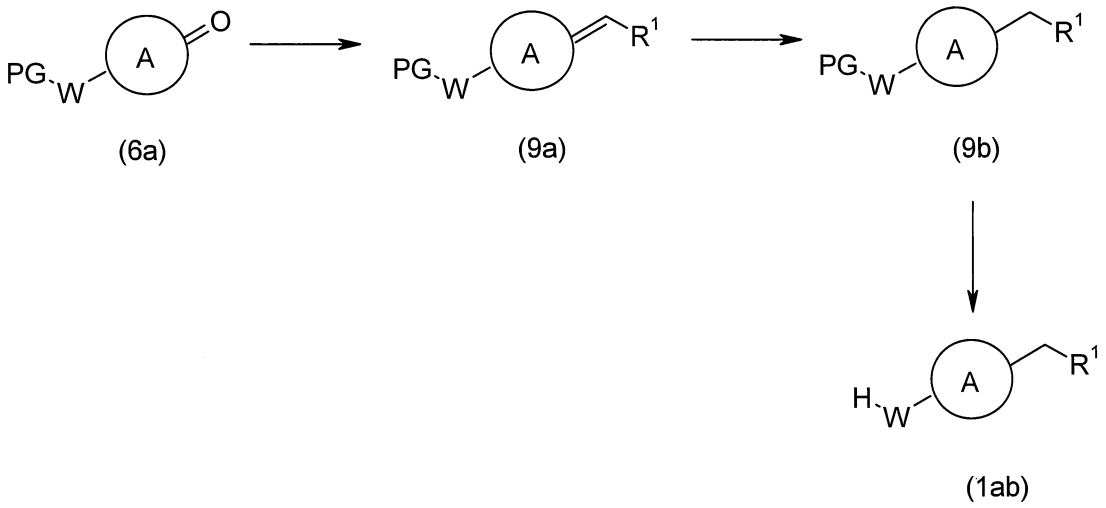
Hợp chất có công thức (8c) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (8b) bằng cách sử dụng chất khử như natri bohydrua trong dung môi như metanol ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (8b) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức

(8a) bằng cách sử dụng *tert*-butanthiol với sự có mặt của bazơ như diisopropyletylamin trong dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (8a) là được biết đến trong tài liệu chuyên ngành và có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ 3-bromo-indan-1-on, xem WO 2010108058).

Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (1ab), nghĩa là hợp chất có công thức (1a) trong đó Y = CH_2, W = NH và PG là nhóm bảo vệ thích hợp như trifloaxetat có thể được điều chế theo phương pháp được minh hoạ trong sơ đồ 9:



Sơ đồ 9

Hợp chất có công thức chung (1ab) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (9b) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ PG bằng cách sử dụng các phương pháp được biết đến trong lĩnh vực này như natri hydroxit trong nước trong dung môi như metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Hợp chất có công thức (9b) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (9a) bằng cách cho phản ứng với chất khử thích hợp ví dụ khí hydro với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như palladi trên than hoạt tính trong dung môi

thích hợp như etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 70°C và áp suất nằm trong khoảng từ áp suất không khí đến 4Bar.

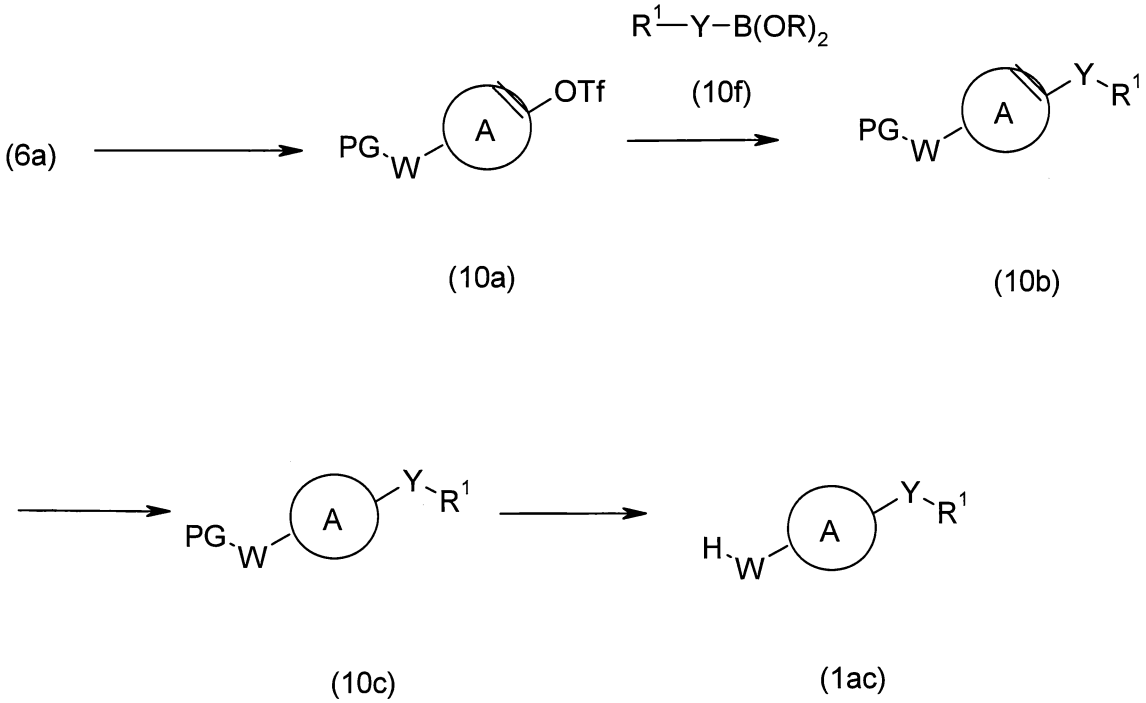
Hợp chất có công thức (9a) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (6a) bằng phản ứng như Wittig (hoặc một trong số các phương án phản ứng có liên quan chặt chẽ như Horner-Wadsworth-Emmons) với chất thích hợp như R^1-CH_2-P(O)$(OMe)_2$ với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 100°C.

Các hợp chất như R^1-CH_2-P(O)$(OMe)_2$ có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung R^1-CH_2-Hal trong đó Hal là halogen như -Br hoặc -Cl bằng cách cho phản ứng với hợp chất như trimetylphosphit ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Các hợp chất như R^1-CH_2-Hal có thể được điều chế từ hợp chất có công thức R^1-CH_3 bằng phản ứng như halogen hoá gốc bằng cách sử dụng chất phản ứng như N-bromosuxinimit với sự có mặt của chất xúc tác như AIBN trong dung môi thích hợp như cacbon tetraclorua ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C. Các hợp chất như R^1-CH_2-Hal cũng có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức R^1-CH_2-OH bằng cách sử dụng các điều kiện halogen hoá như cacbon tetrabromua và triphenylphosphin trong diclometan hoặc các điều kiện hoạt hoá như metan sulfonyl clorua trong diclometan với sự có mặt của bazơ như diisopropylamin.

Các hợp chất như R^1-CH_3 và R^1-CH_2-OH có thể được điều chế bằng các phương pháp được nêu trên đây đối với các hợp chất (2b), (2c) và (2d).

Các hợp chất của sáng chế có công thức (1ac), nghĩa là hợp chất có công thức (1a) trong đó Y = $(CR^5R^6)_n$ và W = NH, có thể được điều chế theo phương pháp được minh hoạ trong sơ đồ 10.



Sơ đồ 10

Hợp chất có công thức (1ac) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (10c) trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như trifloaxetamit, tert-butyl carbamat và benzyl carbamat bằng cách sử dụng các điều kiện khử bảo vệ thích hợp như, natri hydroxit trong metanol, axit trifloaxetic trong diclometan hoặc khí hydro được xúc tác bởi, ví dụ paladi trên cacbon trong etanol, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Hợp chất có công thức (10c) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (10b) trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như trifloaxetamit, tert-butyl carbamat và benzyl carbamat bằng cách sử dụng khí hydro với sự có mặt của chất xúc tác như paladi trên cacbon, trong dung môi thích hợp như metanol hoặc etanol, với sự có mặt hoặc không có mặt của axit như HCl, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Hợp chất có công thức (10b) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (10a) và (10f) bằng phản ứng như liên hợp ngang bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) hoặc paladi axetat, và bazơ

như diisopropyletylamin, natri tert-butoxit hoặc xe-ri carbonat trong dung môi thích hợp như NMP, toluen hoặc DMF, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C. Theo cách khác (10b) có thể được điều chế bằng cách vận dụng quy trình nêu trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ các phương pháp đề cập trong WO2009022633).

Hợp chất có công thức (10f) là được biết đến trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách vận dụng các quy trình nêu trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ WO2008063287).

Hợp chất có công thức (10a) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (6a) bằng cách sử dụng chất triflat hoá như triflic anhydrit, với sự có mặt của bazơ thích hợp như pyridin hoặc 2,6-bis(tert-butyl)-4-metylpyridin, trong dung môi như diclometan hoặc cloroform ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi. Theo cách khác (10a) có thể được tạo ra bằng cách vận dụng các quy trình nêu trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ các quy trình được mô tả trong WO2009022633).

Các chi tiết về thử nghiệm chung

Các chữ viết tắt được sử dụng trong phần thử nghiệm: AcOH = axit axetic; aq. = nước; DCM = diclometan; DIAD = Diisopropyl azodicarboxylat; DIPEA = diisopropyletylamin; DMAP = N,N-dimetylaminopyridin; DMF = N,N-dimetylformamit; DMSO = dimetyl sulfoxit; EDC = 1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)carbodiimit Hydroclorua; EtOAc = etyl axetat; EtOH = etanol; Et_2O = dietyl ete; Et_3N = trietylamin; $EtNiPr_2$ = diisopropyletylamin; FCC = sắc ký cột nhanh; h = giờ; HATU = 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluron hexaflophosphat; HOBt = 1-hydroxy-benzotriazol; HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao; IMS = nhiên liệu dạng lỏng được metyl hoá công nghiệp; LCMS = phép đo phổ khối bằng sắc ký lỏng; NaOH = natri hydroxit; MeCN = axetonitril; MeOH = MeOH; min = phút; NH_3 = amoniac; NMR = cộng hưởng từ hạt nhân; RT = nhiệt độ trong phòng; Rt = thời gian lưu giữ; sat. = bão hoà; SCX-2 = sắc ký trao đổi cation mạnh; TFA = axit trifloaxetic; THF = Tetrahydrofuran; H_2O = nước; IMS = nhiên liệu dạng lỏng

được metyl hoá công nghiệp; Xantphos = 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen; X-Select = Cột HPLC chọn lọc X nước; IPA = propan-2-ol; LDA = lithi diisopropylamit; MDAP = tinh chế tự động hướng theo khối lượng; MeOH = metanol; Ph_3P = triphenylphosphin; TBAF = tetrabutylamoni florua.

Trong các quy trình sau, sau mỗi nguyên liệu ban đầu, sự tham chiếu đến số Hợp chất trung gian/Ví dụ thường được thực hiện. Sự đề xuất này chỉ đơn thuần nhằm hỗ trợ giúp cho các nhà hoá học. Nguyên liệu ban đầu có thể không nhất thiết được điều chế từ mẻ được đề cập đến.

Khi sự tham chiếu được chỉ dẫn đến việc sử dụng quy trình "tương tự" hoặc "tương đương", như rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, quy trình này có thể bao gồm các biến đổi nhỏ, ví dụ nhiệt độ phản ứng, lượng hóa chất/dung môi, thời gian phản ứng, điều kiện thực hiện hoặc các điều kiện tinh chế sắc ký.

Tên gọi của các cấu trúc được gọi tên bằng cách sử dụng phần mềm Autonom 2000 Name từ MDL Inc. Khi tên gọi của các cấu trúc không thể được gọi tên bằng cách sử dụng phần mềm Autonom, ACD/Name software utility part của ACD/Labs Release 12.00 Product Version 12.5 (Build 45133, 16 Dec 2010) được sử dụng. Sự thể hiện hoá học lập thể của các hợp chất được dựa trên sự so sánh với các dữ liệu được nêu trong WO2008/043019 đối với các hợp chất trung gian then chốt. Tất cả các phản ứng được thực hiện trong các điều kiện khan và khí nitơ hoặc argon trừ khi có quy định khác. Trừ khi được quy định khác, tất cả các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ môi trường (nhiệt độ trong phòng).

Phổ NMR thu được trên quang phổ kế Varian Unity Inova 400 với 5mm đầu dò cộng hưởng bộ ba phát hiện ngược vận hành ở 400MHz hoặc trên quang phổ kế Bruker Avance DRX 400 với 5mm đầu dò TXI cộng hưởng bộ ba phát hiện ngược vận hành ở 400MHz hoặc trên quang phổ kế Bruker Avance DPX 300 với 5mm đầu dò tần số kép tiêu chuẩn vận hành ở 300MHz. Các dịch chuyển hóa học được thể hiện theo ppm so với tetrametylsilan (δ = 0ppm). Giá trị J được đưa ra theo Hz. Phổ NMR được ghi lại bằng cách sử dụng DataChord Spectrum Analyst Version 4.0.b21 hoặc SpinWorks version 3.

Khi các sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, 'silic oxit nhanh' dùng để chỉ silicagel đối với sắc ký, từ 0,035 đến 0,070mm (mắt lưới cỡ 220 đến 440) (ví dụ Fluka silicagel 60), và áp suất của nitơ được áp dụng đến 10 p.s.i được gia tốc rửa giải cột hoặc sử dụng hệ tinh chế CombiFlash® Companion hoặc sử dụng hệ tinh chế Biotage SP1. Tất cả dung môi và hóa chất thương mại được sử dụng như khi nhận được.

Các hợp chất được tinh chế bằng HPLC điều chế được tinh chế bằng cách sử dụng cột pha đảo C18 (cột 100 × 22,5mm i.d. Genesis với kích cỡ hạt 7µm), hoặc cột Phenyl-Hexyl (cột 250 x 21,2 mm i.d. Gemini với 5µm kích cỡ hạt), phát hiện tia cực tím từ 220 đến 254nm, dòng chảy từ 5 đến 20 mL/phút), rửa giải bằng gradient từ 100-0 đến 0-100% nước/axetonitril (chứa 0,1% TFA hoặc 0,1% axit formic) hoặc nước/MeOH (chứa 0,1% TFA hoặc 0,1% axit formic) hoặc cột pha đảo C18 (19 × 250mm, XBridge OBD, với kích cỡ hạt 5µm), rửa giải bằng gradient từ 100-0 đến 0-100% nước/axetonitril (chứa 0,1% NH_4OH); hoặc cột ChiralPak IC (10 × 250mm i.d., với kích cỡ hạt 5µm), trừ khi có quy định khác. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn (được nhận dạng bằng phân tích LCMS) được gom, dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách làm bay hơi và phần cặn nước còn lại được làm đông khô nhanh, để thu được sản phẩm cuối cùng. Các sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế được tách ra dưới dạng bazơ tự do, format hoặc muối TFA, trừ khi có quy định khác.

Sắc ký lỏng khối phổ (LCMS) và hệ HPLC được sử dụng là:

Phương pháp 1

Máy phân tích phổ khối bốn cực Waters Platform LC với cột pha đảo C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna 3µm kích cỡ hạt), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: axetonitril + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient – Thời gian	dòng chảymL/phút	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95

6,00	2,0	95	5

Sự dò - MS, ELS, tia cực tím (200µL tách thành MS với bộ dò nội dòng HP1100 DAD). Phương pháp ion hoá MS – tia điện (ion dương và âm).

Phương pháp 2

Máy phân tích phổ khối bốn cực Waters ZMD với cột pha đảo C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna 3µm kích cỡ hạt), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: axetonitril + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient - giờ	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Sự dò - MS, ELS, tia cực tím (200µL tách thành MS với bộ dò nội dòng Waters 996 DAD). Phương pháp ion hoá MS – tia điện (ion dương và âm).

Phương pháp 3

Máy phân tích phổ khối bốn cực Waters ZMD với cột pha đảo C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna 3µm kích cỡ hạt), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: axetonitril + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Sự dò - MS, ELS, tia cực tím (200µL tách thành MS với bộ dò nội dòng

HP1100 DAD). Phương pháp ion hoá MS – tia điện (ion dương và âm).

Phương pháp 4

Quang phổ kế mạch bốn cực VG Platform II với cột pha đảo C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna 3 µm kích cỡ hạt, rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: axetonitril + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,30	2,0	95	5
4,30	2,0	5	95
5,30	2,0	5	95
5,80	2,0	95	5
6,00	2,0	95	5

Sự dò - MS, ELS, tia cực tím (200µl/phút tách thành nguồn ESI với bộ dò nội dòng HP1050 DAD). Phương pháp ion hoá MS – tia điện (ion dương và âm).

Phương pháp 5

Máy phân tích phổ khối bố cực vi khối Waters ZQ2000 với Acquity BEH C18 1,7um 100 x 2,1mm, Acquity BEH Shield RP18 1,7um 100 x 2,1mm hoặc Acquity HSST3 1,8um 100 x 2,1mm, được duy trì ở 40°C. Rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: axetonitril + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Sự dò - MS, tia cực tím PDA. Phương pháp ion hoá MS – tia điện (ion dương và âm).

Phương pháp 6

Cột pha đảo Phenomenex Gemini C18 (250 × 21,20mm 5µm kích cỡ hạt), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: CH_3CN + 0,1% axit formic. Gradient - 90% A/10% B đến 2% A/98% B trong 20 phút – tốc độ dòng chảy 18mL/phút. Sự dò – bộ dò tia cực tím nội dòng được thiết lập ở bước sóng 254nM.

Phương pháp 7

Hệ tinh chế siêu hiệu năng Agilent 1260. Cột: XSELECT CSH Prep C18 OBD, kích cỡ hạt 5µm, 30 × 150mm, RT. Rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: CH3CN + 0,1% axit formic. Gradient - 90% A/10% B đến 2% A/95% B trong 22 phút – tốc độ dòng chảy 60mL/phút. Sự dò - LC/MS bốn cực đơn loại Agilent 6100 nội dòng.

Phương pháp 8

Hệ tinh chế siêu hiệu năng Agilent 1260. Cột: XBridge Prep C18 OBD, kích cỡ hạt 5µm, 30 × 150mm, RT. Rửa giải bằng A: nước + 0,1% amoniac; B: CH_3CN + 0,1% amoniac. Gradient - 90% A/10% B đến 2% A/95% B trong 22 phút – tốc độ dòng chảy 60mL/phút. Sự dò - LC/MS bốn cực đơn loại Agilent 6100 nội dòng.

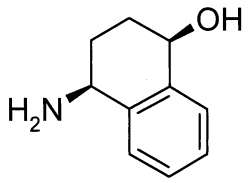
Phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC): Sẽ nhận ra rằng đỉnh thu nhiệt như được xác định là phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm máy được sử dụng, tốc độ gia nhiệt, tiêu chuẩn định cỡ, độ ẩm và độ tinh khiết của mẫu được sử dụng.

Các điểm nóng chảy được ghi lại trong các thử nghiệm được xác định dựa trên sự xuất hiện của các đỉnh thu nhiệt được ghi lại trong khi phân tích DSC.

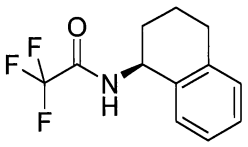
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, nếu thuật ngữ "muối format một phần" được sử dụng, thì có nghĩa khi nhận dạng các dẫn xuất trong đó chỉ một phần hợp chất gốc được chuyển hoá thành muối format và do đó chứa ít hơn một đương lượng ion trái dấu. Tỷ lệ muối/bazơ tự do chính xác được đưa ra nhờ phân tích NMS kết hợp.

Hợp chất trung gian A

(1*R*,4*S*)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ol

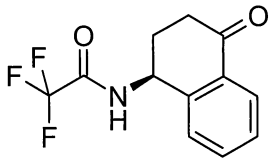


a. 2,2,2-Triflo-*N*-(*S*)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl-axetamit (Hợp chất trung gian Aa)



Thêm nhỏ giọt etyl trifloaxetat (24,2mL, 204mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-(1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)amin (Alfa Aesar; 25,0g, 170mmol) và trietylamin (35,5mL, 255mmol) trong MeOH (250mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Cô đặc hỗn hợp đến khoảng 1/3 thể tích của nó và sau đó được phân bố giữa DCM (200mL) và nước (200mL). Lớp nước được chiết trong DCM (3 x) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (41,1g, 169mmol, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,80-1,95 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 5,18-5,25 (1H, q, J 5,0 Hz), 6,38-6,48 (1H, br s), 7,12-7,16 (1H, m), 7,20-7,26 (3H, m).

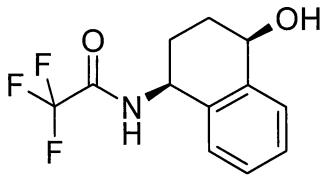
b. 2,2,2-Triflo-*N*-((*S*)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-axetamit (Hợp chất trung gian Ab)



Bổ sung magie sulfat monohydrat (46,6g, 338mmol) trong nước (500mL) vào dung dịch nước đá lạnh chứa hợp chất trung gian Aa (41,1g, 169mmol) trong axeton (1,0L). Thêm vào đó từng phần kali permanganat (80,1g, 507mmol) (mỗi

phần 10,0g) trong khoảng thời gian 45 phút. Sau đó, khuấy hỗn hợp trong 18 giờ. Bổ sung thêm natri thiosulfat pentahydrat (126g, 510mmol) trong nước (400mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp đến khoảng 300mL, sau đó, nước (1,0L), xelit (60g) và EtOAc (1,0L) được bổ sung lần lượt vào. Khuấy kỹ hỗn hợp, và sau đó lọc qua đệm xelit. Lớp nước được chiết trong EtOAc (3 x) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (36,6g, 142mmol, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,20-2,30 (1H, dddd, J 13,3, 10,0, 8,8, 4,5 Hz), 2,43-2,52 (1H, dddd, J 13,3, 7,2, 4,6, 4,6 Hz), 2,67-2,77 (1H, ddd, J 17,4, 10,1, 4,6 Hz), 2,78-2,88 (1H, ddd, J 17,4, 7,1, 4,6 Hz), 5,39-5,47 (1H, td, 8,5, 4,5 Hz), 7,32-7,37 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,44-7,49 (1H, t, J 7,6 Hz), 7,59-7,64 (1H, td, J 7,6, 1,4 Hz), 8,03-8,07 (1H, dd, J 7,7, 1,4 Hz).

c. 2,2,2-Triflo-*N*-((1*S*,4*R*)-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-axetamit (Hợp chất trung gian Ac)



Thêm DMF đã khử khí (argon được xục, 100mL) vào hợp chất trung gian Ab (8,00g, 31,3mmol) và [*N*-[(1R,2R)-2-(amino-κ*N*)-1,2-diphenyletyl]-4-metylbenzensulfonamidato-κ*N*]clo[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metyl-4-(1-metyletyl)benzen]-ruteni (Strem Chemicals Inc.; 594mg, 0,93mmol). Thêm từ từ trietylamin (8,66mL, 62,6mmol) vào axit formic đã được làm lạnh bằng nước đá (2,34mL, 62,6mmol) và khuấy trong 20 phút, sau đó, bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch DMF nêu trên. Phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp giữa DCM (200mL) và nước (600mL). Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng FCC, sử dụng từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (7,10 g, 27,4 mmol, 88%), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,88-1,92 (1H, d, J 4,8 Hz), 1,98-2,18 (4H, m), 4,80-4,88 (1H, m), 5,165-5,24 (1H, m), 6,70-6,80 (1H, br s),

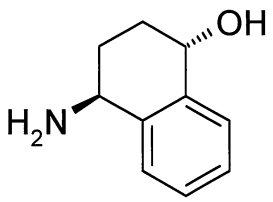
7,25-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m).

d. (1*R*,4*S*)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ol (Hợp chất trung gian A)

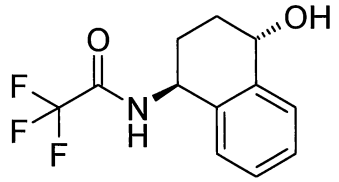
Bổ sung natri hydroxit (2,10g, 53,0mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất trung gian Ac (3,43g, 13,2mmol) trong MeOH/nước (2:1, 50mL) và khuấy trong 3,5 giờ. Nạp hỗn hợp vào cột SCX-2, rửa giải bằng MeOH sau đó bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (2,30g, 13,2mmol, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,66-1,90 (4H, m), 3,71-3,77 (1H, t, J 5,4 Hz), 4,46-4,54 (1H, t, J 5,4 Hz), 7,14-7,22 (2H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,40-7,46 (1H, m).

Hợp chất trung gian B

(1S,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ol



a. 2,2,2-Triflo-N-((1S,4S)-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-axetamit (Hợp chất trung gian Ba)



Agon được sục vào dung dịch chứa hợp chất trung gian Ab (8,00g, 31,1mmol) và [*N*-[(1S,2S)-2-(amino-κ*N*)-1,2-diphenyletyl]-4-metylbenzensulfonamidato-κ*N*]clo[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metyl-4-(1-metyletyl)benzen]-ruteni (Strem Chemicals Inc.; 0,06g, 0,93mmol) trong DMF khan (100mL) trong 10 phút. Bổ sung tổ hợp đã được trộn sẵn chứa axit formic (2,4mL, 62,2mmol) và Et_3N (8,60mL, 62,2mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 24 giờ. Sau khi để nguội, cô đặc hỗn hợp đến khoảng 25mL. Nước (70mL)

được bổ sung vào và chất kết tủa thu được được lọc, và rửa bằng DCM (3 × 30mL) và dietyl ete (30mL) để thu được chất rắn (4,75g). Phần dịch lọc được gạn để thu được chất rắn màu đen. Sự tinh chế tiếp theo bằng FCC, sử dụng từ 0 đến 30% EtOAc trong xyclohexan, thu được chất rắn. Chất rắn này được kết hợp với chất rắn thu được lần đầu để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn có màu be (5,93g, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,60-1,83 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 4,60 (1H, m), 5,08 (1H, m), 5,28 (1H, d), 7,07 (1H, m), 7,25 (1H, ddd), 7,28 (1H, ddd), 7,50 (1H, dd), 9,78 (1H, d).

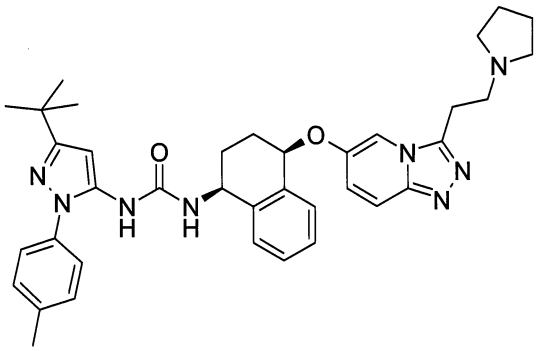
b. (1S,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ol (Hợp chất trung gian B)

Bổ sung NaOH (1,28g, 32,1mmol) trong nước (15mL) vào dung dịch có màu xám chứa hợp chất trung gian Ba (5,55g, 21,4mmol) trong MeOH (50mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Bổ sung NaOH (1,28g, 32,1mmol) vào và khuấy dung dịch có màu nâu trong 5 giờ. Nạp dung dịch thu được vào cột SCX-2, rửa giải bằng MeOH sau đó bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được chất rắn màu xám. Tạo huyền phù chất rắn này trong DCM (50mL), siêu âm, lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám nhạt (2,93g, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,41-1,64 (2H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 3,82 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 5,08 (1H, br s), 7,13-7,22 (2H, m), 7,35-7,49 (2H, m).

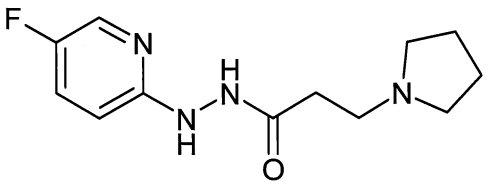
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

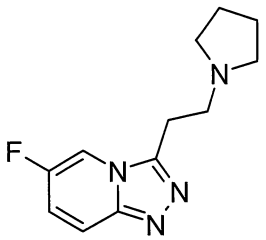


a. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit 3-pyrolidin-1-yl-propionic (Hợp chất trung gian 1a)



Hoà tan 5-flo-2-hydrazinopyridin (285mg, 2,24mmol) và hydroclorua của axit 3-(pyrolidin-1-yl)propanoic (400mg, 2,24mmol) trong DMF (15mL). Bổ sung EDC (516mg, 2,69mmol), HOBt (30,0mg, 0,22mmol) và trietylamin (374µL, 2,69mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Nạp hỗn hợp vào cột SCX-2, mà cột này được rửa bằng MeOH sau đó bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Làm bay hơi phân đoạn bazơ trong chân không sau đó tinh chế bằng FCC sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này bị nhiễm vài tạp chất (400mg). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

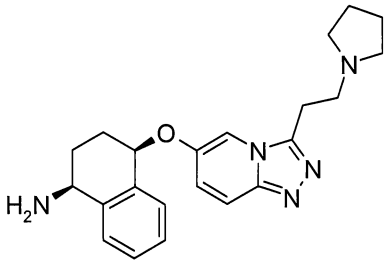
b. 6-Flo-3-(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 1b)



Hoà tan hợp chất trung gian 1a (400mg) trong THF (20mL) và làm lạnh trong bể nước/đá. Bổ sung thêm triphenylphosphin (643mg, 2,45mmol) vào tiếp

theo bổ sung thêm trietylamin (682µL, 4,90mmol) và hexacloetan (581mg, 2,45mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ và sau đó nạp vào cột SCX-2, được rửa bằng MeOH sau đó được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Cặn thu được được tinh chế bằng FCC sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (292mg, 1,16mmol, 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,80-1,87 (4H, m), 2,60-2,68 (4H, m), 3,00-3,10 (2H, t, J 7,3), 3,24-3,34 (2H, t, J 7,3), 7,13-7,21 (1H, ddd, J 9,9, 7,6, 2,3), 7,70-7,77 (1H, dd, J 9,8, 4,5), 8,00-8,04 (1H, m).

c. (1S,4R)-4-[3-(2-Pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 1c)



Bổ sung hợp chất trung gian A (189mg, 1,16mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 139mg, 3,48mmol) trong DMF (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút sau đó bổ sung thêm hợp chất trung gian 1b (292mg, 1,16mmol) trong DMF (5mL) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt MeOH vào. Nạp dung dịch vào cột SCX-2, được rửa bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn bằng FCC sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (270mg, 0,74mmol, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,80-1,86 (4H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,62-2,70 (4H, m), 2,99-3,05 (2H, t, J 7,8), 3,28-3,36 (2H, t, J 7,8), 3,98-4,04 (1H, dd, J 8,6, 5,2), 5,46-5,50 (1H, t, J 4,3), 7,22-7,40 (4H, m), 7,54-7,58 (1H, d, J 7,8), 7,63-7,68 (1H, dd, J 9,8, 0,7), 7,97 (1H, s), 8,09-8,11 (1H, d, J 1.6).

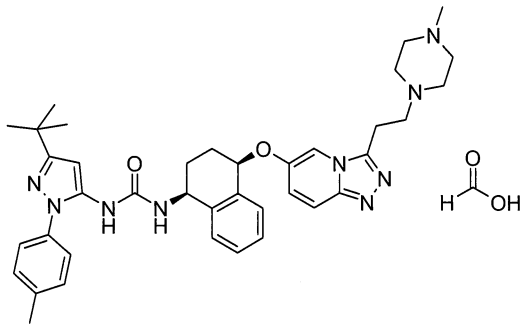
d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-pyrolidin-1-yl-

etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (ví dụ 1)

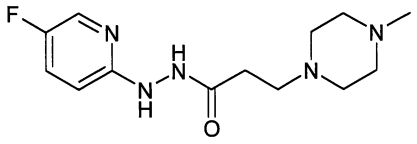
Hoà tan hợp chất trung gian 1c (270mg, 0,74mmol) trong 1,4-dioxan (6mL) và bổ sung 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 329mg, 0,81mmol) và DIPEA (257µL, 1,48mmol) vào đó. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp giữa EtOAc (50mL) và nước (50 mL), và sau đó chiết bằng EtOAc (3 x). Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% axit formic) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (78,0mg, 0,12mmol, 17%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,67 phút, m/z 633 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-2,06 (6H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,08-3,16 (4H, m), 3,42-3,50 (4H, m), 4,87-4,92 (1H, dd, J 9,0, 5,6), 5,43-5,47 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (10H, m), 7,62-7,66 (1H, d, J 9,7), 8,07-8,09 (1H, d, J 1,6), 8,45 (0,6H, s).

Ví dụ 2

Muối 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure format

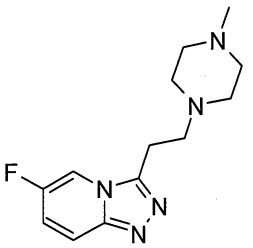


a. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit 3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propionic (Hợp chất trung gian 2a)



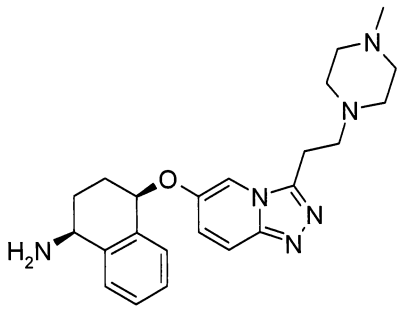
Hoà tan 5-flo-2-hydrazinopyridin (295mg, 2,32mmol) và axit 3-(4-metyl-1-piperazinyl)propionic (400mg, 2,32mmol) trong DCM (15mL). Bổ sung thêm EDC (536mg, 2,79mmol) và HOBt (31,0mg, 0,23mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Nạp hỗn hợp vào cột SCX-2, được rửa bằng MeOH, sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế tiếp bằng FCC, sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (458 mg, 1,63mmol, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,32 (3H, s), 2,48-2,54 (2H, t, J 6,0), 2,54-2,70 (8H, br s), 2,69-2,75 (2H, t, J 6,0), 6,60-6,65 (1H, dd, J 8,9, 3,3), 6,75-6,78 (1H, d, J 4,4), 7,25-7,34 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, d, J 3,0), 10,50 (1H, s).

b. 6-Flo-3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 2b)



Hoà tan hợp chất trung gian 2a (458mg, 1,63mmol) trong THF (15mL) và làm lạnh trong bề nước/đá. Bổ sung triphenylphosphin (854mg, 3,26mmol) vào, tiếp theo bổ sung trietylamin (907µL, 6,52mmol) và hexacloetan (773mg, 3,26mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ và sau đó nạp vào cột SCX-2, được rửa bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế tiếp bằng FCC, sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (310mg, 1,18mmol, 72%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,28 phút, m/z 264 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-{3-[2-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 2c)



Bổ sung hợp chất trung gian A (180mg, 1,11mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 133mg, 3,33mmol) trong DMF (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút, sau đó thêm hợp chất trung gian 2b (310mg, 1,11mmol) trong DMF (5mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội, dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt MeOH. Nạp dung dịch vào cột SCX-2, được rửa bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn bằng FCC, sử dụng từ 2 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (200 mg, 0,47mmol, 43%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,28 phút, m/z 407 [MH^+].

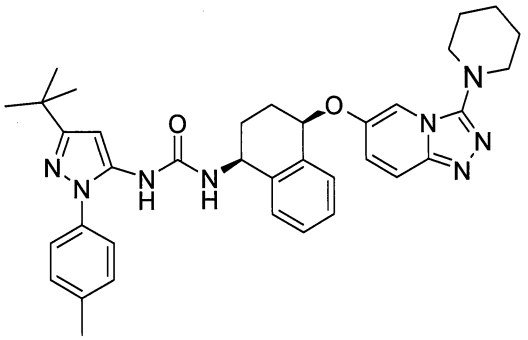
d. Muối 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure format (ví dụ 2)

Hoà tan hợp chất trung gian 2c (85,0mg, 0,21mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) và bổ sung 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 96,0mg, 0,24mmol) và DIPEA (75,0µL, 0,43mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp giữa EtOAc (50mL) và nước (50mL), và chiết bằng EtOAc (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 40% MeCN trong H_2O, 0,1% axit formic) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này chủ yếu dưới dạng muối của axit formic (43,0mg, 0,065mmol, 31%). LCMS (Phương

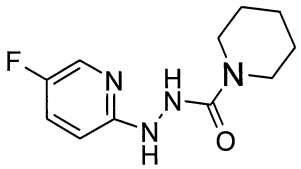
pháp 5) Thời gian lưu giữ 3,54 phút, m/z 662 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-2,05 (2H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,55-2,75 (8H, br s), 2,90-2,95 (2H, t, J 7,4), 3,29-3,32 (2H, t, J 7,4), 4,86-4,92 (1H, dd, J 8,8, 5,6), 5,43-5,47 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,21-7,35 (11H, m), 7,60-7,64 (1H, d, J 9,9), 8,07-8,09 (1H, d, J 1,9), 8,40-8,50 (0,4H, br s, format).

Ví dụ 3

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

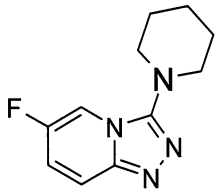


a. *N'*-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 3a)



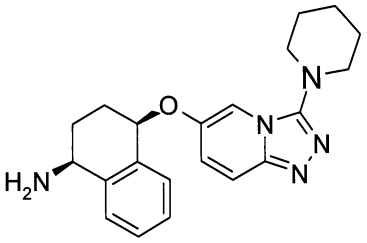
Thêm nhỏ giọt 1-piperidin carbonyl clorua (348mg, 0,30mL, 2,36mmol) vào dung dịch chứa 5-flo-2-hydrazinyl-pyridin (xem WO2010022076; 0,30g, 2,36mmol) và DIPEA (1,2mL, 7,08mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Rửa dung dịch bằng nước (2 x 15mL) và làm khô (Na_2SO_4). Làm bay hơi dung môi và phần cặn được nghiền nhỏ (dietyl ete) và lọc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (475mg, 84%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,82 phút, m/z 239 [MH^+].

b. 6-Flo-3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 3b)



Thêm từng phần hexacloetan (826mg, 3,92mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3a (466mg, 1,95mmol), triphenylphosphin (1,03g, 3,92mmol) và trietylamin (1,1mL, 7,83mmol) trong THF khan (30mL) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Chất kết tủa thu được được lọc ra và làm bay hơi phần dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH sau đó bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm có màu da cam nhạt (206mg, 48%). LCMS (Phương pháp 1): thời gian lưu giữ 2,44 phút, m/z 221 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-(3-Piperidin1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-cis-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 3c)



Bổ sung từng phần hợp chất trung gian A (100mg, 0,61mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 73 mg, 1,84mmol) trong DMF khan (2mL) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Sau đó, bổ sung toàn bộ hợp chất trung gian 3b (135mg, 0,61mmol) vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội, thêm dung dịch NH_4Cl bão hoà (khoảng 0,2mL) vào. Sau đó, phân bố hỗn hợp giữa nước (15mL) và etyl axetat (3 x 15mL) và phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (2 x 15mL) và làm khô (Na_2SO_4). Làm bay hơi dung môi và phần cặn được tinh chế bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH sau đó bằng dung dịch NH_3 trong MeOH, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm có màu nâu (133mg, 60%).

LCMS (Phương pháp 1):Thời gian lưu giữ 1,95 phút, m/z 364 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (ví dụ 3)

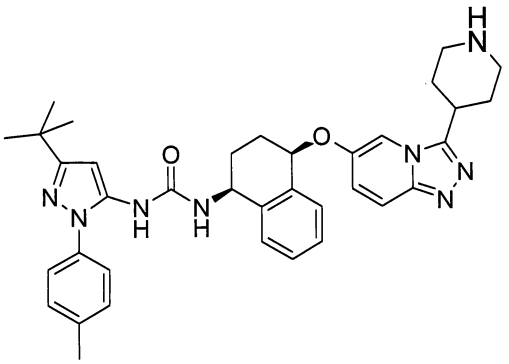
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 3c và 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước d. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,79 phút, m/z 916 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,32 (9H, s), 1,60-1,77 (6H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,20-2,27 (1H, m), 2,36 (3H, t), 3,15 (4H, m), 5,08 (1H, m), 5,18 (1H, m), 5,41 (1H, d, J 9,20), 6,28 (1H, s), 6,48 (1H br s), 6,96 (1H, dd, J 2,12, 9,75), 7,21 (2H, d, J 8,13), 7,24-7,33 (6H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45-7,48 (1H, d, J 9,65).

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Sự kết tinh của Ví dụ 3)

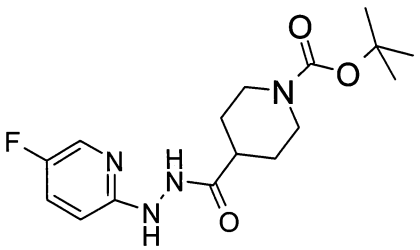
Hoà tan 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (3,974g, ví dụ 3) trong rượu tert-butyl nóng (khoảng 130ml) và sau đó làm khô bằng cách đông khô nhanh qua đêm. Sau đó, tạo huyền phù nguyên liệu rắn trong iso-propyl axetat (120ml) trong khoang làm chín mà được luân chuyển giữa nhiệt độ môi trường và 50°C với bốn giờ được dùng cho mỗi điều kiện. Sau 3 ngày, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bốn ngày. Tách chất rắn màu trắng nhờ thu được bằng cách lọc và làm khô ở 40°C / 0,5mbar. Thu được = 3,67g (92%). Điểm nóng chảy = 253°C.

Ví dụ 4

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

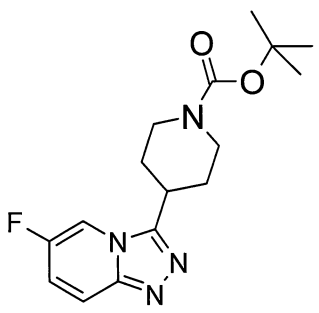


a. tert-Butyl este của axit 4-[N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazinocarbonyl]-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 4a)



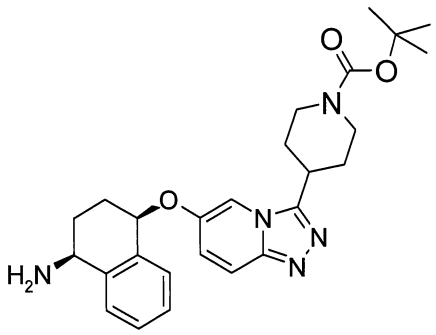
Bổ sung từng phần EDC (543mg, 2,83mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 5-flo-2-hydrazinyl-pyridin (đối với quy trình tham chiếu, xem WO2010022076; 0,30g, 2,36mmol), mono-tert-butyl este của axit piperidin-1,4-dicarboxylic (Aldrich, 649mg, 2,83mmol) và HOBt (32mg, 0,24mmol) trong DCM khan (20mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Rửa dung dịch bằng nước (2 x 20mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn được nghiền (dietyl ete) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (713mg, 82%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,76 phút, m/z 339 [MH^+].

b. tert-Butyl este của axit 4-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 4b)



Bổ sung từng phần hexacloetan (990mg, 4,18mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4a (707mg, 2,09mmol), triphenylphosphin (1,103g, 4,18mmol) và trietylamin (1,2mL, 8,36mmol) trong THF khan (30mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Chất kết tủa thu được được lọc ra và làm bay hơi phần dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được chất rắn màu da cam nhạt. Nghiền hỗn hợp này (dietyl ete) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn có màu vàng sẫm (540mg, 80%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,79 phút, m/z 321 và 221(-Boc) [MH^+].

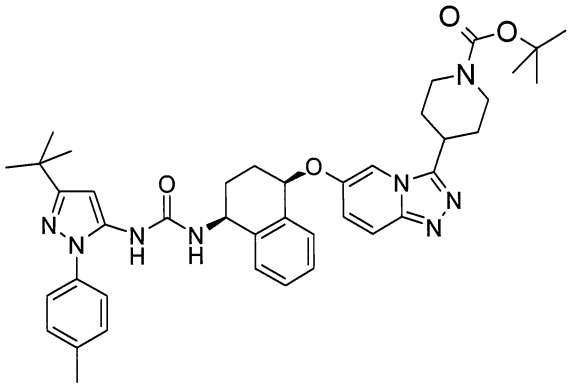
c. tert-Butyl este của axit 4-[6-((1S,4R)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 4c)



Bổ sung từng phần hợp chất trung gian A (100mg, 0,61mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 73mg, 1,84mmol) trong DMF khan (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Bổ sung một lần hợp chất trung gian 4b (193mg, 0,61mmol) vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội, thêm dung dịch NH_4Cl bão hoà (khoảng 0,2mL) vào. Phân bố hỗn hợp giữa nước (15mL) và etyl axetat (3 x 15mL) và phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (2 x 15mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt có màu nâu (261mg, 92%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,19 phút, m/z 464 [MH^+].

d. tert-Butyl este của axit 4-(6-[{(1S,4R)-4-[3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-

3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 4d)



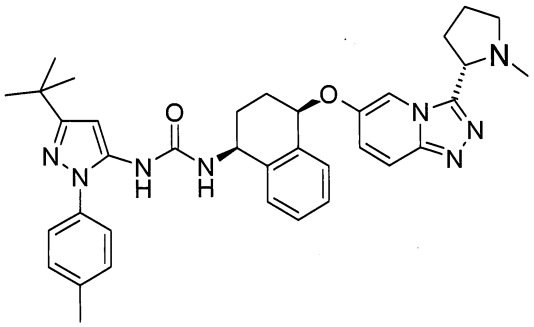
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 4c và 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước d. LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,89 phút, m/z 719 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 4)

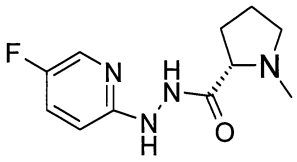
Thêm nhỏ giọt HCl (4M trong dioxan, 1mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4d (272mg, 0,37mmol) trong MeOH (1 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Chuyển hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2, rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được bọt màu nâu. Tinh chế tiếp bằng HPLC (từ 50 đến 95% MeCN trong H_2O) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (37mg). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,65 phút, m/z 519 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,87-1,97 (5H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,81 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,19 (2H, m), 5,08 (1H, m), 5,22 (1H, m,), 5,44 (1H, m), 6,29 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J 2,13, 9,80), 7,23-7,32 (7H, m), 7,39-7,45 (3H, m), 7,63 (1H, d, J 9,75).

Ví dụ 5

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

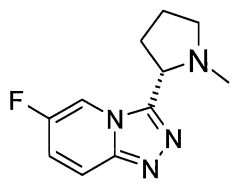


a. [N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (S)-1-metyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 5a)



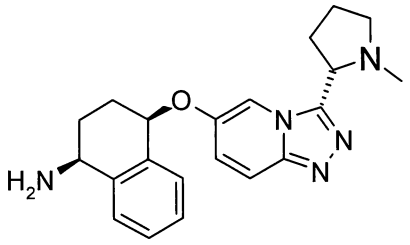
Thêm từng phần EDC (271mg, 1,41mmol) vào dung dịch chứa 5-flo-2-hydrazinyl-pyridin (đối với quy trình tham khảo xem WO2010022076; 0,15g, 1,18mmol), N-metyl-L-prolin monohydrat (0,20g, 1,36mmol) và HOBt (16mg, 0,12mmol) trong DCM khan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Pha loãng dung dịch bằng DCM (15mL), rửa bằng nước (150 mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng nhạt (189 mg, 67%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 0,31 phút, m/z 239 [MH^+].

b. 6-Flo-3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 5b)



Thêm từng phần hexacloetan (375mg, 1,59mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5a (189mg, 0,79mmol), triphenylphosphin (416mg, 1,59mmol) và trietylamin (0,44mL, 3,17mmol) trong THF khan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 h. Chất kết tủa thu được được lọc ra và làm bay hơi phần dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu (136mg, 78%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 0,45 phút, m/z 221 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin. (Hợp chất trung gian 5c)



Thêm từng phần hợp chất trung gian A (128mg, 0,77mmol) vào huyền phù của natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 92mg, 2,30mmol) trong DMF khan (3mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Sau đó, thêm toàn bộ hợp chất trung gian 5b (169mg, 0,77mmol) vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Sau khi để nguội, thêm dung dịch NH_4Cl bão hoà (khoảng 0,2mL) vào. Phân bố hỗn hợp giữa nước (10mL) và etyl axetat (3 x 10mL). Cô đặc pha nước trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt có màu nâu (103mg, 36%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,34 phút, m/z 364 [MH^+].

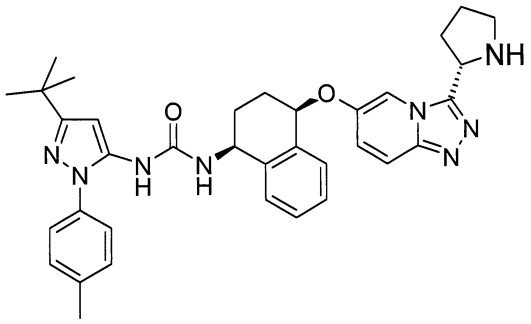
d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 5)

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 5c và 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic

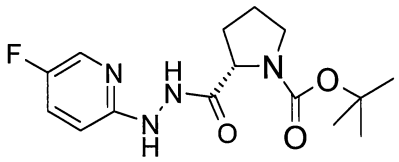
(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước d. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,76 phút, m/z 319 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,88-2,12 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,21-2,30 (2H, m), 2,33-2,39 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,19-3,24 (1H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 5,05-5,12 (1H, m), 5,17 (1H, t, J 4,0), 5,25 (1H, d, J 8,7), 6,25-6,27 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J 2,0, 9,8), 7,22-7,34 (6H, m), 7,40 (2H, d, J 8,5), 7,61 (1H, d, J 9,8), 8,27 (1H, m).

Ví dụ 6

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-pyrolidin-2-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

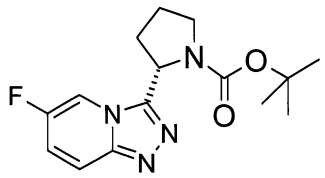


a. tert-Butyl este của axit (S)-2-[N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazinocarbonyl]-pyrolidine-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 6a)



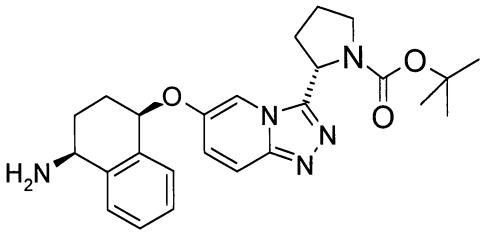
Thêm nhỏ giọt EDC (543mg, 2,83mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 5-flo-2-hydrazinyl-pyridin (đối với quy trình tham khảo xem WO2010022076; 0,30g, 2,36mmol), N-tert-butylcarbonyl-L-prolin (609mg, 2,83mmol) và HOBt (32mg, 0,24mmol) trong DCM khan (15mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Rửa dung dịch bằng nước (2 x 20mL) và làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu vàng nhạt (767mg, 100%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,69 phút, m/z 325 [MH^+].

b. tert-Butyl este của axit (S)-2-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-pyrolidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 6b)



Thêm từng phần hexacloetan (1,34g, 5,65mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 6a (917mg, 2,83mmol), triphenylphosphin (1,48g, 5,65mmol) và trietylamin (1,6mL, 11,3mmol) trong THF khan (15mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Chất kết tủa thu được được lọc ra và làm bay hơi phần dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt có màu vàng sẫm (669mg, 77%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,48 phút, m/z 307 [MH^+].

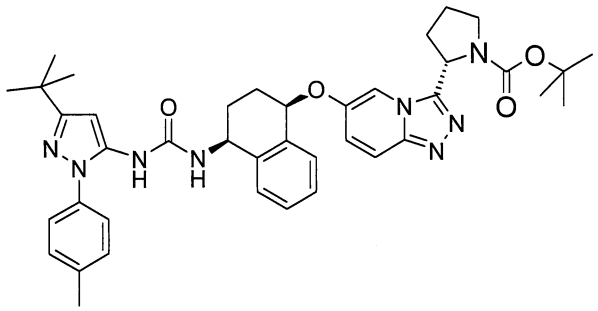
c. tert-Butyl este của axit (S)-2--[6-((1S,4R)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-pyrolidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 6c)



Thêm từng phần hợp chất trung gian A (150mg, 0,92mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 110mg, 2,76mmol) trong DMF khan (2mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Sau đó, thêm toàn bộ hợp chất trung gian 6b (281mg, 0,92mmol) vào (một lần) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội, thêm dung dịch NH_4Cl bão hoà (khoảng 0,2mL) vào. Phân bố hỗn hợp giữa nước (15mL) và etyl axetat (3 x 15mL). Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (20mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm có màu nâu (74mg, 18%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,08 phút, m/z 450

[MH^+].

d. tert-Butyl este của axit (S)-2-(6-[{(1S,4R)-4-[3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-pyrolidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 6d)



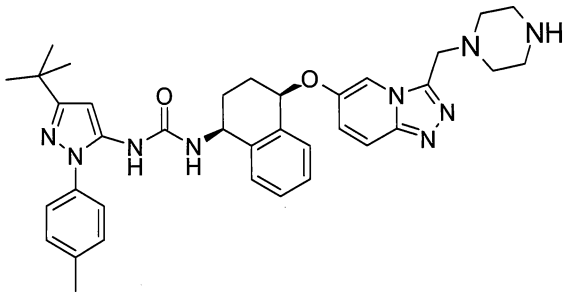
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 6c và 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước d. LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,88 phút, m/z 705 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-pyrolidin-2-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 6)

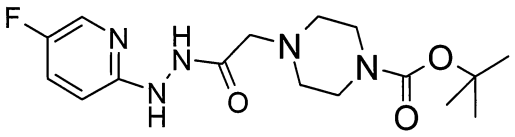
Bổ sung HCl (4M trong dioxan; 1mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 6d (225mg, 0,32mmol) trong MeOH (0,5mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 8 giờ. Nạp dung dịch vào cột SCX-2 (10g), rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được bọt màu nâu. Tinh chế tiếp bằng HPLC (từ 50 đến 85% MeCN trong H_2O (0,1%NH_3)) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (7mg, 4%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,73 phút, m/z 605 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (9H, s), 1,84-2,07 (5H, m), 2,18-2,31 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,96-3,07 (2H, m), 4,64 (1H, t, J 7,5), 5,01-5,08 (1H, m), 5,19 (1H, t, J 4,0), 5,27 (1H, d, J 8,8), 6,24 (2H, s), 7,02 (1H, dd, J 2,2, 10,0), 7,19-7,28 (6H, m), 7,37 (2H, d, J 8,4), 7,58 (1H, d, J 10,0), 7,98 (1H, m).

Ví dụ 7

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperazin-1-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

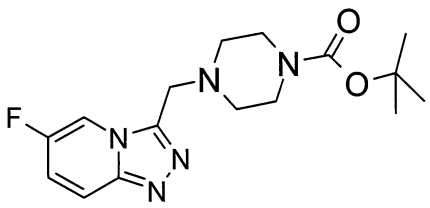


a. tert-Butyl este của axit 4-[N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazinocarbonylmetyl]-piperazin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 7a)



Bổ sung từng phần EDC (543mg, 2,83mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-Boc-1-piperazinyl)axetic (576mg, 2,36mmol), 5-flo-2-hydrazinyl-pyridin (đối với quy trình tham khảo xem WO2010022076; 0,30g, 2,36mmol) và HOBt (32mg, 0,24mmol) trong DCM khan (15mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Pha loãng dung dịch bằng DCM (20mL), rửa bằng nước (2 x 20 mL) và làm khô (Na_2SO_4). Làm bay hơi dung môi để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (667mg, 80%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,99 phút, m/z 354 [MH^+].

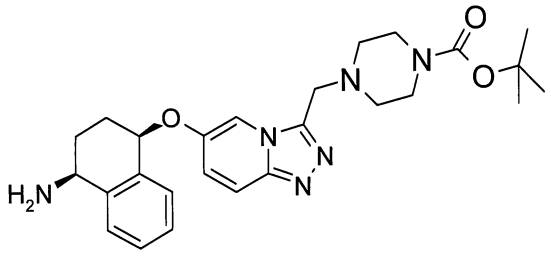
b. tert-Butyl este của axit 4-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 7b)



Bổ sung từng phần hexacloetan (893mg, 3,77mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 7a (667mg, 1,89mmol), triphenylphosphin (990mg,

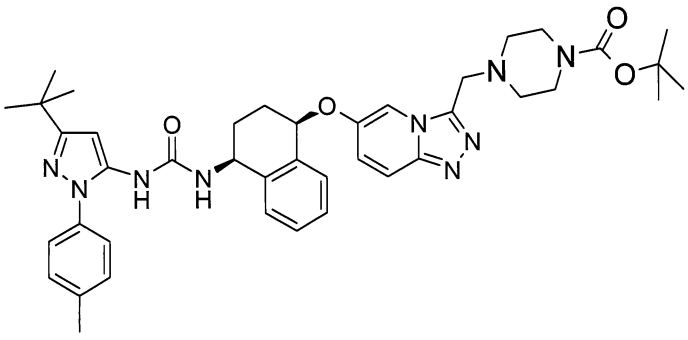
3,77mmol) và trietylamin (1,05mL, 7,55mmol) trong THF khan (20mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Chất kết tủa thu được được lọc ra và làm bay hơi phần dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được chất rắn màu trắng ngà. Nghiền hỗn hợp này (dietyl ete) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu LCMS (Phương pháp 1): thời gian lưu giữ 2,33 phút, m/z 336 [MH^+].

c. tert-Butyl este của axit 4-[6-((1S,4R)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmetyl]-piperazin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 7c)



Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 7b và hợp chất trung gian A bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 6 bước c. LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,98 phút, m/z 479 [MH^+].

d. tert-Butyl este của axit 4-(6-{(1S,4R)-4-[3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 7d)



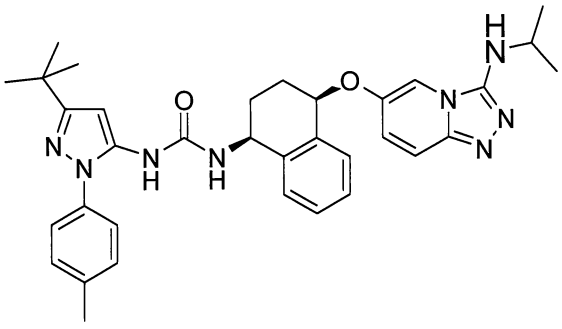
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 7c và 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước d. LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,59 phút, m/z 734 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperazin-1-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 7)

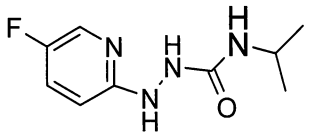
Bổ sung HCl (4M trong dioxan; 1mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 7d (92mg, 0,12mmol) trong MeOH (1mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4,5 giờ. Nạp dung dịch vào cột SCX-2, rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được bọt màu vàng nhạt. Tinh chế tiếp bằng HPLC (từ 40 đến 80% MeCN trong H_2O (0,1%NH3)) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (28mg, 35%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,59 phút, m/z 634 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,89-1,98 (1H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,38-2,48 (4H, m), 2,80-2,83 (4H, m), 4,03 (2H, s), 5,06-5,12 (1H, m), 5,20-5,24 (2H, m), 6,28 (1H, s), 6,34 (1H, br s), 7,08 (1H, dd, J 9,8, 2,0), 7,23-7,36 (6H, m), 7,40 (2H, d, J 7,7), 7,63 (1H, d, J 9,5), 8,14 (1H, m).

Ví dụ 8

1-(5-tert -Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-isopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

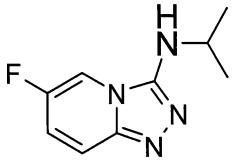


a. 2-(5-Flopyridin-2-yl)-N-(propan-2-yl)hydrazincarboxamit (Hợp chất trung gian 8a)



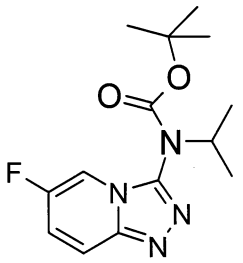
Thêm nhỏ giọt isopropyl isoxyanat (0,25mL, 2,60mmol) vào dung dịch chứa 5-flo-2-hydrazinyl-pyridin (đối với quy trình tham khảo, xem WO2010022076; 0,30g, 2,36mmol) trong DCM khan (10 mL) trong 2 phút ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Làm bay hơi dung môi và phần cặn được nghiền (dietyl ete) và lọc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (464mg, 93%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,92 phút, m/z 213 [MH^+].

b. (6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-isopropyl-amin. (Hợp chất trung gian 8b)



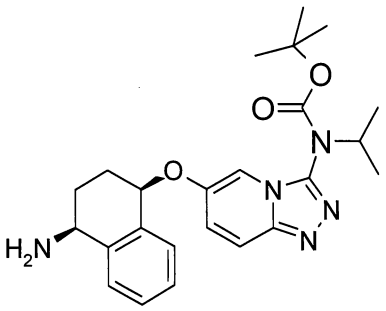
Bổ sung từng phần hexacloetan (1,77g, 7,75mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 8a 822mg, 3,87mmol), triphenylphosphin (2,03g, 7,75mmol) và trietylamin (2,2mL, 15,49mmol) trong THF khan (15mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Chất kết tủa thu được được lọc ra và làm bay hơi phần dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH tiếp theo bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt có màu vàng sẫm (618mg, 82%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,55 phút, m/z 195 [MH^+].

c. tert-Butyl este của axit (6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-isopropyl-carbamic (Hợp chất trung gian 8c)



Bổ sung di-tert-butyl dicarbonat (472mg, 2,16mmol) trong DCM khan (1mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 8b (168mg, 0,86mmol) trong DCM (2mL). Sau đó, bổ sung thêm 4-(1-pyrolidinyl)pyridin (khoảng 5mg) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 5 giờ. Làm bay hơi dung môi và phần cặn được tinh chế bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH sau đó bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, thu được bọt màu sẫm. Tinh chế tiếp bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (112mg). LCMS (phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,90 phút, m/z 295 $[MH^+]$ / 589 $[2MH^+]$

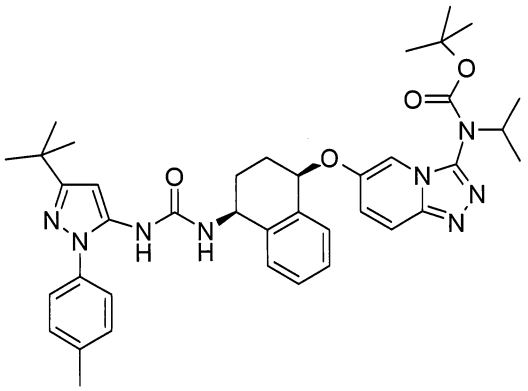
d. tert -Butyl este của axit [6-((1S,4R)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-isopropyl-carbamic (Hợp chất trung gian 8d)



Bổ sung từng phần natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 45mg, 1,14mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (62mg, 0,38mmol) trong DMF khan (1mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Bổ sung thêm hợp chất trung gian 8c (112mg, 0,38mmol) vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp giữa nước (10mL) và EtOAc (3 x 10mL) và phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (2 x 15mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng SCX-2, rửa giải bằng MeOH

sau đó bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, thu được gôm màu sẫm. Tinh chế tiếp bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (75mg, 45%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,20 phút, m/z 438 [MH^+].

e. tert -Butyl este của axit (6-{(1S,4R)-4-[3-(5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-isopropyl-carbamic (Hợp chất trung gian 8e)



Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 8d và 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước d. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,98 phút, m/z 693 [MH^+].

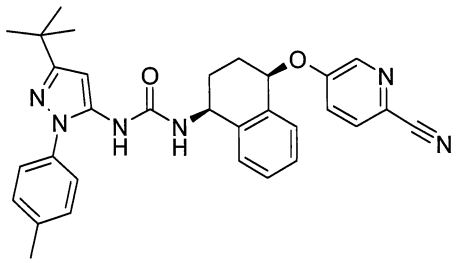
f. 1-(5-tert -Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-isopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 8)

Bổ sung HCl (4,0M trong dioxan; 1mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 8e (110mg, 0,16mmol) trong MeOH (1mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 5 giờ. Nạp dung dịch vào cột SCX-2, rửa giải bằng MeOH sau đó bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH, để thu được gôm màu sẫm. Tinh chế tiếp bằng HPLC (rửa giải bằng 50 đến 90% MeCN trong H_2O (0,1%NH3)) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột không màu sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (10mg, 11%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,15 phút, m/z 593 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,21-1,27 (15H, m), 1,87 (1H, m), 2,00 (2H,

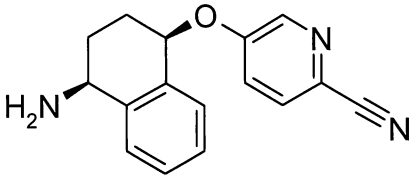
m), 2,10 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,85 (1H, br s), 3,94 (1H, m), 5,02 (1H, m), 5,11 (1H, t, J 4,13), 5,59 (1H, d), 6,24 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,84 (1H, dd, J 9,93, 2,05), 7,14 (3H, d, J 8,13), 7,20-7,26 (3H, m), 7,30-7,34 (3H, m).

Ví dụ 9

1-(5-tert -Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(6-xyano-pyridin-3-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure



a. 5-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-pyridin-2-carbonitril (Hợp chất trung gian 9a)



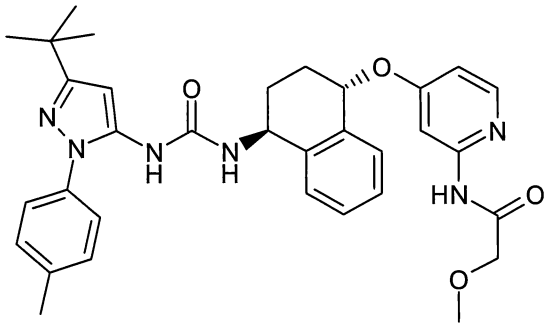
Bổ sung hợp chất trung gian A (300mg, 1,84mmol) vào huyền phù đang được khuấy và làm lạnh bằng nước đá chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 221mg, 5,52mmol) trong DMF (15mL) và khuấy trong 15 phút. Bổ sung thêm 2-xyano-5-flopyridin (224mg, 1,84mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 90 phút, dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt nước và hỗn hợp được phân bố giữa EtOAc (75mL) và nước (150mL). Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (255mg, 0,96mmol, 52%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,28, 1,73, m/z 266,1 [MH^+].

b. 1-(5-tert -Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(6-xyano-pyridin-3-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 9)

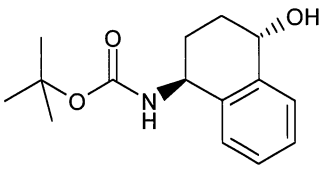
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 9a và 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước d. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 5,25 phút, m/z 521 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (9H, s), 1,76-1,88 (1H, m), 2,00-2,20 (3H, m), 2,36 (3H, s), 4,94-4,98 (1H, d, J 8,8), 5,00-5,08 (1H, m), 5,38-5,42 (1H, t, J 3,6), 6,03 (1H, s), 6,22 (1H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,21-7,26 (3H, m), 7,26-7,32 (3H, m), 7,34-7,38 (2H, d, J 8,3), 7,63-7,66 (1H, d, J 8,8), 8,36-8,38 (1H, d, J 2,7).

Ví dụ 10

N-(4-{(1S,4S)-4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-pyridin-2-yl)-2-metoxy-axetamit



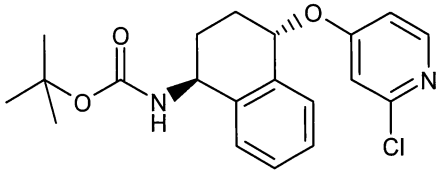
a. tert-Butyl este của axit ((1S,4S)-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-carbamic (Hợp chất trung gian 10a)



Tạo huyền phù hợp chất trung gian B (1,62g, 9,94mmol) trong axetonitril (35mL) sau đó bổ sung di-tert -butyl-dicarbonat (2,40g, 11mmol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Một số nguyên liệu không hoà tan vẫn có mặt, hỗn hợp này được lọc qua xelit, rửa bằng DCM. Làm bay hơi phần dịch lọc để thu được chất rắn màu trắng ngà và sau đó tinh chế bằng FCC, rửa giải bằng 0 đến 80% etyl axetat trong xyclohexan, để thu được hợp chất được

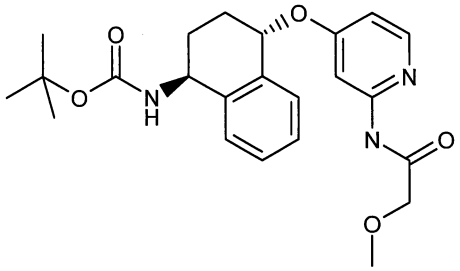
nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (2,38 g, 91%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 1,42 (9H, s), 1,54-1,70 (2H, m), 1,92-2,18 (2H, m), 4,46-4,73 (2H, m), 5,17 (1H, d, J 6,3), 7,10-7,25 (4H, m), 7,39-7,46 (1H, m).

b. tert-Butyl este của axit [(1S,4S)-4-(2-clo-pyridin-4-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-carbamic (Hợp chất trung gian 10b)



Tạo huyền phù natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,32g, 8,00mmol) trong DMF khan (15mL) trong môi trường argon. Bổ sung hợp chất trung gian 10a (1,05g, 4,00mmol) vào hỗn hợp này tiếp theo đó bổ sung 2-clo-4-nitropyridin (0,64g, 4,02mmol). Khuấy hỗn hợp sẫm màu ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM (3 x 30mL). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng FCC, rửa giải bằng từ 0 đến 70% etyl axetat trong xyclohexan, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng (1,43g, 95%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,22 phút, m/z 373,1 [MH^-].

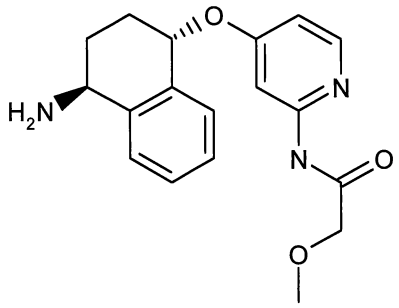
c. tert-Butyl este của axit {(1S,4S)-4-[2-(2-metoxy-axetylamino)-pyridin-4-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-carbamic (Hợp chất trung gian 10c)



Hợp chất trung gian 10b (562mg, 1,50mmol), 2-metoxyaxetamit (334mg, 3,75mmol), Xantphos (173mg, 0,30mmol) và kali carbonat (518mg, 3,75mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (20mL), làm ấm, khử khí, và đặt vào môi trường argon. Thêm paladi axetat (34,0mg, 0,15mmol) vào hỗn hợp này. Khử khí

hỗn hợp và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 17 giờ. Sau khi để nguội, lọc hỗn hợp qua xelit, rửa bằng DCM, và làm bay hơi thu được gôm màu vàng. Tinh chế bằng FCC, rửa giải bằng 0 đến 100% etyl axetat trong xyclohexan, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng (281mg, 44%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,27 phút, m/z 450.2 [MNa^+].

d. N-[4-((1S,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-pyridin-2-yl]-2-metoxy-axetamit (Hợp chất trung gian 10d)



Bổ sung TFA (2mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 10c (272mg, 0,64mmol) trong DCM (6mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn trên cột Isolute SCX-2, rửa giải bằng MeOH sau đó bằng dung dịch từ 0,4 đến 1M NH_3 trong MeOH, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu (208mg, 100%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 350,2 [MNa^+].

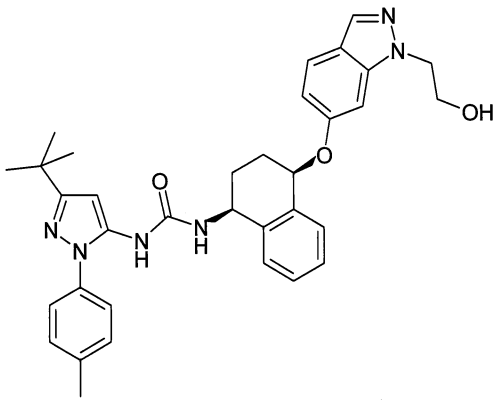
e. N-(4-{(1S,4S)-4-[3-(5-teThời gian lưu giữ -Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-pyridin-2-yl)-2-metoxy-axetamit (Ví dụ 10)

Bổ sung 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 315mg, 0,78mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 10d (204mg, 0,62mmol) và DIPEA (0,127mL, 0,80mmol) trong 1,4-dioxan (6mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 80°C trong môi trường argon trong 17 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần cặn bằng FCC, rửa giải bằng từ 0 đến 100% etyl axetat trong xyclohexan, để thu được sản phẩm bị nhiễm tạp chất không đáng kể (0,262g). Tinh chế tiếp bằng

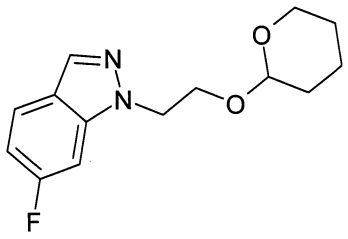
HPLC (Phương pháp 6) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (102mg, 28%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,51 phút, m/z 583 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26 (9H, s), 1,69-1,81 (1H, m), 1,90-2,24 (3H, m), 2,36 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,86-4,94 (1H, m), 5,62-5,67 (1H, m), 6,32 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J 2,5, 5,9), 7,03 (1H, d, J 8,4), 7,26-7,37 (8H, m), 7,60 (1H, br d, J 2,0), 8,01 (1H, s), 8,16 (1H, d, J 5,7), 9,90 (1H, s).

Ví dụ 11

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[1-(2-hydroxy-etyl)-1H-indazol-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



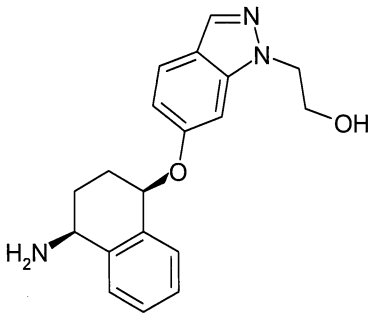
a. 6-Flo-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1H-indazol (Hợp chất trung gian 11a)



Xử lý hỗn hợp gồm 6-flo-1H-indazol (2,0g, 14,7mmol), và 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahydro-pyran (3,38g, 16,2mmol) trong DMF (25mL) bằng xe-ri carbonat (6,1g, 18,7mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lượng dung môi được làm giảm trong chân không, và phần cặn được phân bố giữa EtOAc (100mL) và nước (100mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô ($MgSO_4$)

và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 50% xyclohexan trong EtOAc, để thu được sản phẩm được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,42 phút, m/z 181 [MH^+] (M-THP). ^1H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) 1,52-1,56 (6 H, m), 3,39-3,49 (1 H, m), 3,57-3,68 (1 H, m), 3,89-3,91 (1 H, m), 4,19-4,21 (1 H, m), 4,56-4,57 (3 H, m), 6,88 (1 H, td, J 9,15 và 2,26), 7,30 (1 H, m), 7,62 (1 H, m), 8,04 (1 H, s).

b. 2-[6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-indazol-1-yl]-etanol (Hợp chất trung gian 11b)



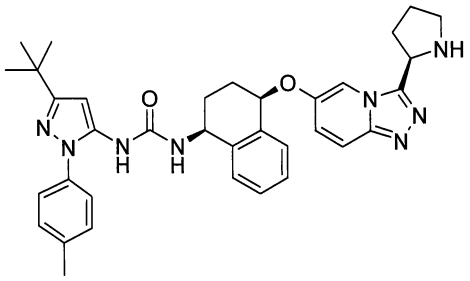
Bổ sung từng phần hợp chất trung gian A (212mg, 1,3mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 120mg, 3,0mmol) trong DMF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. Sau đó, thêm nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 11a (264,3mg, 1,0mmol) trong DMF (1mL) vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong 2,5 giờ. Sau khi để nguội, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (50mL) và rót vào nước đá. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Nạp phần cặn vào cột SCX-2, rửa giải bằng MeOH sau đó bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế tiếp bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,80 phút, m/z 323 [MH^+].

c. 1-(5-tert -Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[1-(2-hydroxy-etyl)-1H-indazol-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 11)

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung

gian 11b và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 315mg, 0,78mmol) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bước d. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,99 phút, m/z 578 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,22 (9 H, s), 1,81-1,92 (2 H, m), 2,02-2,06 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 3,74-3,75 (2 H, m), 4,34 (2 H, t, J 5,75), 4,78 (2 H, m), 5,53 (1 H, t, J 4,8), 6,28 (1 H, s), 6,74 (1 H, dd, J 8,75 và 2,03), 7,08 (1 H, d, J 8,53), 7,27-7,28 (9 H, m), 7,57 (1 H, d, J 8,75), 7,89 (1 H, s), 7,96 (1 H, s).

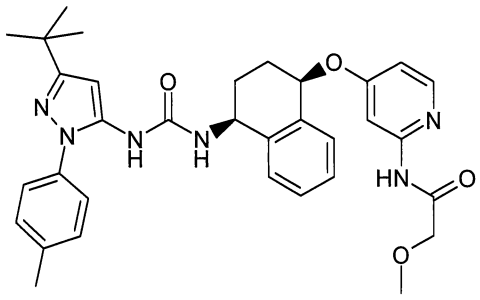
Ví dụ 12



1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-((R)-3-pyrolidin-2-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ N-tert -butylcarbonyl-D-prolin bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 6. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,69 phút, m/z 605 [MH^+]; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,86-2,39 (8H, m), 2,36 (3H, s), 2,96-3,08 (2H, m), 4,51 (1H, t, J 7,4 Hz), 5,04-5,10 (1H, m), 5,24 (1H, t, J 4,0 Hz), 5,52 (1H, d, J 8,1 Hz), 6,30 (1H, s), 6,57 (1H, br s), 7,03 (1H, dd, J 2,2, 10,0 Hz), 7,20 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,23-7,34 (4H, m), 7,38 (2H, d, J 7,4 Hz), 7,56 (1H, d, J 9,8 Hz), 7,92 (1H, m).

Ví dụ 13

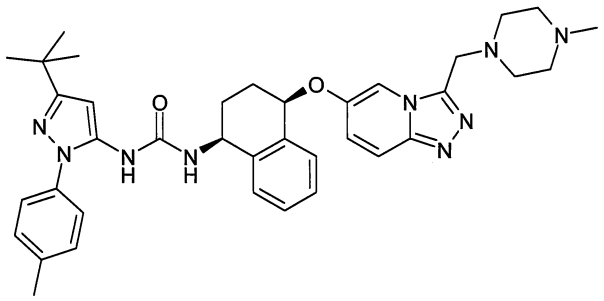


N-(4-{(1R,4S)-4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-pyridin-2-yl)-2-metoxy-axetamit

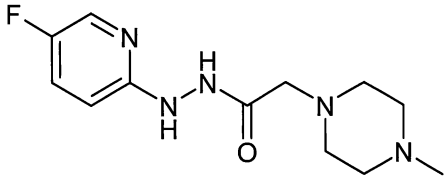
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian A bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 10. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,54 phút, m/z 583 [MH^+]; ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,21 (9H, s), 1,66-2,11 (4H, m), 2,31 (3H, s), 3,31 (3H, s), 4,0 (2H, s), 4,72-4,81 (1H, m), 5,49-5,58 (1H, m), 6,26 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J 5,8, 2,2 Hz), 7,07 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,19-7,33 (8H, m), 7,68 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,96 (1H, s), 8,12 (1H, d, J 5,8 Hz), 9,86 (1H, br s).

Ví dụ 14

Muối 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

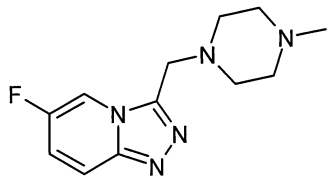


a. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (4-metyl-piperazin-1-yl)-axetic (Hợp chất trung gian 14a)



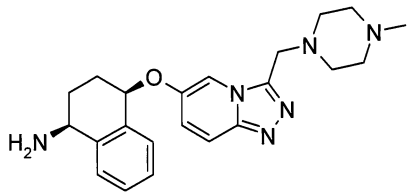
Hoà tan 5-Flo-2-hydrazinyl-pyridin (đối với quy trình tham khảo, xem WO2010022076; 500mg, 3,94mmol) và axit 4-metyl-1-piperazin-1-yl axetic (684mg, 4,33mmol) trong DMF (10,0mL). Thêm EDC (831mg, 4,33mmol) và HOBt (53,0mg, 0,39mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Nạp hỗn hợp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH sau đó được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 4 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (570mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,32 (3H, s), 2,47-2,56 (4H, br s), 2,62-2,71 (4H, br s), 3,18 (2H, s), 6,56-6,61 (1H, br s), 6,60-6,66 (1H, dd, J 8,9, 3,4 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, d, J 2,9 Hz), 8,93 (1H, br s).

b. 6-Flo-3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 14b)



Hoà tan hợp chất trung gian 14a (570mg, 2,13mmol) trong THF (20,0mL) và làm lạnh trong bề nước/đá. Bổ sung triphenylphosphin (1,12g, 4,27mmol) vào tiếp theo bổ sung trietylamin (1,19mL, 8,54mmol) và hexacloetan (1,01g, 4,27mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ. Nạp hỗn hợp vào cột SCX-2, rửa bằng MeOH và rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (470mg, 1,89mmol, 89%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 0,36 phút, m/z 250 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-[3-(4-Metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 14c)



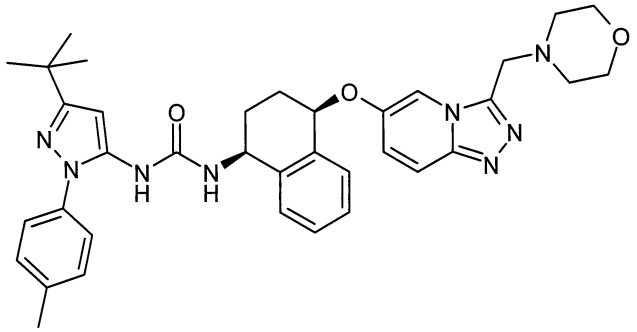
Bổ sung hợp chất trung gian A (200mg, 1,22mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 146mg, 3,66mmol) trong DMF (6,0mL) và khuấy trong 20 phút. Thêm hợp chất trung gian 14b (305mg, 1,22mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 90 phút. Để nguội hỗn hợp và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt MeOH. Pha loãng dung dịch bằng MeOH và nạp vào cột SCX-2, rửa bằng MeOH và rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (240mg, 0,61mmol, 50%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,29 phút, m/z 393 [MH^+].

d. Muối 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 14)

Hoà tan hợp chất trung gian 14c (120mg, 0,31mmol) trong 1,4-dioxan (2.0 mL) và bổ sung 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 124mg, 0,31mmol) và diisopropyletylamin (106µL, 0,61mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong 20 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp giữa EtOAc (50mL) và nước (50mL), và chiết bằng EtOAc (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 20 đến 70% MeCN trong H_2O, 0,1% axit formic) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng muối của axit formic (103mg, 0,16mmol, 52%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,63 phút, m/z = 648 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-1,99 (1H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m),

2,21-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,52-2,67 (8H, br s), 4,05-4,09 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,11-4,15 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,88-4,93 (1H, dd, J 8,9, 5,6 Hz), 5,41-5,44 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,22-7,36 (11H, m), 7,63-7,67 (1H, d, J 10,0 Hz), 8,21-8,22 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,44-8,45 (0,25H, s).

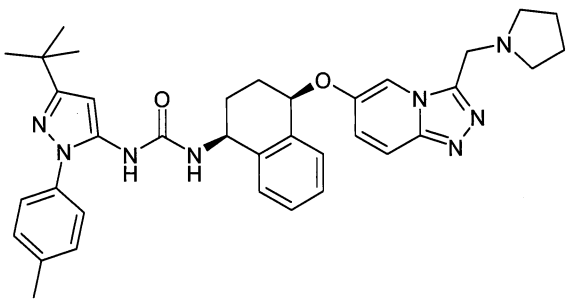
Ví dụ 15



Muối 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-morpholin-4-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure format

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ axit 1-morpholinoaxetic bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả ví dụ 14. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,02 phút, m/z = 635 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-1,97 (1H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,42-2,53 (4H, m), 3,60-3,64 (4H, m), 4,01-4,05 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,08-4,12 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,88-4,93 (1H, dd, J 9,0, 5,6 Hz), 5,42-5,45 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,22-7,36 (11H, m), 7,63-7,66 (1H, d, J 10,0 Hz), 8,24-8,26 (1H, d, J 2,0 Hz), 8,48-8,52 (0,25H, s).

Ví dụ 16

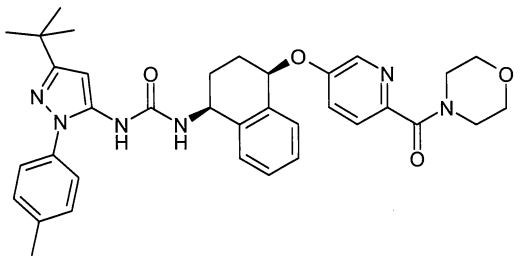


1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-pyrolidin-1-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

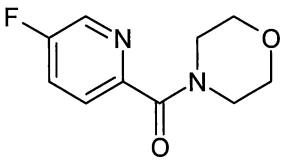
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hydroclorua của axit 1-pyrolidin-1-yl-axetic (đối với quy trình tham khảo, xem US5756533) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả ví dụ 14. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,72 phút, m/z = 619 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,80-1,85 (4H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,65-2,70 (4H, m), 4,21-4,26 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,26-4,31 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,87-4,92 (1H, dd, J 8,9, 5,6 Hz), 5,40-5,43 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,21-7,36 (11H, m), 7,63-7,67 (1H, d, J 9,9 Hz), 8,23-8,24 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,29-8,31 (0,3H, br s).

Ví dụ 17

1-(5-tert -Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyridin-3-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



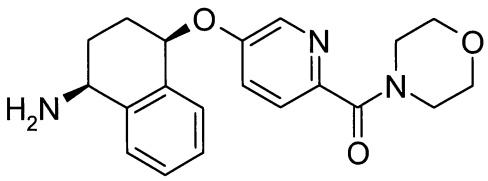
a. (5-Flo-pyridin-2-yl)-morpholin-4-yl-metanon (Hợp chất trung gian 17a)



Hoà tan 2-xyano-5-flopyridin (1,00g, 8,19mmol) trong axit clohydric (dung dịch nước 37%, 1,0mL) và gia nhiệt đến 60°C trong 18 giờ và sau đó làm bay hơi trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong DMF (40,0mL) và bổ sung EDC (1,89g, 9,83mmol), HOBt (111mg, 0,82mmol), morpholin (787µL, 9,00mmol) và trietylamin (1,25mL, 9,00mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước (200mL) và EtOAc (100mL), và chiết

bằng EtOAc (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (350 mg), bị nhiễm một tạp chất (khoảng 10% đựa theo phân tích NMR). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,88 phút, m/z 211 [MH^+].

b. [5-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-pyridin-2-yl]-morpholin-4-yl-metanon (Hợp chất trung gian 17b)



Bổ sung hợp chất trung gian A (150mg, 0,92mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 147mg, 3,66mmol) trong DMF (3,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút, sau đó thêm hợp chất trung gian 17a (280mg) trong DMF (3,0mL) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 90 phút. Để nguội hỗn hợp và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt MeOH. Pha loãng dung dịch bằng MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa theo trình tự bằng MeOH và dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Làm bay hơi các phân đoạn bazơ trong chân không sau đó tinh chế bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (234mg, 0,66mmol, 72%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,60 phút, m/z 354 [MH^+].

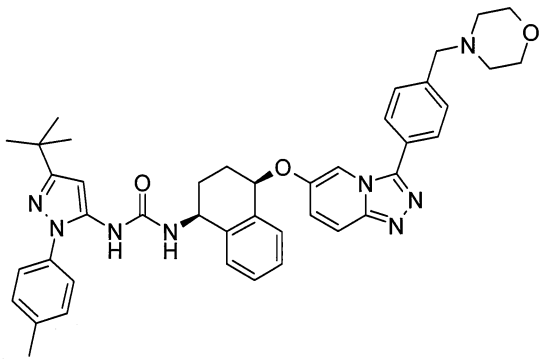
c. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyridin-3-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 17)

Hoà tan hợp chất trung gian 17b (234mg, 0,66mmol) trong 1,4-dioxan (7.0 mL) và bổ sung 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 268mg, 0,66mmol) và diisopropyletylamin (229µL, 1,32mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp

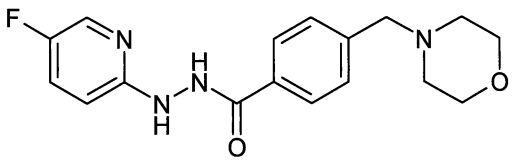
phản ứng đến 60°C trong 20 giờ, sau đó để nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc (50mL) và nước (50mL), và chiết bằng EtOAc (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (120mg, 0,20mmol, 30%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,76 phút, m/z = 609 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,85-2,05 (2H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,57-3,76 (8H, br m), 4,86-4,92 (1H, dd, J 8,6, 5,5 Hz), 5,54-5,57 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,20-7,34 (9H, m), 7,58-7,65 (2H, m), 8,24-8,26 (1H, dd, J 2,4, 0.8 Hz).

Ví dụ 18

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure



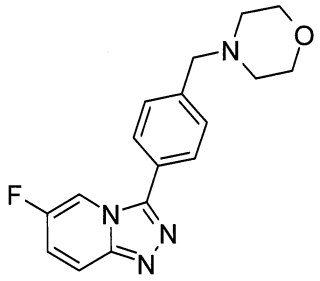
a. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit 4-morpholin-4-ylmetyl-benzoic (Hợp chất trung gian 18a)



Bổ sung HOBt (53mg, 0,39mmol) vào (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (Về quy trình tham khảo, xem WO2010022076; 500 mg, 3,94mmol), axit 4-morpholin-4-ylmetyl-benzoic (1,04g, 4,72mmol) và EDC (907mg, 4,72mmol) trong DCM (5,0mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Phân bố hỗn

hợp phản ứng giữa DCM (75mL) và nước $NaHCO_3$ bão hoà (75mL) và chiết lớp nước bằng DCM (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không sau đó tinh chế bằng FCC bằng cách sử dụng [từ 0,5 đến 7,5% 2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (980mg, 2,97mmol, 75%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,27, m/z 331 [MH^+].

b. 6-Flo-3-(4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 18b)



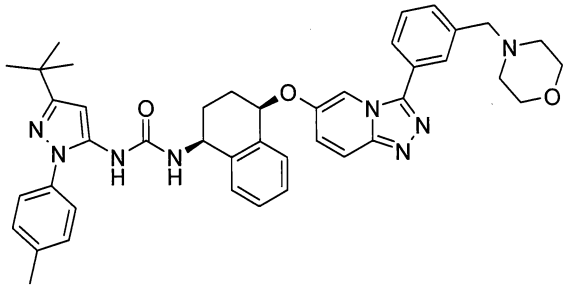
Bổ sung triphenylphosphin (1,56g, 5,94mmol), trietylamin (1,65mL, 11,9mmol) và hexacloetan (1,40g, 5,94mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất trung gian 18a (980 mg, 2,97mmol) trong THF (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 90 phút, sau đó phân bố hỗn hợp giữa EtOAc (75mL) và nước (75mL) và chiết lớp nước bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không, sau đó tinh chế bằng SCX-2, rửa bằng MeOH và rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (640mg, 2,05mmol, 69%). LCMS (Phương pháp 2): Thời gian lưu giữ 0,28, 1,32, m/z 313 [MH^+].

c. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 18)

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 18b bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 14. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,79 phút, m/z = 711 [MH^+]. ^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (9H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,44-2,49 (4H, t, J 4,2 Hz), 3,56 (2H, s), 3,68-3,71 (4H, t, J 4,6 Hz), 5,00-5,06 (1H, td, J 8,8, 5,2 Hz), 5,11-5,17 (2H, m), 6,22 (2H, s), 7,06-7,10 (1H, dd, J 9,9, 2,1 Hz), 7,17-7,22 (3H, m), 7,24-7,30 (3H, m), 7,33-7,36 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,49-7,53 (2H, d, J 8,1 Hz), 8,68-7,71 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,71 (1H, s), 7,81-7,82 (1H, d, J 1,6 Hz).

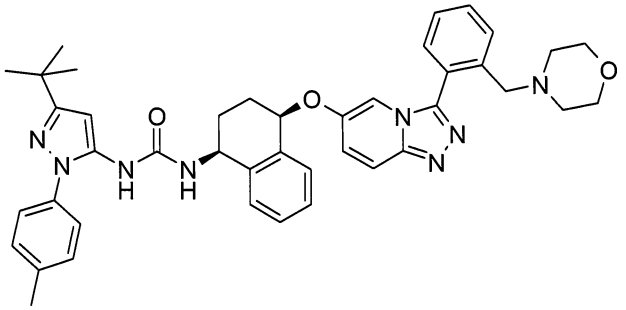
Ví dụ 19



1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ axit 3-morpholin-4-ylmetyl-benzoic bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 18. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,81 phút, m/z 711.3 [MH^+]; ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,29 (9H, s), 1,89-2,10 (3H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,45-2,50 (4H, t, J 4,3 Hz), 3,61 (2H, s), 3,61-3,65 (4H, t, J 4,6 Hz), 4,84-4,88 (1H, dd, J 8,9, 5,7 Hz), 5,36-5,39 (1H, t, J 4,1 Hz), 6,31 (1H, s), 7,18-7,38 (9H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, dt, J 6,4, 2,3 Hz), 7,72-7,75 (1H, d, J 9,9 Hz), 7,80 (1H, s), 8,02-8,04 (1H, d, J 1,7 Hz).

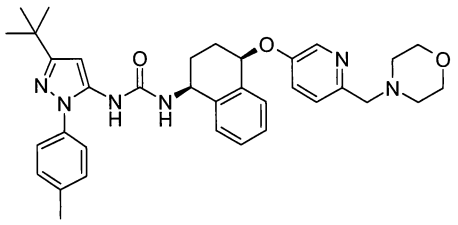
Ví dụ 20



1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ axit 2-morpholin-4-ylmetyl-benzoic bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 18. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,00 phút, m/z 711.4 [MH^+]; ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,82-2,02 (3H, m), 2,04-2,18 (5H, m), 2,38 (3H, s), 3,08-3,16 (4H, br s), 3,50-3,54 (1H, d, J 13,5 Hz), 3,54-3,58 (1H, d, J 13,5 Hz), 4,81-4,86 (1H, dd, J 8,8, 5,6 Hz), 5,29-5,33 (1H, t, J 4,0 Hz), 6,31 (1H, s), 7,17-7,35 (9H, m), 7,35-7,39 (1H, dd, J 9,9, 2,0 Hz), 7,49-7,59 (6H, m), 7,74-7,78 (1H, d, J 9,9 Hz).

Ví dụ 21



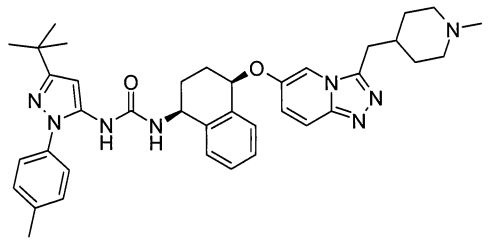
1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1*S*,4*R*)-4-(6-morpholin-4-ylmetyl-pyridin-3-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

Bổ sung phức boran dimetylsulfua (2M trong THF, 99µL, 0,20mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 17 (60,0mg, 0,099mmol) trong THF (3,00mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút sau đó gia nhiệt đến 60°C qua đêm. Để nguội phản ứng và bổ sung tiếp phức boran dimetylsulfua (2M trong THF, 99µL, 0,20mmol) vào. Sau khi khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng

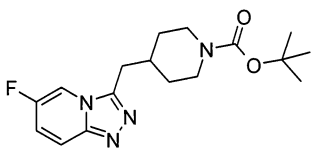
đến 60°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng và bổ sung thêm phức boran dimetylsulfua (2M trong THF, 99µL, 0,20mmol) vào. Sau khi khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt MeOH, sau đó làm bay hơi trong chân không. Sau đó, phân bố phần cặn giữa giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 60% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (11 mg, 19%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,78 phút, m/z 595.2 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,86-2,15 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,46 (4H, t, J 9,3), 3,57 (2H, s), 3,66 (4H, t, J 9,4), 4,89 (1H, dd, J 8,7, 5,7), 5,44 (1H, t, J 8,7), 6,33 (1H, s), 7,19-7,34 (8H, m), 7,44 (1H, d, J 8,5), 7,51 (1H, dd, J 8,7, 2,9), 8,15 (1H, d, J 2,8).

Ví dụ 22

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



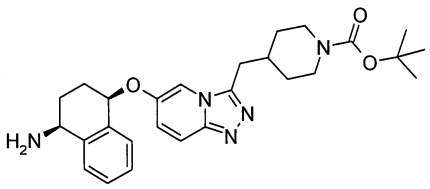
a. tert-Butyl este của axit 4-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmetyl)-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 22a)



Khuấy dung dịch màu nâu sẫm chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (549mg, 4,32mmol) và *N*-Boc-4-piperidin axetaldehyt (Aldrich, 982mg, 4,32mmol) trong EtOH (10mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút, sau đó làm lạnh đến 0°C, pha loãng bằng

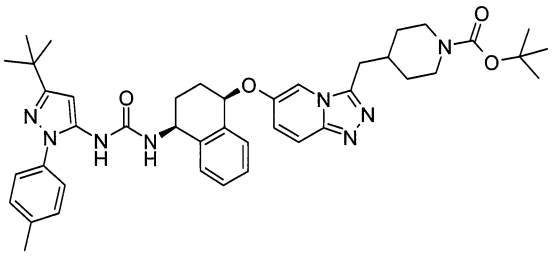
DCM (25mL) và sau đó thêm từng phần (diaxetoxyiodo)benzen (1,67g, 5,18mmol) vào trong 1 phút. Khuấy dung dịch màu tím ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó thêm nước NaOH (1M, 20 mL) vào và lắc hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng DCM (2 × 20mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu cam. FCC, bằng cách sử dụng 3% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu da cam nhạt (1,53g, 90%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,15, m/z 235 [M-$CO_2C_4H_9$+H^+].

b. tert-Butyl este của axit 4-[6-((1R,4S)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmetyl]-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 22b)



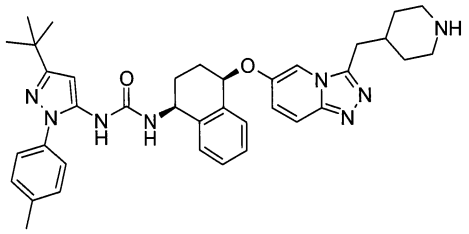
Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu khoáng, 240mg, 6,00mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (392mg, 2,40mmol) trong DMF khan (5mL) và huyền phù màu nâu thu được được khuấy đều ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút (CARE: khí thoát ra). Bổ sung thêm hợp chất trung gian 22a (669mg, 2,00mmol) vào và khuấy dung dịch màu nâu sẫm ở 60°C trong 2 giờ. Dung dịch đã được làm lạnh được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (5mL), được đổ vào cột SCX-2 (20g) và rửa bằng MeOH (100mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (75mL); cô đặc trong chân không để thu được cặn màu nâu sẫm. FCC, bằng cách sử dụng từ 4 đến 9% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (421mg, 44%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,45 phút, m/z 478 [MH^+].

c. tert-Butyl este của axit 4-(6-{(1R,4S)-4-[3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmetyl)-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 22c)



Khuấy dung dịch màu nâu sẫm chứa 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 162mg, 0,401mmol), hợp chất trung gian 22b (174mg, 0,364mmol) và DIPEA (0,079mL, 0,455mmol) trong DMF (5mL) ở 100°C trong 3 giờ. Để nguội dung dịch đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (10mL) và chiết bằng DCM (2 × 10mL). Các pha hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 6% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (155mg, 58%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,16 phút, m/z 733 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 22d)



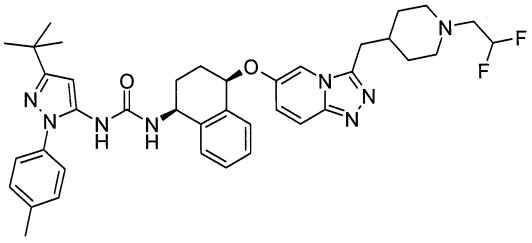
Khuấy dung dịch màu da cam chứa hợp chất trung gian 22c (155mg, 0,211mmol) và TFA (0,157mL, 2,11mmol) trong DCM (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (1mL), đổ vào cột SCX-2 (2g) và rửa bằng MeOH (15mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (15 mL); cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (116mg, 87%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,90 phút, m/z 633 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-metyl-piperidin-4-

ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 22)

Lần lượt bổ sung AcOH (0,0105mL, 0,183mmol) và $NaBH(OAc)_3$ (38,8mg, 0,183mmol) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 22d (58mg, 0,0917mmol) và formaldehyt (37% trọng lượng trong nước, 0,074mL, 0,917mmol) trong DCM-MeOH (4:1, 2,5mL), sau đó dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không đến khoảng 0,5mL thể tích, pha loãng bằng MeOH (0,5mL), sau đó đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH (15 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (15 mL); cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu nâu nhạt. HPLC (XBridge C18, từ 40 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (15.0 mg, 25%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,66 phút, m/z 647 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,22 (9H, s), 1,26 (2H, m), 1,58 (2H, d, J 12,6), 1,75 (2H, t, J 11,4), 1,78-1,92 (3H, m), 2,03 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,68 (2H, d, J 10,7), 2,97 (2H, d, J 7,0), 4,78 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 4,5), 6,27 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,5), 7,11 (1H, dd, J 9,5, 2,0), 7,23-7,35 (8H, m), 7,63 (1H, d, J 9,8), 8,03 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ví dụ 23



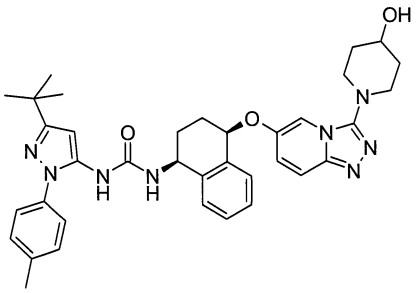
1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[1-(2,2-diflo-etyl)-piperidin-4-ylmetyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure

Bổ sung 2,2-difloetyl triflometan-sulfonat (Flochem, 29,4mg, 0,138mmol) vào dung dịch màu da cam chứa hợp chất trung gian 22d (58mg, 0,0917mmol) và DIPEA (0,0319mL, 0,183mmol) trong DCM-MeOH (4:1, 2,5mL), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lần lượt bổ sung DIPEA (0,0319mL, 0,183mmol) và

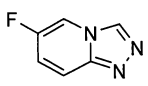
2,2-difloetyl triflometansulfonat (29,4mg, 0,138mmol) vào và dung dịch màu xanh nhạt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (2mL) vào và chiết hỗn hợp bằng DCM (2 × 3mL). Các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu xanh-nâu nhạt. HPLC (XBridge C18, từ 50 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (11,5mg, 18%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,75 phút, m/z 697 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,22 (9H, s), 1,24-1,33 (2H, m), 1,59 (2H, d, J 13,0), 1,75-1,92 (3H, m), 2,01-2,10 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,62 (2H, td, J 15,8, 4,8), 2,82 (2H, d, J 11,4), 2,98 (2H, d, J 7,2), 4,78 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 4,7), 6,04 (1H, tt, J 55,7, 4,4), 6,27 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,9), 7,11 (1H, dd, J 10,0, 2,2), 7,21-7,35 (8H, m), 7,63 (1H, d, J 9,8), 8,03 (1H, s), 8,17 (1H, d, J 2,0).

Ví dụ 24

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

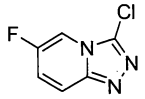


a. 6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 24a)



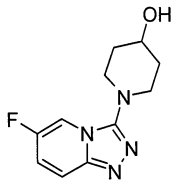
Khuấy (5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (500mg, 3,93mmol) trong dietoxymetyl axetat (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng chất kết tủa thu được bằng xyclohexan (5ml) và lọc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (379mg, 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,25 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,09 (1H, t), 8,84 (1H, s).

b. 3-Clo-6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 24b)



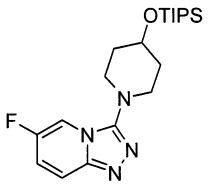
Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 24a (789mg, 5,98mmol) và N-closuxinimit (878mg, 6,57mmol) trong cloroform (15mL) ở 65°C qua đêm. Rửa hỗn hợp đã nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (2 × 15mL) và làm khô (Na_2SO_4). Làm bay hơi dung môi, sau đó phần còn lại được tạo huyền phù trong dietyl ete (10mL) và lọc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (730mg, 76%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,83 phút, m/z 172 [MH^+].

c. 1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-piperidin-4-ol (Hợp chất trung gian 24c)



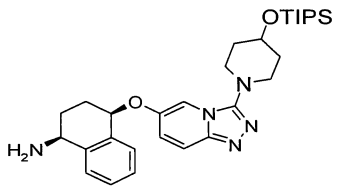
Chiếu bức xạ dung dịch màu nâu chứa hợp chất trung gian 24b (855mg, 4,98mmol) và 4-hydroxypiperidin (2,02g, 19,9mmol) trong DMA (15mL) đến 175°C trong vi sóng trong 3 giờ. Dung dịch đã được làm lạnh được cô đặc trong chân không, sau đó pha loãng phần cặn bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Rửa hỗn hợp bằng dietyl ete (2 × 50mL), sau đó chiết bằng EtOAc (2 × 50mL). Rửa các lớp EtOAc gom lại bằng nước muối (50mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu vàng. Lớp nước được chiết tiếp bằng DCM (3 × 50mL). Cho các lớp DCM gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu. Gom hai chất dầu. FCC, bằng cách sử dụng từ 4 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng (514mg, 44%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 1,96 phút, m/z 237 [MH^+].

d. 6-Flo-3-(4-triisopropylsilanyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 24d)



Bổ sung nhỏ giọt triisopropylsilyl triflometansulfonat (395mg, 1,29mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 24c (254mg, 1,07mmol) và Et_3N (0,20mL, 1,40mmol) trong DMF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ sau đó lần lượt thêm Et_3N (0,10ml, 0,70mmol) và triisopropylsilyl triflometansulfonat (200mg, 0,65mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi, phần cặn được đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (339mg, 80%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 4,74 phút, m/z 393 [MH^+].

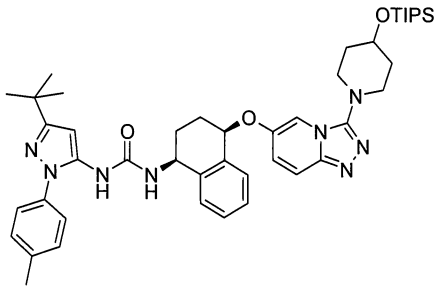
e. (1S,4R)-4-[3-(4-Triisopropylsilanyloxy-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3a]pyridin-6-yloxy]1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin. (Hợp chất trung gian 24e)



Thêm nhỏ giọt hợp chất trung gian A (81mg, 0,497mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% dung dịch phân tán trong chất dầu, 59mg, 1,49mmol) trong DMF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2. Khuấy hỗn hợp trong 15 phút sau đó thêm hợp chất trung gian 24d (150mg, 0,382mmol) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong môi trường N_2 trong 3 giờ. Thêm dung dịch nước NH_4Cl bão hoà (0,2mL) vào hỗn hợp đã được làm lạnh và sau đó được pha loãng bằng nước (15mL) và chiết bằng EtOAc (3 × 15mL). Rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (15mL) và làm khô (Na_2SO_4). Làm bay hơi dung môi, phần cặn được đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (180mg, 90%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,05 phút, m/z 536 [MH^+].

f. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-

triisopropylsilanyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 24f)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 140mg, 0,346mmol), hợp chất trung gian 24e (185mg, 0,346mmol) và DIPEA (0,18mL, 1,03mmol) trong DMF (3mL) ở 60°C trong 4 giờ trong môi trường N_2. Hỗn hợp lạnh được đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng từ 0,6 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (124 mg, 45%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 5,15 phút, m/z 791 [MH^+].

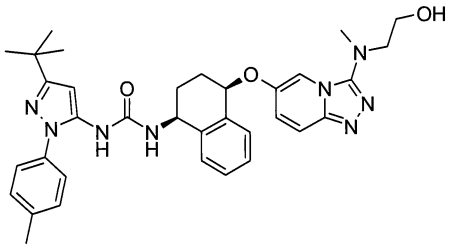
g. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 24)

Bổ sung nhỏ giọt TBAF (1M trong THF, 0,235mL, 0,235mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 24f (124mg, 0,157mmol) trong THF khan (3mL) ở -30°C trong 4 giờ trong môi trường N_2. Để hỗn hợp ấm dần đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 5 giờ. Đổ dung dịch vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được bọt màu nâu. HPLC (Gemini C18; từ 40 đến 90% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (77mg, 77%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,18 phút, m/z 635 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,71-1,80 (2H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,01-2,12 (4H, m), 2,25 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,04-3,11 (2H, m), 3,37-3,44 (2H, m), 3,93 (1H, m), 5,09 (1H, td, J 8,9, 5,3), 5,19 (1H, t, J 4,0), 5,44 (1H, d, J 8,8), 6,28 (1H, s), 6,46 (1H, br s), 6,99

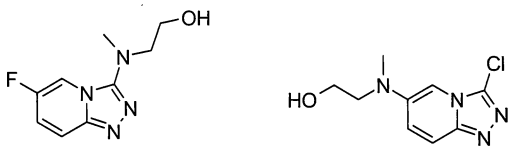
(1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,21 (2H, d, J 8,1), 7,25-7,33 (5H, m), 7,39 (2H, d, J 8,1), 7,49 (1H, d, J 9,9).

Ví dụ 25

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-hydroxy-etyl)-metyl-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

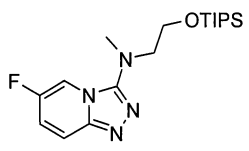


a. 2-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-metyl-amino]etanol và 2-[(3-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-metyl-amino]etanol (Hợp chất trung gian 25a)



Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 24b (300mg, 1,75mmol) và 2-metylamino etanol (660mg, 8,77mmol) trong NMP (2ml) ở 165°C trong 2 giờ trong vi sóng. Hỗn hợp đã được để nguội được đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng từ 3 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hỗn hợp gồm các hợp chất được nêu ở đề mục này (240mg, 65%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,05 phút, m/z 211 [MH^+] và thời gian lưu giữ 1,76 phút, m/z 227 [MH^+].

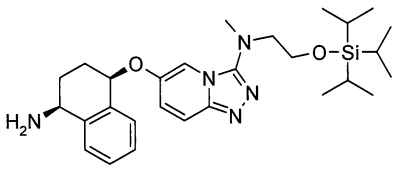
b. (6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-metyl-(2-triisopropylsilanyloxy-etyl)-amin. (Hợp chất trung gian 25b)



Thêm nhỏ giọt triisopropylsilyl triflometansulfonat (454mg, 1,48mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 25a (240mg, 1,14mmol) và Et_3N (0,24mL,

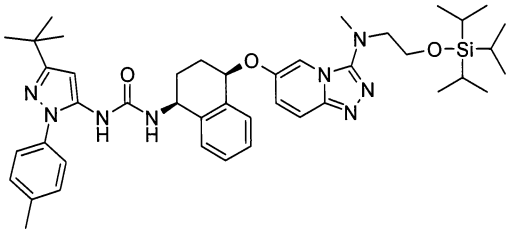
1,71mmol) trong DMF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2 và khuấy hỗn hợp trong 3 giờ. Làm bay hơi dung môi, phần cặn được đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 3% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (160mg, 38%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 4,25 phút, m/z 367 [MH^+].

c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-metyl-(2-triisopropylsilanyloxy-etyl)-amin (Hợp chất trung gian 25c)



Bổ sung nhỏ giọt hợp chất trung gian A (93mg, 0,568mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 68 mg, 1,71mmol) trong DMF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2. Khuấy hỗn hợp trong 15 phút sau đó thêm hợp chất trung gian 25b (160mg, 0,437mmol) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong môi trường N_2 trong 3 giờ. Thêm dung dịch nước NH_4Cl bão hoà (0,2mL) vào hỗn hợp được để nguội mà sau đó được pha loãng bằng nước (15mL) và chiết bằng EtOAc (3 × 15mL). Rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (15mL) và làm khô (Na_2SO_4). Làm bay hơi dung môi, phần cặn được đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không để thu được bọt màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (64 mg, 29%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,71 phút, m/z 510 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-{3-[metyl-(2-triisopropylsilanyloxy-etyl-amino]-1-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 25d)



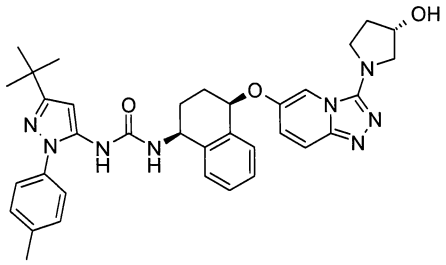
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 71mg, 0,175mmol), hợp chất trung gian 25c (64mg, 0,125mmol) và DIPEA (0,093mL, 0,524mmol) trong DMF (2mL) ở 60°C trong 4 giờ trong môi trường N_2. Hỗn hợp lạnh được đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng từ 3 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (65mg, 68%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 4,78 phút, m/z 765 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-hydroxy-etyl)-metyl-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 25)

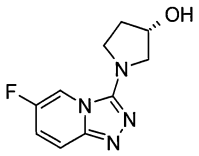
Bổ sung nhỏ giọt TBAF (1M trong THF; 0,127mL, 0,235mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 25d (65mg, 0,085mmol) trong THF khan (0,3mL) ở -30°C trong môi trường N_2. Để hỗn hợp ấm dần đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 1 giờ. Đổ dung dịch vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không để thu được dầu màu vàng nhạt. Tinh chế tiếp bằng HPLC. (Gemini C18; từ 40 đến 100% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (32 mg, 62%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,11 phút, m/z 609 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,32 (9H, s), 1,90-1,99 (1H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,11 (1H, ddd, J 14,3, 6,9, 3,5), 3,18 (1H, ddd, J 14,3, 5,6, 3,2), 3,68-3,79 (2H, m), 5,06 (1H, td, J 8,6, 5,5), 5,20 (1H, t, J 4,2), 5,50 (1H, d, J 8,7), 6,31 (1H, s), 6,42 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J 9,9, 2,0), 7,18-7,30 (6H, m), 7,39 (2H, d, J 8,2), 7,49 (1H, d, J 9,9), 7,58 (1H, d, J 2,0).

Ví dụ 26

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

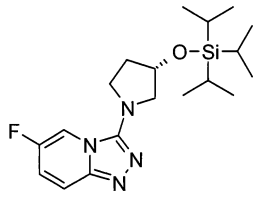


a. (S)-1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-pyrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 26a)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 24b (300mg, 1,74mmol) và (S)-3-hydroxypyrolidin (600mg, 9,96mmol) trong NMP (6mL) trong vi sóng ở 160°C trong 2 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (70g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (150mg, 38%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,45 phút, m/z 223 [MH^+].

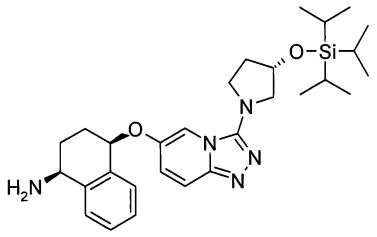
b. 6-Flo-3-((S)-3-triisopropylsilanyloxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 26b)



Bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (250mg, 0,81mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 26a (150mg, 0,67mmol) và Et_3N (101mg, 1,00mmol) trong DMF (2mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (5g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục

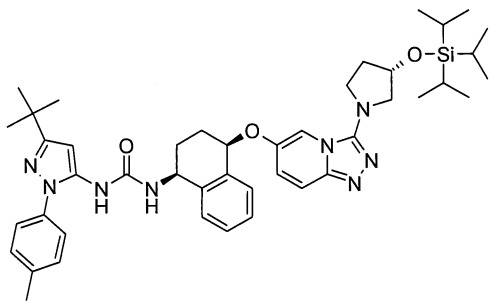
này (220mg, 86%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 4,15 phút, m/z 379 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-Triisopropylsilanyloxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 26c)



Cho NaH (60% trong chất dầu, 70mg, 1,74mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (104mg, 0,640mmol) trong DMF (2mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi thêm hợp chất trung gian 26b (220mg, 0,582mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ sau đó ở 60°C trong vi sóng trong 3 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng đã nguội vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng (70mg, 23%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,89, m/z 522 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-triisopropylsilanyloxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 26d)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 26c (70mg, 0,134mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 81mg, 0,201mmol) và DIPEA (70mg,

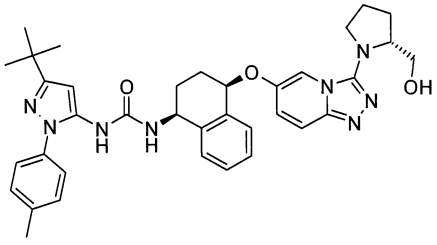
0,54mmol) trong DMF (2mL) ở 60°C trong 30 phút. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (5g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng ngà (19 mg, 23%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 4,70, m/z 777 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 26)

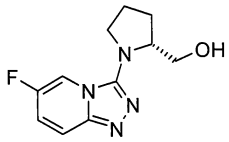
Cho TBAF (1M trong THF, 36µL, 0,036mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 26d (19mg, 0,024mmol) trong THF (1mL) ở -30°C và để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (2g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. Tinh chế bằng HPLC (cột C6-Ph, từ 35 đến 75% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (10,0mg, 60%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,00 phút, m/z 621 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (9H, s), 1,89-2,09 (4H, m), 2,13-2,29 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,35 (1H, td, J 9,2, 4,6), 3,45 (1H, d, J 11,1), 3,50 (1H, dd, J 11,1, 4,3), 3,60 (1H, m), 4,51 (1H, m), 5,04 (1H, td, J 8,5, 5,3), 5,15 (1H, t, J 4,1), 5,57 (1H, d, J 8,6), 6,26 (1H, s), 6,67 (1H, br s), 6,89 (1H, dd, J 9,9, 1,7), 7,15 (2H, d, J 7,1), 7,24-7,29 (4H, m), 7,30-7,38 (4H, m).

Ví dụ 27

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

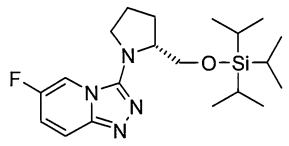


a. [(R)-1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-pyrolidin-2-yl]-metanol (Hợp chất trung gian 27a)



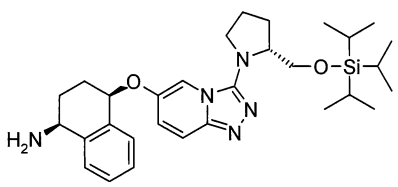
Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 24b (300mg, 1,74mmol) và (R)-(-)-2-(hydroxymetyl)-pyrolidin (704mg, 9,96mmol) trong NMP (6mL) trong vi sóng ở 160°C trong 2 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (75g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (220mg, 53%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,50, m/z 237 [MH^+].

b. 6-Flo-3-((S)-2-triisopropylsilanyloxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 27b)



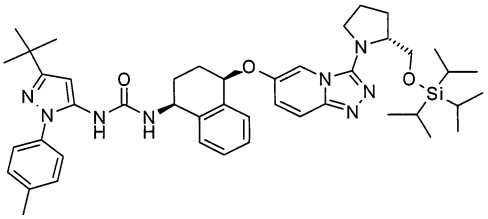
Bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (430mg, 1,40mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 27a (220mg, 0,93mmol) và Et_3N (190mg, 1,86mmol) trong DMF (2mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (170 mg, 47%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 4,45, m/z 393 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-[3-((R)-2-Triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 27c)



Bổ sung NaH (60% trong dầu, 40mg, 0,99mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (60mg, 0,364mmol) trong DMF (2mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi thêm hợp chất trung gian 27b (130mg, 0,331mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong vi sóng trong 1,5 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (5g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (50mg, 28%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,36, m/z 536 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 27d)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 27c (50mg, 0,093mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 56mg, 0,140mmol) và DIPEA (70mg, 0,54mmol) trong DMF (2mL) ở 60°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (5g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng ngà (27mg, 36%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 4,58, m/z 791 [MH^+].

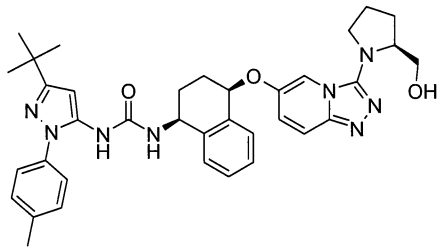
e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 27)

Bổ sung TBAF (1M trong THF, 36µL, 0,036mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 27d (27mg, 0,034mmol) trong THF (1mL) ở -30°C và để hỗn hợp ấm

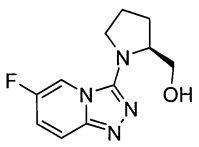
dần đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (2g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. Tinh chế bằng HPLC (cột C6-Ph, từ 10 đến 70% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (10,0mg, 45%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,18 phút, m/z 635 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (9H, s), 1,63-1,75 (1H, m), 1,81-1,95 (3H, m), 1,97-2,01 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,17-3,26 (1H, m), 3,32-3,47 (2H, m), 3,57 (1H, dd, J 11,6, 3,2), 4,07-4,15 (1H, m), 4,99-5,07 (1H, m), 5,15 (1H, t, J 4,1), 5,57 (1H, d, J 8,9), 6,25 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,91 (1H, d, J 10,2), 7,16 (2H, d, J 8,3), 7,20-7,29 (4H, m), 7,32 (2H, d, J 8,0), 7,35-7,41 (2H, m).

Ví dụ 28

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



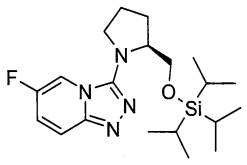
a. [(S)-1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-pyrolidin-2-yl]-metanol (Hợp chất trung gian 28a)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 24b (300mg, 1,74 mmol) và L-prolinol (704 mg, 9,96mmol) trong NMP (4mL) trong vi sóng ở 160°C trong 2 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (70g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp

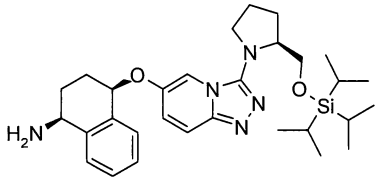
chất được nêu ở đề mục này (210 mg, 50%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,50 phút, m/z 237 [MH^+].

b. 6-Flo-3-((S)-2-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 28b)



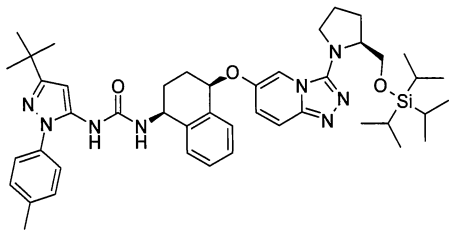
Bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (327mg, 1,06mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 28a (210 mg, 0,89mmol) và Et_3N (135mg, 1,33mmol) trong DMF (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (110mg, 31%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 4,45 phút, m/z 393 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-2-Triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 28c)



Bổ sung NaH (60% trong dầu, 33 mg, 0,80mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (50mg, 0,309mmol) trong DMF (2mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi thêm hợp chất trung gian 28b (110mg, 0,280mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong vi sóng trong 1,25 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhớt (42mg, 28%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,55 phút, m/z 536 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 28d)



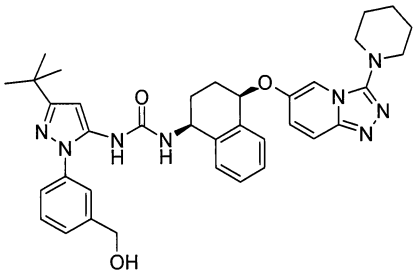
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 28c (40mg, 0,074mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 45mg, 0,112mmol) và DIPEA (38mg, 0,296mmol) trong DMF (2mL) ở 60°C trong 30 phút. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (5g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhớt (38 mg, 65%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 4,72 phút, m/z 791 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 28)

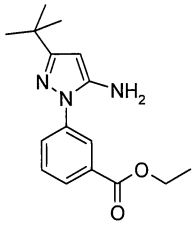
Bổ sung TBAF (1M trong THF, 72µL, 0,072mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 28d (38mg, 0,048mmol) trong THF (1mL) ở -30°C và để hỗn hợp ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (5g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. Tinh chế bằng HPLC (cột C6-Ph, từ 10 đến 70% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (12mg, 39%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,20 phút, m/z 635 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1,29 (9H, s), 1,78-2,28 (8H, m), 2,38 (3H, s), 3,36-3,46 (1H, m), 3,53 (2H, dd, J 5,0, 1,6), 3,64-3,73 (1H, m), 4,04-4,12 (1H, m), 4,85-4,91 (1H, m), 5,36 (1H, t, J 4,1), 6,32 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J 10,0, 2,1), 7,20-7,35 (8H, m), 7,44 (1H, d, J 9,9), 7,99-8,01 (1H, m).

Ví dụ 29

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

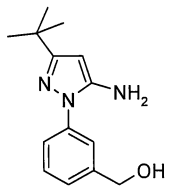


a. Etyl este của axit 3-(5-amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-benzoic (Hợp chất trung gian 29a)



Dung dịch chứa axit 3-hydrazino benzoic (5,53g, 36,4mmol) và 4,4-dimetyl-3-oxo pentannitril (5,00g, 40,0mmol) và axit sulfuric đậm đặc (2mL) trong EtOH (72mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 19 giờ. Hỗn hợp đã được làm lạnh được cô đặc trong chân không, pha loãng bằng dung dịch 1N NaOH (15mL) và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 40% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (5,92g, 56%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,04 phút, m/z 288 [MH^+].

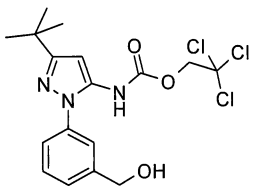
b. [3-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-metanol (Hợp chất trung gian 29b)



Bổ sung $NaBH_4$ (198mg, 5,23mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian

29a (1,00g, 3,48mmol) và Et_3N (265 µL, 1,91mmol) trong EtOH (35mL) và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Thêm $NaBH_4$ (198mg, 5,23mmol) vào và khuấy huyền phù thêm 19 giờ nữa. Thêm $NaBH_4$ (1,31g, 34,8mmol) vào và khuấy huyền phù trong 24 giờ nữa, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (740mg, 87%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,05 phút, m/z 246 [MH^+].

c. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Hợp chất trung gian 29c)



Bổ sung 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,45mL, 3,30mmol) vào hỗn hợp hai pha chứa hợp chất trung gian 29b (737mg, 3,00mmol) trong EtOAc (22,5mL) và dung dịch 1N NaOH (8,11mL, 8,11mmol) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 1,25 giờ. Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (1,26g, 99%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,00 phút, m/z 420, 422 [MH^+].

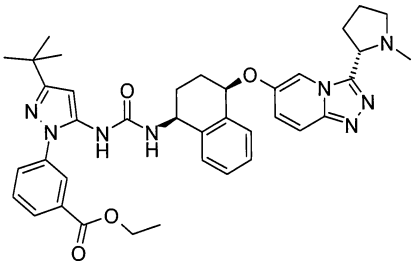
d. 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 29)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 29c (509mg, 1,21mmol) và hợp chất trung gian 3c (400mg, 1,10mmol) và DIPEA (0,58mL, 3,30mmol) trong THF (11mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm. Phần 50mg của sản phẩm này được

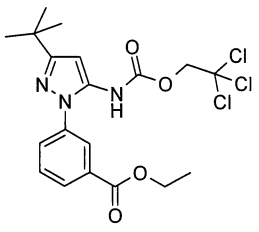
tinh chế tiếp bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (10mg, 20%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,23 phút, m/z 635 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1,35 (9H, s), 1,57-1,74 (6H, m), 1,89 (1H, t, J 10,7), 2,01-2,08 (2H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 3,06 (4H, t, J 5,1), 4,56 (2H, s), 5,09 (1H, m), 5,18 (1H, t, J 4,3), 5,92 (1H, d, J 8,6), 6,40 (1H, s), 6,88 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,14-7,17 (3H, m), 7,30-7,32 (5H, m), 7,42 (1H, d, J 8,1), 7,50 (1H, s).

Ví dụ 30

Etyl este của axit 3-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-benzoic



a. Etyl este của axit 3-[3-tert-butyl-5-(2,2,2-triclo-etoxycarbonylamino)-pyrazol-1-yl]-benzoic (Hợp chất trung gian 30a)

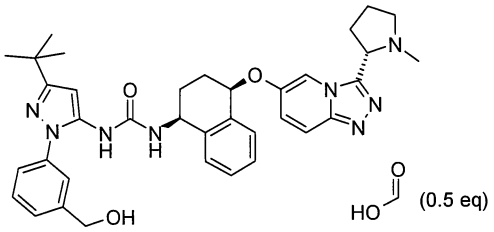


Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất trung gian 29a bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả đối với hợp chất trung gian 29c. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,67 phút, m/z 462, 464 [MH^+].

b. Etyl este của axit 3-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-benzoic (Ví dụ 30)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 5c (163mg, 0,45mmol), hợp chất trung gian 30a (208mg, 0,45mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (119µL, 0,68mmol) ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 12% MeOH trong DCM, để thu được sản phẩm (291mg, 96%). 64mg sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp bột (38mg). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,85 phút, m/z 677,3 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26-1,33 (12H, m), 1,80-2,27 (11H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 3,09-3,16 (1H, m), 3,99 (1H, br t, J 8,2), 4,32 (2H, q, J 7,1), 4,74-4,83 (1H, m), 5,36-5,41 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,6), 7,19-7,37 (5H, m), 7,66 (1H, t, J 7,9), 7,75 (1H, d, J 9,9), 7,80-7,84 (1H, m), 7,93-7,98 (1H, m), 8,07-8,09 (1H, m), 8,22-8,28 (2H, m).

Ví dụ 31



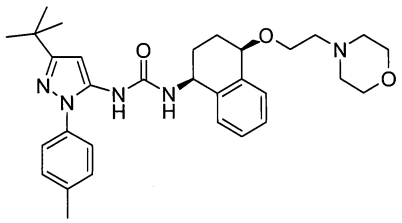
1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure, muối format một phần

Khuấy dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 30 (225mg, 0,333mmol) và natri bohydrua (31,5mg, 0,833mmol) trong etanol (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Thêm natri bohydrua (31,5mg, 0,833mmol) vào và dung dịch được khuấy trong 90 phút. Thêm natri bohydrua (31,5mg, 0,833mmol) vào và dung dịch được khuấy trong 2,5 giờ. Thêm natri bohydrua (31,5mg, 0,833mmol) vào và dung dịch được khuấy trong 15,5 giờ. Thêm nước vào, tiếp theo bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hoà vào. Sau đó, chiết hỗn hợp bằng DCM (4 x 20mL). Làm khan các phần chiết hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 14% MeOH trong DCM, để thu được sản phẩm (150mg). Tinh chế tiếp

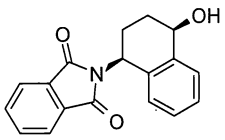
sản phẩm này bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (97mg, 46%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,29 phút, m/z 635.2 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,82-2,26 (11H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 3,09-3,16 (1H, m), 3,99 (1H, t, J 8,1), 4,57 (2H, s), 4,78-4,86 (1H, m), 5,39 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,4), 7,24-7,38 (7H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,75 (1H, d, J 9,9), 8,1 (1H, s), 8,20 (0,5H, s), 8,24 (1H, m).

Ví dụ 32

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

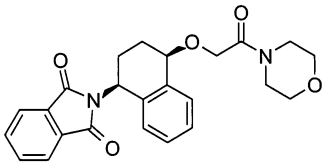


a. 2-((1S,4R)-4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-isoindol-1,3-dion (Hợp chất trung gian 32a)



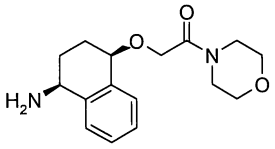
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian A (150mg, 0,92mmol) và phthalic anhydrit(143mg, 0,97mmol) trong toluen (9mL) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 19,5 giờ. Sau khi để nguội, cô đặc hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 50% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (215mg, 79%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,36 phút, m/z 316 [MNa^+].

b. 2-[(1S,4R)-4-(2-Morpholin-4-yl-2-oxo-etoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-isoindole-1,3-dion (Hợp chất trung gian 32b)



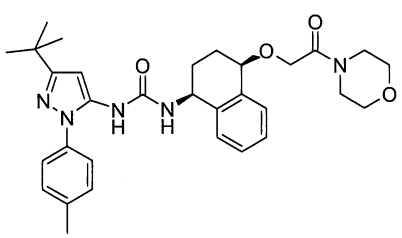
Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 23mg, 0,59mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 32a (115mg, 0,39mmol) trong THF khan (4mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Sau đó, thêm 4-(cloaxetyl)morpholin (56µL, 0,43mmol) vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3,5 giờ. Sau khi để nguội, pha loãng hỗn hợp màu nâu sẫm bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 5% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu nhạt (103mg, 62%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,44 phút, m/z 443 [MNa^+].

c. 2-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-1-morpholin-4-yl-etanon (Hợp chất trung gian 32c)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 32b (100mg, 0,23mmol) và hydrazin hydrat (74µL, 2,4mmol) trong MeOH khan (6mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng ngà (50mg, 72%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 1,70 phút, m/z 291 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 32d)



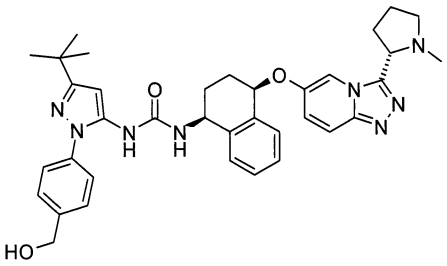
Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất trung gian 32c (50mg, 0,17mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit 5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 84mg, 0,21mmol) và DIPEA (90µL, 0,52mmol) trong THF (1,7mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩmkhông tinh khiết. Phần cặn này được tinh chế bằng HPLC (cột Gemini C18, từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (37mg, 39%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,73 phút, m/z 546 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 32)

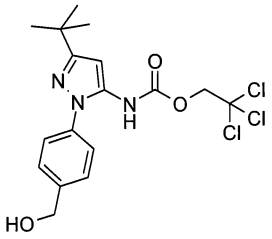
Bổ sung boran (1M trong THF, 0,12mL, 0,12mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 32d (50mg, 62,3µmol) trong THF (1,7mL) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C. Sau 23 giờ, thêm tiếp boran (1M trong THF, 0,31mL, 0,31mmol) vào. Sau 26 giờ, thêm tiếp boran (1M trong THF, 0,31mL, 0,31mmol) vào. Sau 3 ngày, hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC (cột Gemini C18, từ 20 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (15mg, 47%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,64 phút, m/z 532 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,32 (9H, s), 1,93-1,96 (3H, m), 2,02-2,07 (1H, m), 2,32 (4H, t, J 4,5), 2,38 (3H, s), 2,47 (1H, dt, J 13,0, 5,3), 2,61 (1H, ddd, J 13,0, 7,3, 5,4), 3,56-3,58 (5H, m), 3,67-3,68 (1H, m), 4,35-4,37 (1H, m), 4,98-5,02 (1H, m), 5,50 (1H, d, J 8,8), 6,27 (2H, s), 7,18-7,28 (5H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,36 (2H, d, J 8,2).

Ví dụ 33

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure



a. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Hợp chất trung gian 33a)



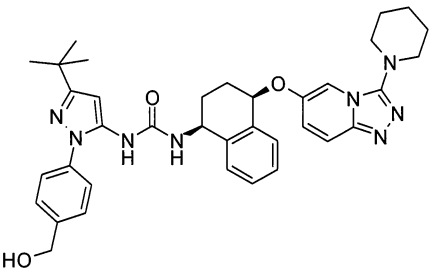
Thêm 2,2,2-tricloetyl cloroformat (1,88mL, 13,7mmol) vào huyền phù chứa [4-(5-amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-metanol (WO2011/070368; 3,05g, 12,4mmol) trong dung dịch nước NaOH (1M, 31mL, 31mmol) và EtOAc (30mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 phút (CARE: toả nhiệt đến khoảng 35°C) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chiết lớp nước bằng EtOAc (20mL), sau đó rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (25mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu da cam nhạt. Tái kết tinh từ xyclohexan nóng-EtOAc (3:1, 30 mL) và sấy khô trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà kết bông (3,87g, 74%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,00 phút, m/z 420, 422 [MH^+].

b. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure (Ví dụ 33)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 5c (109mg, 0,300mmol) và hợp chất trung gian 33a (126mg, 0,300mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (78µL, 0,45mmol) ở 80°C trong 3 giờ, và sau đó ở 95°C trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp đã nguội trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 14% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu

trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (95mg, 50%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,26 phút, m/z 635,3 [MH^+], ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,81-2,26 (11H, m), 2,31-2,40 (1H, m) 3,10-3,17 (1H, m), 3,99 (1H, br t, J 8,1), 4,56 (2H, d, J 5,6), 4,78-4,87 (1H, m), 5,29 (1H, t, J 5,7), 5,37-5,42 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,7), 7,24-7,47 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,7), 8,07 (1H, s), 8,24 (1H, br d).

Ví dụ 34

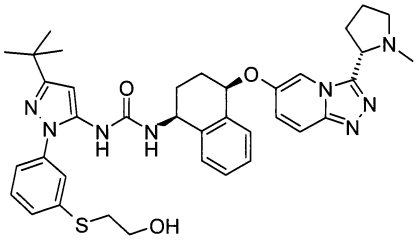


1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

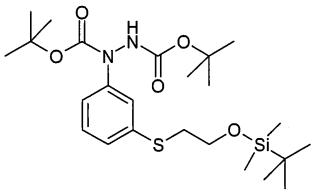
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 3c (109mg, 0,300mmol) và hợp chất trung gian 33a (126mg, 0,300mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (78µL, 0,45mmol) ở 80°C trong 3 giờ, và sau đó ở 95°C trong 2 giờ. Hỗn hợp đã được để nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 14% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (95mg, 50%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,21 phút, m/z 635.2 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,56-2,17 (10H, m), 3,11-3,17 (4H, m), 4,56 (2H, d, J 5,7), 4,77-4,86 (1H, m), 5,29 (1H, t, J 5,7), 5,52-5,57 (1H, br t), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,4), 7,16 (1H, dd, J 9,7, 2,2), 7,25-7,47 (8H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 8,07 (1H, s).

Ví dụ 35

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etylsulfanyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

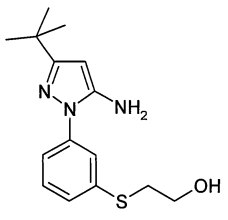


a. Di-tert-butyl 1-{3-[(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)sulfanyl]phenyl} hydrazin-1,2-dicarboxylat (Hợp chất trung gian 35a)



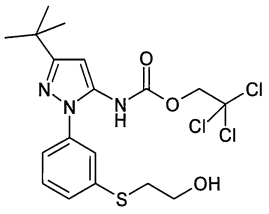
Khuấy hỗn hợp gồm 3-bromothiophenol (1,00g, 5,29mmol), bromoetoxydimetylsilyl ete (1,36mL, 6,35mmol) và K_2CO_3 (1,46g, 10,6mmol) trong axeton (15mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này, làm bay hơi và phần cặn được hoà tan lại trong THF khan (15mL) và làm lạnh đến -78°C. Thêm nhỏ giọt nBuLi (1,6M trong hexan, 4,5mL, 7,28 mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Cho toàn bộ di-tert-butyl azodicarboxylat (1,54g, 6,68mmol) vào ở -78°C và khuấy hỗn hợp trong 20 phút. Sau đó, để hỗn hợp ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hoà (15 mL), sau đó chiết bằng EtOAc (3 × 15 mL). Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (20 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 20% EtOAc trong pentan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,68g, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,04 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,48 (18H, m), 3,04 (2H, t), 3,79 (2H, t), 7,14-7,28 (3H, m), 7,42 (1H, s).

b. 2-[3-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)phenylsulfanyl]-etanol (Hợp chất trung gian 35b)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 35a (1,68g, 3,37mmol), pivaloyl axetonitril (0,42g, 3,37mmol) và dung dịch HCl đậm đặc (1,7mL) trong etanol (10mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi để nguội, điều chỉnh độ pH đến khoảng 7 (bằng cách sử dụng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà) và pha loãng hỗn hợp bằng nước (20mL) và chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (20mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, rửa giải bằng từ 20 đến 80% EtOAc trong pentan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (458 mg, 47%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,35 phút, m/z 292 [MH^+].

c. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit {5-tert-butyl-2-[3-(2-hydroxy-etylsulfanyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-carbamic (Hợp chất trung gian 35c)



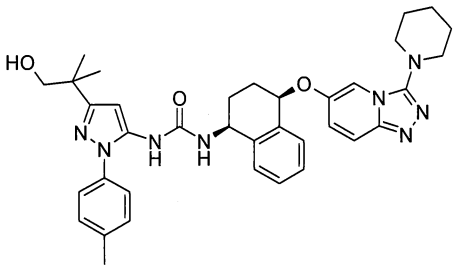
Bổ sung 2,2,2-Tricloetyl cloroformat (0,10mL, 0,78mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 35b (176 mg, 0,60mmol) và DIPEA (0,31mL, 1,81mmol) trong THF (10mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (15mL), chiết bằng EtOAc (3 × 20 mL), sau đó các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong xyclohexan, và lọc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (280mg, 100%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,93 phút, m/z 466, 468 [MH^+]

d. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etylsulfanyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 35)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 5c (109mg, 0,3mmol) và hợp chất trung gian 35c (140mg, 0,3mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (78µL, 0,45mmol) ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 14% MeOH trong

DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (115mg, 56%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,47 phút, m/z 681 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,83-2,26 (11H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 3,04 (2H, t, J 6,8), 3,09 (1H, m), 3,59 (2H, q, J 6,0), 3,99 (1H, t, J 8,2), 4,78-4,86 (1H, m), 4,95 (1H, t, J 5,6), 5,36-5,41 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,4), 7,24-7,46 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,6), 8,12 (1H, s), 8,25 (1H, br d).

Ví dụ 36

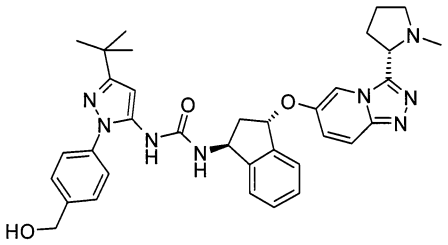


1-[5-(2-Hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

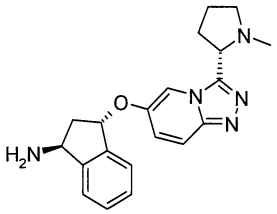
Hợp chất được nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (120mg, 68%) bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 3c (100mg, 0,28mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit [5-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (WO2009/015000; 138mg, 0,34mmol) theo cách tương tự với ví dụ 34. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,02 phút, m/z 635 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,21 (6H, s), 1,58-1,64 (2H, m), 1,69-1,75 (4H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,14 (4H, t, J 5,4), 3,43 (2H, s), 4,55 (1H, br s), 4,79-4,85 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 4,9, 2,3), 7,26-7,39 (8H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 8,07 (1H, s).

Ví dụ 37

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,3S)-3-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-indan-1-yl}-ure



a. (1S,3S)-3-[3-((S)-1-Metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-indan-1-ylamin (Hợp chất trung gian 37a)



Bổ sung (1S,3S)-3-amino-indan-1-ol (110mg, 0,74mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 87mg, 2,17mmol) trong DMF khan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. Sau đó, cho toàn bộ hợp chất trung gian 5b (160mg, 0,72mmol) vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội, pha loãng hỗn hợp bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 × 50 mL). Rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt (132mg, 52%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 0,34 phút, m/z 350 [MH^+]. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,95-2,16 (6H, m), 2,24 (3H, s), 2,26-2,45 (2H, m), 2,77 (1H, ddd, J 14,1, 7,0, 2,0), 3,23-3,30 (1H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,71 (1H, t, J 6,8), 5,68 (1H, dd, J 6,2, 1,9), 7,04 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,29-7,50 (4H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,9, 0,9), 8,35 (1H, d, J 2,2).

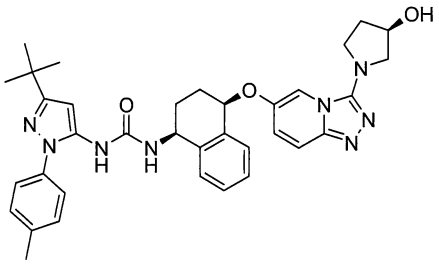
b. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,3S)-3-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-indan-1-yl}-ure (Ví dụ 37)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 33a (190mg, 0,454mmol), hợp chất trung gian 37a (132mg, 0,378mmol) và DIPEA (132µL, 0,756mmol) trong DMF khan (3mL) ở 100°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp giữa EtOAc (50 mL) và

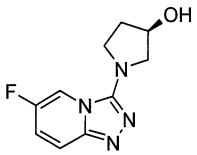
nước (50 mL), và sau đó chiết bằng EtOAc (3 × 50mL). Rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (143mg, 61%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,23, m/z 621 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,22 (9H, s), 1,95-1,97 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,20-2,23 (3H, m), 2,52-2,53 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,92 (1H, t, J 8,1), 4,51 (2H, d, J 5,6), 5,25-5,27 (2H, m), 5,83 (1H, d, J 5,8), 6,25 (1H, s), 6,99 (1H, d, J 7,9), 7,18 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,24-7,32 (2H, m), 7,35-7,41 (6H, m), 7,67 (1H, d, J 9,9), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ví dụ 38

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

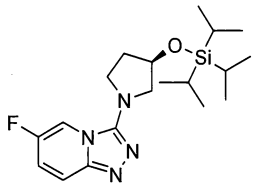


a. (R)-1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-pyrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 38a)



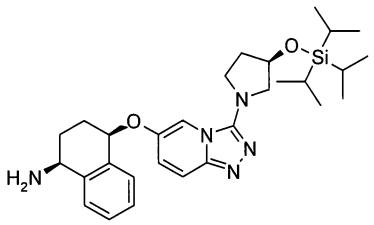
Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 24b (300mg, 1,74mmol) và (R)-3-hydroxypyrolidin (607mg, 9,96mmol) trong NMP (4 mL) trong vi sóng ở 160°C trong 2 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (70g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (170 mg, 44%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 0,39 phút, m/z 223 [MH^+].

b. 6-Flo-3-((R)-3-triisopropylsilanyloxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 38b)



Bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (280mg, 0,919mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 38a (170mg, 0,766mmol) và Et_3N (116mg, 1,14mmol) trong DMF (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (260 mg, 90%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,26 phút, m/z 379 [MH^+].

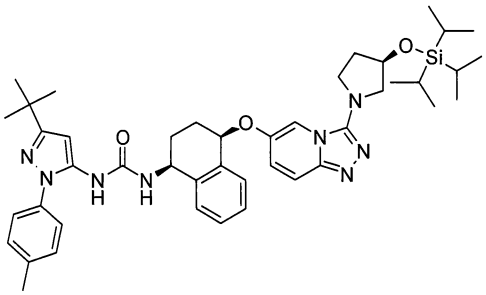
c. (1S,4R)-4-[3-((R)-3-Triisopropylsilanyloxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 38c)



Bổ sung NaH (60% trong dầu, 82mg, 2,06mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (123mg, 0,755mmol) trong DMF (4mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi thêm hợp chất trung gian 38b (260mg, 0,687mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong vi sóng trong 3 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25 g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu màu vàng, nhớt (100mg, 23%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,90 phút, m/z 522 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-

triisopropylsilanyloxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 38d)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 38c (100mg, 0,191mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 115mg, 0,286mmol) và DIPEA (100mg, 0,764mmol) trong DMF (2mL) ở 60°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (10 g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng, nhớt (80 mg, 53%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 4,55 phút, m/z 777 [MH^+].

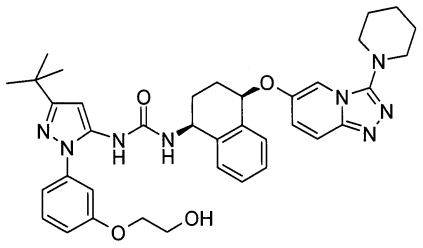
e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 38)

Thêm TBAF (1M trong THF, 150µL, 0,150mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 38d (80mg, 0,10mmol) trong THF (1mL) ở -30°C và để hỗn hợp ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (5g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. Tinh chế bằng HPLC (cột C6-Ph, từ 35 đến 75% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (22 mg, 35%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,01 phút, m/z 621 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1,29 (9H, s), 1,86-2,13 (4H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,40-3,45 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 4,50-4,55 (1H, m), 4,85-4,91 (1H, m), 5,37 (1H, t J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,19-7,36 (8H, m), 7,43

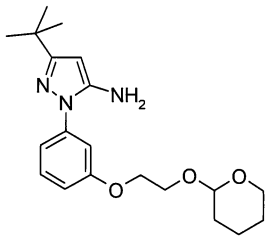
(1H, d, J 9,8), 7,76 (1H, d, J 1,6).

Ví dụ 39

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

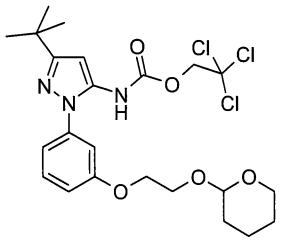


a. 5-tert-Butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-ylamin (Hợp chất trung gian 39a)



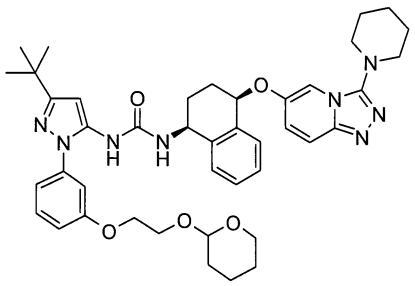
Thêm từ từ DIAD (847µL, 4,32mmol) vào dung dịch chứa 3-(5-amino-3-tert -butyl-1H-pyrazol-1-yl)phenol (US2006/35922; 500 mg, 2,16mmol), 2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etanol (439µL, 3,25mmol) và Ph_3P (1,13g, 4,32mmol) trong THF (10,0mL) và khuấy hỗn hợp trong 72 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc (75mL) và H_2O (75 mL) và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 5 đến 60% EtOAc trong xyclohexan, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,26 g). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,77, m/z 360 [MH^+].

b. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Hợp chất trung gian 39b)



Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ 2,2,2-tricloetylcloroformat và hợp chất trung gian 39a bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả đối với hợp chất trung gian 35c. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,85, m/z 536 [MH^+].

c. 1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1*S*,4*R*)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 39c)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 39b (287mg, 0,53mmol), hợp chất trung gian 3c (177mg, 0,49mmol) và DIPEA (256µL, 1,46mmol) trong THF (5ml) ở 60°C trong 16,5 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM (3 × 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (361mg, 99%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,05 phút, m/z 749 [MH^+].

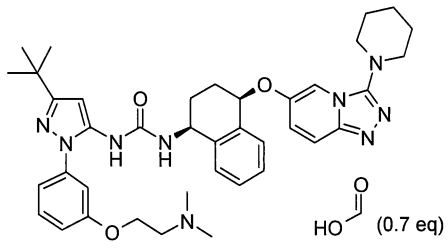
d. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 39)

Thêm pyridini p-toluensulfonat (362 mg, 1,44mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 39c (360mg, 0,48mmol) trong MeOH (5mL). Khuấy dung dịch ở 40°C trong 19 giờ, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (3 × 20mL). Làm khô

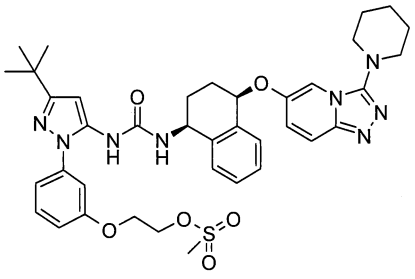
các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 7,5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (218mg, 68%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,22 phút, m/z 665 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,63 (2H, m), 1,70-1,75 (4H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,71 (2H, q, J 5,1), 4,03 (2H, t, J 5,0), 4,79-4,82 (1H, m), 4,87 (1H, t, J 5,5), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 6,96 (1H, m), 7,11-7,22 (4H, m), 7,34-7,46 (5H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ví dụ 40

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1*S*,4*R*)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure, muối format một phần



a. 2-[3-(3-tert-butyl-5-{3-[(1*S*,4*R*)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-pyrazol-1-yl)-phenoxy]-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 40a)



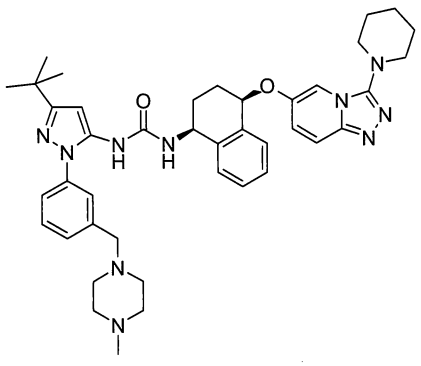
Thêm metan sulfonyl clorua (46,0µL, 0,59mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá lạnh chứa hợp chất của ví dụ 39 (187mg, 0,28mmol) và DIPEA (122µL, 0,70mmol) trong DCM (3,0mL). Sau 2,5 giờ phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng DCM (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại

bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (208mg, 99%). LCMS (Phương pháp 2): Thời gian lưu giữ 3,38 phút, m/z 743 [MH^+].

b. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1*S*,4*R*)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure, muối format một phần (Ví dụ 40)

Thêm dimetylamin (2M trong MeOH, 1,12mL, 2,24mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 40a (208mg, 0,28mmol) trong THF (3,0mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C trong môi trường được bịt kín qua đêm. Bổ sung tiếp dimetylamin (2M trong MeOH, 250 µL, 0,50mmol) vào và tiếp tục gia nhiệt trong 8 giờ sau đó để nguội hỗn hợp và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 20 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (110 mg, 57%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,47 phút, m/z 692,5 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,63-1,69 (2H, m), 1,73-1,80 (4H, m), 1,88-2,04 (2H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,60 (6H, s), 3,08-3,14 (4H, m), 3,17 (2H, t, J 5,4), 4,23 (2H, t, J 5,4), 4,89 (1H, dd, J 8,7, 5,8), 5,41 (1H, t, J 8,2), 6,34 (1H, s), 7,03-7,07 (1H, ddd, J 8,5, 2,4, 0,6), 7,09-7,13 (2H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,39-7,44 (1H, t, J 7,8), 7,50-7,54 (2H, m), 8,45 (0,7H, br s).

Ví dụ 41

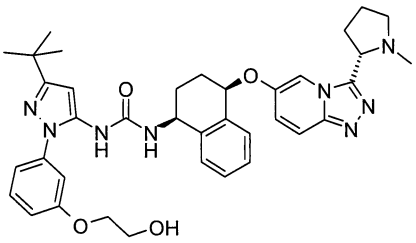


1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

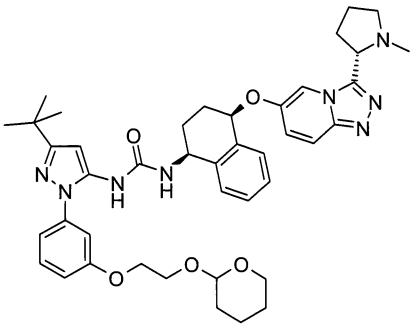
Bổ sung mesyl clorua (19µL, 0,19mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 29 (100mg, 0,15mmol) và Et_3N (65µL, 0,47mmol) trong THF (7mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Thêm 1-metyl piperazin (52µL, 0,47mmol) vào dịch này và dung dịch được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 35 phút. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC (cột Gemini C18, từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (32mg, 28%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,52 phút, m/z 717 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,34 (9H, s), 1,66 (2H, q, J 5,4), 1,72-1,76 (4H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,04-2,13 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,39-2,55 (10H, m), 3,16 (4H, t, J 5,2), 3,60 (1H, d, J 13,4), 3,62 (1H, d, J 13,4), 5,13 (1H, td, J 8,7, 5,3), 5,21 (1H, t, J 4,4), 6,00 (1H, br s), 6,37 (1H, s), 6,91 (1H, br s), 6,97-6,98 (1H, m), 7,23 (1H, d, J 7,5), 7,29-7,54 (9H, m).

Ví dụ 42

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



a. 1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 42a)



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 5c (150mg, 0,410mmol) và hợp chất trung gian 39b (230mg, 0,430mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và DIPEA (113µL, 0,65mmol) ở 90°C trong 4,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC hai lần, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu vàng nhạt (234mg, 76%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,03 phút, m/z 749,2 [MH^+].

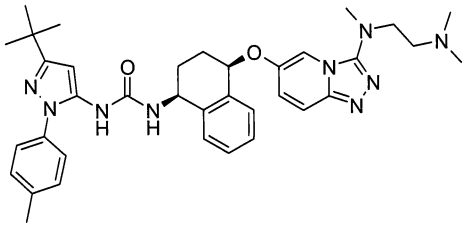
b. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 42)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 42a (230mg, 0,300mmol) và pyridin p-toluensulfonat (226mg, 0,900mmol) trong MeOH (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Thêm pyridini p-toluensulfonat (113mg, 0,450mmol) vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C trong 8 giờ. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà và chiết bằng DCM (3 × 15mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 14% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (163mg, 82%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,33 phút, m/z 665,3 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,82-2,27 (11H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 3,10-3,17 (1H, m), 3,71 (2H, q, J 5,1), 3,96-4,05 (3H, m), 4,79-4,89 (2H, m), 5,37-5,41 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,05-7,15 (3H, m), 7,24-7,43 (6H, m), 7,75 (1H, d, J 9,9), 8,11 (1H, s), 8,25 (1H, br d).

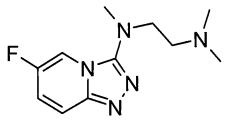
Ví dụ 43

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[(2-dimetylamino-etyl)-

metyl-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure

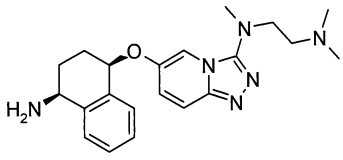


a. N-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin (Hợp chất trung gian 43a)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 24b (300mg, 1,74mmol) và N,N,N-trimetyletan-1,2-diamin (900mg, 8,77mmol) trong NMP (2mL) trong vi sóng ở 170°C trong 2 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (190mg, 46%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,38 phút, m/z 238 [MH^+].

b. N-[6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin (Hợp chất trung gian 43b)



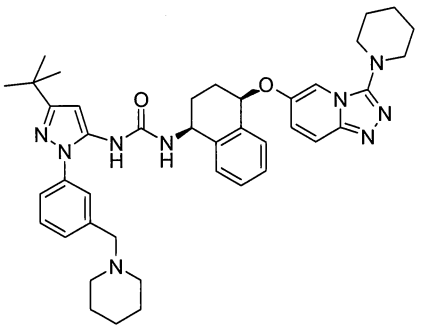
Bổ sung NaH (60% trong dầu, 96mg, 2,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (143mg, 0,88mmol) trong DMF (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi bổ sung bổ sung thêm hợp chất trung gian 43a (190mg, 0,80mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong vi sóng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng

cách sử dụng từ 0 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt (140mg, 46%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,34 phút, m/z 381 [MH^+].

c. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure (Ví dụ 43)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 43b (140mg, 0,36mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 218mg, 0,54mmol) và DIPEA (186mg, 1,44mmol) trong DMF (6mL) ở 60°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25 g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được gôm màu vàng dạng nhớt. HPLC (cột C6-Ph, từ 10 đến 40% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (80mg, 35%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,67 phút, m/z 636.3 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1,30 (9H, s), 1,86-2,15 (3H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,57 (6H, s), 2,92 (3H, s), 3,00 (2H, t J 6,2), 3,46-3,60 (2H, m), 4,89 (1H, m), 5,42 (1H, t, J 3,9), 6,33 (1H, s), 7,16-7,36 (9H, m), 7,52 (1H, d, J 10,1), 7,90 (1H, s).

Ví dụ 44

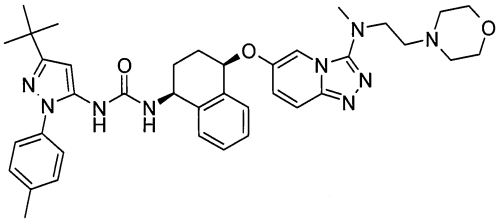


1-[5-tert-Butyl-2-(3-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

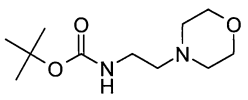
Bổ sung mesyl clorua (19µL, 0,19mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 29 (100mg, 0,15mmol) và Et_3N (65µL, 0,47mmol) trong THF (7mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 0,5 giờ. Thêm piperidin (47µL, 0,47mmol) vào dung dịch này và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Thêm NaI (24mg, 0,15mmol) vào và dung dịch được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 20 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế lại phần cặn bằng HPLC (cột Gemini C18, từ 20 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H), phân bố các phân đoạn chứa sản phẩm giữa DCM và dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (14mg, 12%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,60 phút, m/z 702 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1,34 (9H, s), 1,39-1,44 (2H, m), 1,52-1,55 (4H, m), 1,67-1,71 (2H, m), 1,77-1,80 (4H, m), 2,03-2,08 (3H, m), 2,24-2,33 (1H, m), 3,20 (4H, t, J 5,3), 3,55 (2H, s), 4,93 (1H, dd, J 8,6, 5,6), 5,44 (1H, t, J 4,2), 6,38 (1H, s), 7,21-7,33 (5H, m), 7,40-7,56 (6H, m).

Ví dụ 45

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[metyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure



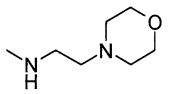
a. tert-butyl este của axit (2-morpholin-4-yl-etyl)-carbamic (Hợp chất trung gian 45a)



Bổ sung 4-(2-aminoetyl)morpholin (5,00g, 38,5mmol) vào hỗn hợp đang khuấy

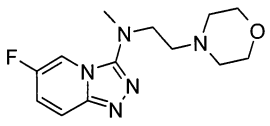
bao gồm di-tert-butyl dicarbonat (8,38g, 38,5mmol) và indi(III)clorua (85mg, 0,39mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 1 phút trước khi được pha loãng bằng EtOAc (200mL) và rửa bằng nước (× 2). Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong suốt (8,14g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,45 (9H, s), 2,40-2,50 (6H, m), 3,23 (2H, q, J 5,9), 3,70 (4H, t, J 4,7), 4,96 (1H, br s).

b. Metyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amin (Hợp chất trung gian 45b)



Bổ sung từng phần lithi nhôm hydrua (2,33g, 61,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 45a (6,0g, 24,6mmol) trong THF (123mL), sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Phần khác gồm lithi nhôm hydrua (1,28g, 33,6mmol) được bổ sung vào dung dịch đã nguội, sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu trong 8 giờ nữa. Thêm nhỏ giọt nước (3,75mL) vào, tiếp theo thêm dung dịch nước 4N NaOH (11,3mL) và nước (3,75ml). Lọc hỗn hợp này, rửa bằng dietyl ete, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (3,67g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,40-2,52 (9H, m), 2,67 (2H, t, J 2,7), 3,70 (4H, t, J 4,5).

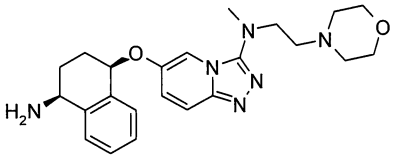
c. (6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-metyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amin (Hợp chất trung gian 45c)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 24b (300mg, 1,74mmol) và hợp chất trung gian 45b (1,26g, 8,77mmol) trong NMP (2mL) trong vi sóng ở 170°C trong 2 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu da cam (350mg, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,41-2,52 (4H, m), 2,58 (2H, t, J 5,6), 3,03 (3H, s), 3,27

(2H, t, J 6,0), 3,62 (4H, t, J 5,2), 7,04-7,08 (1H,m), 7,58-7,65 (1H, m), 8,39 (1H, t, J 2,4).

d. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-metyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amin (Hợp chất trung gian 45d)



Bổ sung NaH (60% trong dầu, 150mg, 3,75mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (225mg, 1,38mmol) trong DMF (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi bổ sung bổ sung thêm hợp chất trung gian 45c (350mg, 1,25mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 7 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu da cam (270mg, 51%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,22 phút, m/z 423 [MH^+].

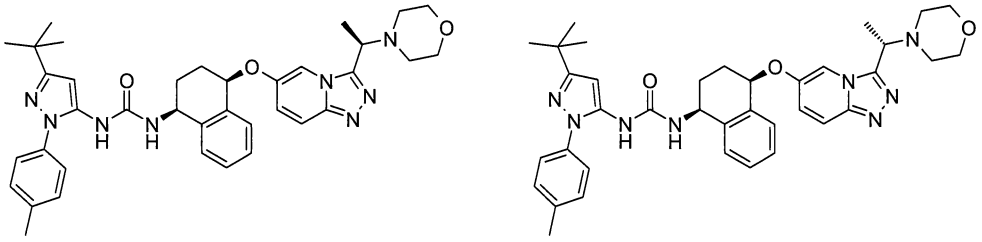
e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[metyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure (Ví dụ 45)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 45d (270mg, 0,63mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 380mg, 0,95mmol) và DIPEA (325mg, 2,52mmol) trong DMF (8mL) ở 60°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được gôm màu vàng, quánh mà gôm này còn được tinh chế bằng HPLC (cột C18, từ 10 đến 45% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H). Tái kết tinh phần cặn từ EtOAc đang sôi để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (60,0mg, 14%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,65 phút, m/z 678,3 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1,30 (9H, s), 1,87-2,15

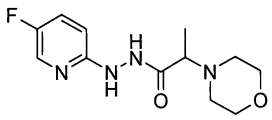
(3H, m), 2,18-2,27 (1H, m), 2,32 (4H, t, J 4,4), 2,38 (3H, s), 2,55 (2H, t, J 5,6), 2,96 (3H, s), 3,31-3,40 (6H, m), 4,89 (1H, m), 5,40 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,19-7,36 (9H, m), 7,53 (1H, d, J 10,0), 7,92 (1H, d, J 1,6).

Ví dụ 46

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure và 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (1:1 hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

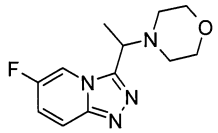


a. N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit 2-morpholin-4-yl-propionic (Hợp chất trung gian 46a)



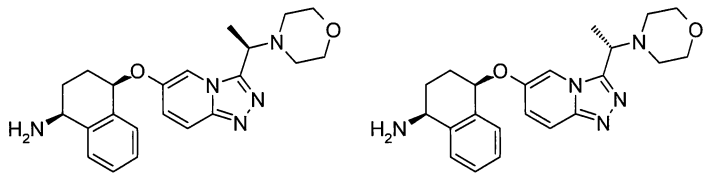
Bổ sung EDC (2,94g, 15,3mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (1,62g, 12,8mmol), axit 2-(morpholin-4-yl)propanoic (Enamin, 2,50g, 12,8mmol), HOBt.H_2O (196mg, 1,28mmol) và Et_3N (2,14mL, 15,3mmol) trong DCM (50mL) và dung dịch màu nâu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm nước (20mL) và nước muối (20mL) và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (20mL), sau đó cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu (3,43g, >99%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 269 [MH^+].

b. 6-Flo-3-(1-morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 46b)



Bổ sung hexacloetan (6,06g, 25,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 46a (3,43g, 12,8mmol), Ph_3P (6,71g, 25,6mmol) và Et_3N (7,14mL, 51,2mmol) trong THF (75mL) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Lọc huyền phù màu nâu và chất rắn được rửa bằng THF (10mL). Đổ các phần hữu cơ gom lại vào cột SCX-2, mà được rửa bằng DCM-MeOH (1:1, 100mL) và MeOH (100mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được chất rắn màu trắng ngà. FCC, bằng cách sử dụng từ 1 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (1,70g, 53%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,66 (3H, d, J 6,8), 2,45-2,60 (4H, m), 3,63-3,76 (4H, m), 4,28 (1H, q, J 6,8), 7,21 (1H, ddd, J 10,0, 7,5, 2,3), 7,76 (1H, ddd, J 10,0, 4,9, 0,9), 8,50 (1H, ddd, J 3,9, 2,3, 0,9).

c. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-Morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin và (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylam (1:1 hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, Hợp chất trung gian 46c)



Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian A (343mg, 2,10mmol) và NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 240mg, 6,00mmol) trong DMF khan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường Argon trong 30 phút (thận trọng: có khí thoát ra), sau đó bổ sung thêm hợp chất trung gian 46b (501mg, 2,00mmol) vào và hỗn hợp màu nâu được khuấy ở 60°C trong môi trường argon trong 1 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (4mL) và AcOH (0,60mL, 10,0mmol), sau đó cho vào cột SCX-2 (20g) và rửa bằng MeOH (100 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (50 mL); cô đặc trong chân không thu được bọt màu nâu sẫm. FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM,

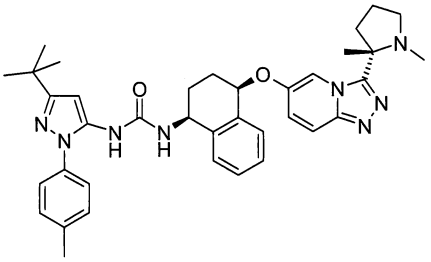
thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu nhạt (558mg, 71%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 394 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure và 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (1:1 hỗn hợp chất đồng phân không đối quang). (Ví dụ 46)

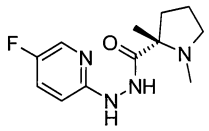
Khuấy dung dịch màu vàng chứa 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 223mg, 0,550mmol), hợp chất trung gian 46c (197mg, 0,500mmol) và DIPEA (0,109mL, 0,625mmol) trong dioxan (10mL) ở 60°C trong 18 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (10ml) và chiết bằng DCM (2 × 10mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu vàng. FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (192mg, 59%). LCMS (Phương pháp 5): hai đỉnh theo tỷ lệ 1:1, Thời gian lưu giữ 4,13 và 4,15 phút, m/z 649 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9 H, s), 1,52 (1,5 H, d, J 6,8), 1,53 (1,5 H, d, J 6,8), 1,83-1,99 (2 H, m), 2,10-2,17 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,43 (2 H, t, J 4,5), 2,51-2,55 (2 H, m), 3,47-3,55 (4 H, m), 4,46 (0,5 H, q, J 6,8), 4,49 (0,5 H, q, J 6,8), 4,83 (1 H, m), 5,45 (0,5 H, t, J 4,5), 5,52 (0,5 H, t, J 4,5), 6,33 (1 H, s), 7,10 (1 H, d, J 8,5), 7,21-7,44 (9 H, m), 7,73 (1 H, dd, J 9,9, 2,6), 8,03 (1 H, s), 8,32 (0,5 H, d, J 2,1), 8,37 (0,5 H, d, J 2,1).

Ví dụ 47

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-dimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

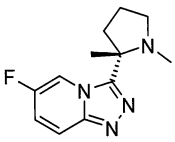


a. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (S)-1,2-dimetyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 47a)



Bổ sung HOBt.H_2O (51mg, 0,38mmol) và EDCI.HCl (884mg, 4,61mmol) vào huyền phù chứa axit (S)-1,2-dimetyl-pyrolidin-2-carboxylic (660mg, 4,61mmol), (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (488mg, 3,84mmol) và Et_3N (1,1mL, 7,7mmol) trong DCM (20mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố hỗn hợp giữa EtOAc/nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (668mg, 69%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,40, m/z 253 [MH^+].

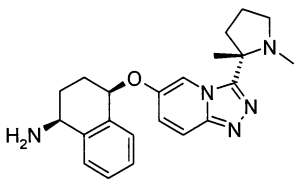
b. 3-((S)-1,2-Dimetyl-pyrolidin-2-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 47b)



Bổ sung hexacloetan (1,25g, 5,29mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 47a (668mg, 2,64mmol), Et_3N (1,5mL, 11mmol) và Ph_3P (1,4g, 5,3mmol) trong THF (20mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 10 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phân bố hỗn hợp giữa EtOAc/nước và chiết lớp nước bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong EtOAc, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (300mg, 49%). LCMS

(Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,39, m/z 235 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-Dimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 47c)

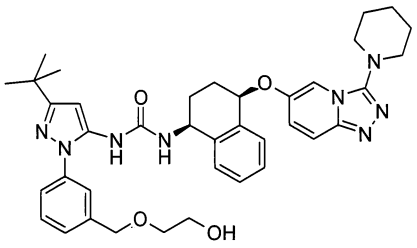


Bổ sung từng phần NaH (60% trong dầu khoáng, 90mg, 2,24mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 47b (150mg, 0,64mmol) và hợp chất trung gian A (126mg, 0,64mmol) trong DMF (3mL). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 1,5 giờ sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng một cách cẩn thận bằng cách rót vào MeOH (10mL), sau đó đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (180mg, 75%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,49, m/z 378 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-dimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Vi dụ 47)

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế để thu được dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (80mg, 53%) bằng cách sử dụng 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 80mg, 0,20mmol) và hợp chất trung gian 47c (90mg, 0,24mmol) theo cách tương tự với ví dụ 1, bước d. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,83 phút, m/z 633 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,51 (3H, s), 1,78-1,99 (5H, m), 2,02 (3H, s), 2,03-2,22 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,65 (1H, q, J 8,6), 3,11-3,17 (1H, m), 4,79-4,86 (1H, m), 5,32 (1H, t, J 4,2), 6,32 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,6), 7,25-7,39 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,8), 8,05 (1H, s), 8,43 (1H, d, J 2,2).

Ví dụ 48

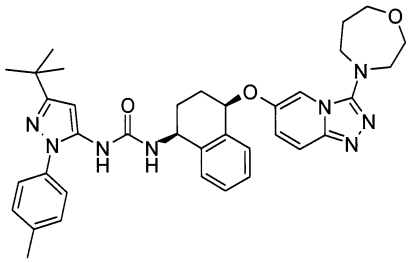


1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxymetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

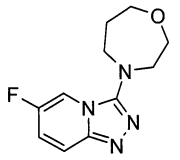
Bổ sung mesyl clorua (39µL, 0,39mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 29 (204mg, 0,32 mmol) và Et_3N (134µL, 0,97mmol) trong DCM (3,2mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Rửa dung dịch bằng nước, làm khô, và cô đặc trong chân không để thu được 3-(3-tert-butyl-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-pyrazol-1-yl)-benzyl este của axit metansulfonic. Hoà tan ngay hỗn hợp này trong dioxan (1,5mL) và etylen glycol (1,5mL) và dung dịch được khuấy ở 85°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau khi đã được để nguội được tạo huyền phù trong nước và lọc để thu được chất rắn. Tinh chế bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 40 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (59mg, 27%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,27 phút, m/z 679 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 1,70-1,75 (4H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,03 (1H, m), 2,11 (1H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,54-3,48 (4H, m), 4,56 (2H, s), 4,64 (1H, s), 4,80 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,34 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,37-7,49 (8H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ví dụ 49

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]oxazepan-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

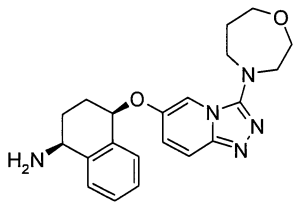


a. 6-Flo-3-[1,4]oxazepan-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 49a)



Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 24b (429mg, 2,50mmol) và homomorpholin (939mg, 9,30mmol) trong NMP (10mL) trong vi sóng ở 170°C trong 10 giờ. Đổ hỗn hợp sau khi đã để nguội vào cột SCX-2 (70g), rửa bằng metanol sau đó rửa giải các thành phần bazơ bằng dung dịch từ 0,4 đến 2M NH_3 trong MeOH. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 12% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế tiếp bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 12% MeOH trong EtOAc thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu nhạt (147mg, 25%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,11 phút, m/z 237 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-(3-[1,4]Oxazepan-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 49b)



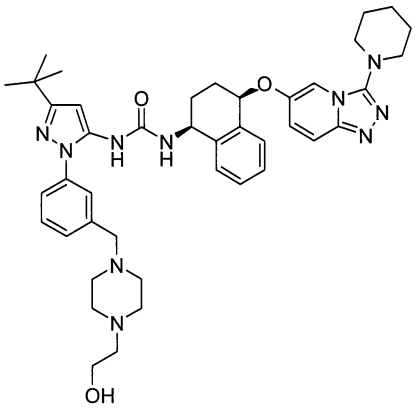
Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 74mg, 1,84mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (145mg, 0,614mmol) trong DMF (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 49a (100mg, 0,614mmol) trong DMF (3mL) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C

trong 2,25 giờ. Hỗn hợp sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (4 × 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 12% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu nhạt (93 mg, 40%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,43 phút, m/z 380 [MH^+].

c. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]oxazepan-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 49)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 49b (90,0mg, 0,237mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 97mg, 0,24mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (63µL, 0,36mmol) ở 90°C trong 4 giờ, sau đó thêm tiếp DIPEA (63µL, 0,36mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 110°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 12% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm (31mg, 21%). Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 35 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (20mg, 13%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,40 phút, m/z 635,2 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,80-2,18 (6H, m), 2,36 (3H, s), 3,44-3,51 (4H, m), 3,78-3,85 (4H, m), 4,77-4,85 (1H, m), 5,51 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,6), 7,65 (1H, d, J 1,5), 8,10 (1H, s).

Ví dụ 50

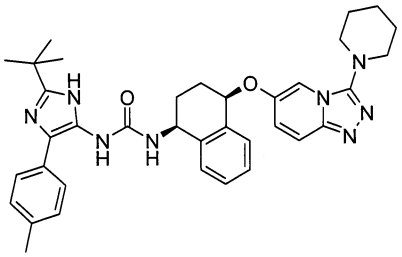


1-(5-tert-Butyl-2-{3-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

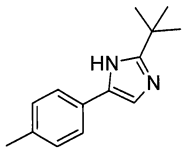
Bổ sung mesyl clorua (28µL, 0,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 29 (150mg, 0,24mmol) và Et_3N (98µL, 0,71mmol) trong DCM (7mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Rửa dung dịch bằng nước, làm khô, và cô đặc trong chân không để thu được benzyl este của axit 3-(3-tert-butyl-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-pyrazol-1-yl)- metansulfonic. Hoà tan ngay hỗn hợp này trong THF (2,5mL) và DIPEA (83µL, 0,47mmol) sau đó thêm 1-(2-hydroxyetyl) piperazin (87µL, 0,71mmol) vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 20 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (45mg, 25%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,42 phút, m/z 747 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 1,69-1,75 (4H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,29-2,45 (8H, m), 2,33 (2H, t, J 6,4), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,44 (2H, m), 3,49 (2H, s), 4,31 (1H, s), 4,80 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,03 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,34-7,46 (8H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 8,10 (1H, s).

Ví dụ 51

1-(2-tert-Butyl-5-p-tolyl-3H-imidazol-4-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

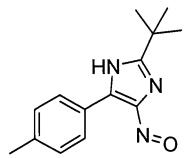


a. 2-tert-Butyl-5-p-tolyl-1H-imidazol (Hợp chất trung gian 51a)



Khuấy huyền phù màu đỏ gồm 2,2-dimetylpropionamit hydroclorua (Atlantic, 1,00g, 7,32mmol), 2-bromo-4'-metylaxetophenon (Aldrich, 1,56g, 7,32mmol) và K_2CO_3 (1,52g, 11,0mmol) trong DMF (20mL) ở 75°C trong 3 giờ. Để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (25mL) và chiết bằng DCM (2 × 25 mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước, cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (5 mL), đổ vào cột SCX-2 (20g) và rửa bằng MeOH (100mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (60mL); cô đặc trong chân không để thu được bọt màu vàng (1,26g). FCC, bằng cách sử dụng từ 1 đến 5% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (770mg, 49%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,26 phút, m/z 215 [MH^+].

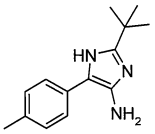
b. 2-tert-Butyl-4-nitroso-5-p-tolyl-1H-imidazol (Hợp chất trung gian 51b)



Khuấy dung dịch màu vàng chứa hợp chất trung gian 51a (390mg, 1,82mmol) và isopentyl nitrit (0,294mL, 2,18mmol) trong THF (10mL) ở 50°C trong 8 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu xanh sẫm. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 25% EtOAc trong xyclohexan, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xanh lục (154mg, 35%).

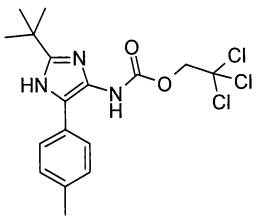
LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,82 phút, m/z 244 [MH^+].

c. 2-tert-Butyl-5-p-tolyl-1H-imidazol-4-ylamin (Hợp chất trung gian 51c)



Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian 51b (150mg, 0,617mmol) và Pd/C (10%, 15mg) trong EtOH (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H_2 trong 2 giờ. Rút hết khí của bình thót cổ và sục khí N_2 ba lần, sau đó, hỗn hợp được lọc qua xelit và bánh lọc được rửa bằng EtOH (10mL). Cô đặc các phần hữu cơ gom lại trong chân không để thu được gôm màu nâu đỏ. FCC, bằng cách sử dụng từ 1 đến 6% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng-cam (96,3mg, 68%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,26 phút, m/z 230 [MH^+].

d. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit (2-tert-butyl-5-p-tolyl-1H-imidazol-4-yl)-carbamic (Hợp chất trung gian 51d)



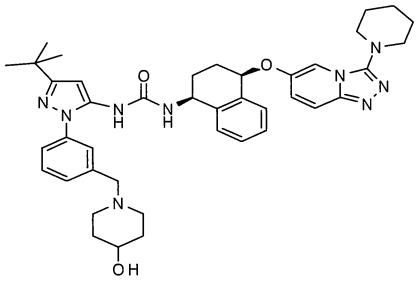
Bổ sung 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,0326mL, 0,237mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 51c (45,3mg, 0,197mmol) trong EtOAc (1mL) và dung dịch nước NaOH (1M, 0,49mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (2mL). Rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (2mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu cam-đỏ. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 50% EtOAc trong xyclohexan, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng màng màu da cam nhạt (44,1mg, 55%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,87 phút, m/z 404, 406 [MH^+].

e. 1-(2-tert-Butyl-5-p-tolyl-3H-imidazol-4-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 51)

Khuấy dung dịch màu da cam chứa hợp chất trung gian 51d (65,4mg, 0,162mmol), hợp chất trung gian 3c (55,9mg, 0,153mmol) và DIPEA (0,042mL, 0,242mmol) trong dioxan (2mL) ở 60°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội, cô đặc hỗn hợp trong chân không, tạo huyền phù trong nước (5ml) và chiết bằng DCM (2 × 5mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu cam-nâu. FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 8% MeOH trong DCM, thu được chất rắn màu vàng nhạt (50,5mg). Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột C18 XBridge, từ 25 đến 75% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (33,3mg, 33%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,35 phút, m/z 619 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 3:1 tỷ lệ tautome: 1,30 (6,75H, s), 1,31 (2,25H, s), 1,61 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,83-2,00 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,30 (0,75H, s), 2,32 (2,25H, s), 3,13 (4H, q, J 5,2), 4,87 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 7,14-7,19 (2,5H, m), 7,21 (1,5H, d, J 8,2), 7,25-7,40 (4H, m), 7,54 (1,5H, d, J 8,3), 7,60-7,71 (3,5H, m), 11,56 (0,75H, s), 11,68 (0,25H, s).

Ví dụ 52

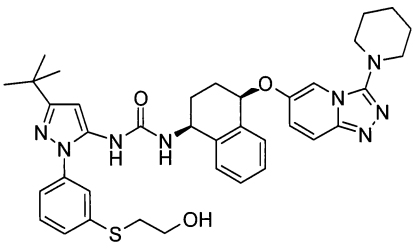


1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

Bổ sung mesyl clorua (28µL, 0,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 29 (150mg, 0,24mmol) và Et_3N (98µL, 0,71mmol) trong DCM (7mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Rửa dung dịch bằng nước, làm khô, và cô đặc trong chân không để thu được 3-(3-tert-butyl-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-pyrazol-1-yl)-benzyl este của axit metansulfonic. Hoà tan ngay hỗn hợp này trong THF (2,5mL) và DIPEA (83µL, 0,47mmol) sau đó thêm 4-hydroxypiperidin (83µL, 0,71mmol) vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm. Sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 20 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (30mg, 18%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,41 phút, m/z 718 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,34-1,40 (2H, m), 1,60-1,75 (7H, m), 1,81-1,96 (3H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,40-3,45 (1H, m), 3,47 (2H, s), 4,51 (1H, d, J 3,9), 4,82 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,5), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,26-7,33 (4H, m), 7,35-7,46 (4H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 8,10 (1H, s).

Ví dụ 53



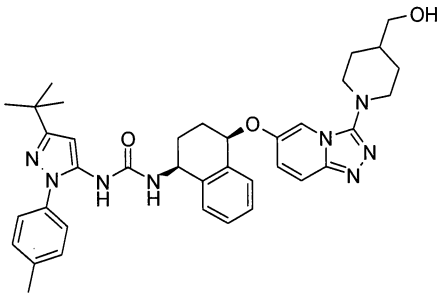
1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etylsulfanyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 3c (107mg, 0,29mmol) và hợp chất trung gian 53c (151mg, 0,32mmol) trong THF (3mL) và DIPEA (169µL, 0,97mmol) ở nhiệt độ hồi lưu trong 20,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm. Phần cặn này được tinh chế tiếp

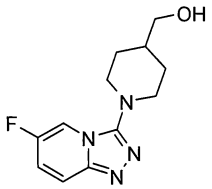
bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (21mg, 10%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,42 phút, m/z 681 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,63 (2H, m), 1,69-1,74 (4H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,03 (1H, m), 2,13 (1H, m), 3,09 (2H, t, J 6,8), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,59 (2H, q, J 6,2), 4,80 (1H, m), 4,95 (1H, t, J 5,6), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,1), 7,35-7,47 (8H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 8,14 (1H, s).

Ví dụ 54

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



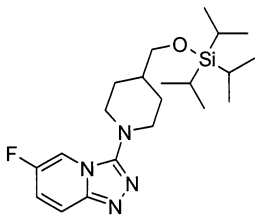
a. [1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperidin-4-yl]-metanol (Hợp chất trung gian 54a)



Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 24b (593mg, 3,45mmol) và 4-piperidinmetanol (1,59g, 13,8mmol) trong NMP (10mL) trong vi sóng ở 170°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội được đổ vào cột SCX-2 (70 g), rửa bằng metanol sau đó rửa giải các thành phần bazơ bằng dung dịch từ 0,4 đến 2M NH_3 trong MeOH. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 15% MeOH trong EtOAc, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (481mg, 56%). LCMS (Phương pháp

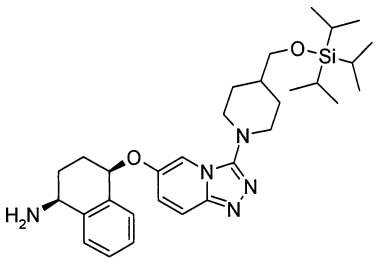
3): Thời gian lưu giữ 2,12 phút, m/z 251 [MH^+].

b. 6-Flo-3-(4-triisopropylsilanyloxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 54b)



Bổ sung triisopropylsilyltriflometan sulfonat (607µL, 2,26mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 54a (470mg, 1,88mmol) và Et_3N (390µL, 2,82mmol) trong DCM (5mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, sau đó 10% MeOH trong EtOAc, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (565mg, 74%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,21 phút, m/z 407 [MH^+].

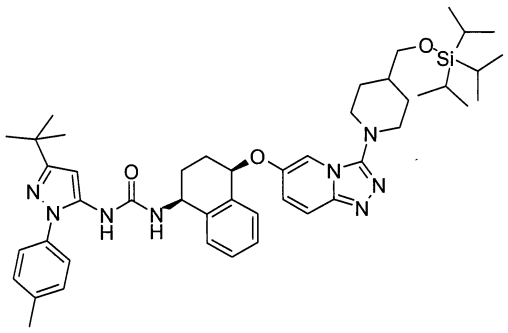
c. (1S,4R)-4-[3-(4-Triisopropylsilanyloxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 54c)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 168mg, 4,20mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (223mg, 1,37mmol) trong DMF (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 54b (555mg, 1,37mmol) trong DMF (3mL) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,75 giờ. Hỗn hợp sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (5 × 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 14% [2M NH_3 trong

MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (344mg, 46%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,29 phút, m/z 550 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-triisopropylsilanyloxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 54d)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 54c (171mg, 0,311mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 132mg, 0,327mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (87µL, 0,50mmol) ở 90°C trong 3 giờ, và sau đó ở 100°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 8% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (215mg, 86%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,70 phút, m/z 805,4 [MH^+].

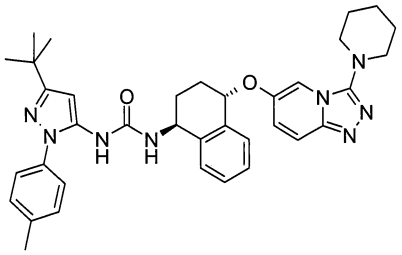
e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 54)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 54d (210mg, 0,261mmol) và TBAF (1M trong THF, 0,31mL, 0,31mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,25 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng DCM (3 × 15mL). Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 16% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (134mg, 79%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,24 phút, m/z 649,2 [MH^+]. ^{1}H NMR (400

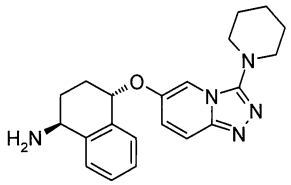
MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,38-2,16 (9H, m), 2,36 (3H, s), 2,85-2,97 (2H, m), 3,28-3,49 (4H, m), 4,52 (1H, t, J 5,2), 4,78-4,85 (1H, m), 5,55 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,15 (1H, dd, J 9,7, 2,1), 7,25-7,41 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,7), 7,64 (1H, d, J 1,6), 8,04 (1H, s).

Ví dụ 55

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4S)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure



a. (1S,4S)-4-(3-Piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 55a)



Bổ sung thêm hợp chất trung gian B (74,0mg, 454µmol) vào hỗn hợp gồm NaH (60% trong dầu khoáng, 27,2mg, 681µmol) trong DMF (2,5mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Sau đó, bổ sung thêm hợp chất trung gian 3b (100mg, 454µmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội, Dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hoà. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Cô đặc các phần chiết hữu cơ gom lại trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng cặn màu da cam (122mg, 74%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,13 phút, m/z 364 [MH^+].

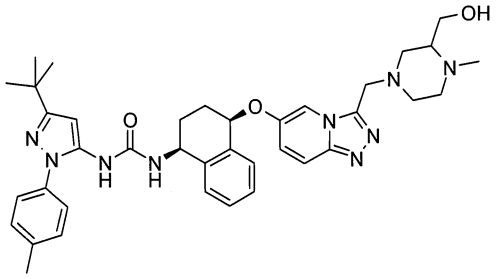
c. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4S)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ

55)

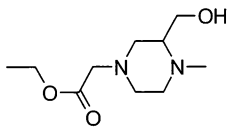
Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 55a (120mg, 0,33mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 147mg, 0,36mmol), DIPEA (86,0µL, 0,50mmol) và 1,4-dioxan (2,5mL) nhiệt đến 60°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội, làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được bọt màu vàng nhạt. Làm đông khô nhanh hỗn hợp này để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (28mg, 20%). LCMS (Phương pháp 5) Thời gian lưu giữ 4,76 phút, m/z 619 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26 (9H, s), 1,61 (2H, m), 1,72 (5H, m), 2,02-2,17 (3H, m), 2,35 (3H, s), 3,13 (4H, m), 4,90 (1H, m), 5,58 (1H, m), 6,31 (1H, s), 6,99 (1H, d, J 7,8), 7,19 (1H, dd, J 9,7, 2,2), 7,26-7,43 (8H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,98 (1H, s).

Ví dụ 56

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



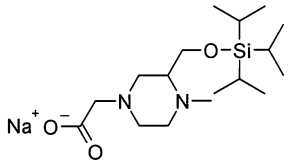
a. Etyl este của axit (3-hydroxymetyl-4-metyl-piperazin-1-yl)-axetic (Hợp chất trung gian 56a)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm (1-metyl-2-piperazinyl)metanol dihydroclorua (500mg, 2,46mmol), etyl bromoaxetat (410mg, 2,46mmol), K_2CO_3 (1,02g, 7,38mmol) và MeCN (15mL) đến nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. Sau khi để nguội, lọc hỗn hợp và cô

đặc trong chân không. Hợp chất được nêu ở đề mục này được tách ra đưới dạng dầu không màu (525mg, 98%) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (3H, t, J 7,0), 2,35 (3H, s), 2,35-2,59 (4H, m), 2,76-2,90 (3H, m), 3,19 (2H, m), 3,44 (1H, dd, J 11,3, 2,0), 3,87 (1H, dd, J 11,3, 4,0), 4,15 (2H, q, J 7,1).

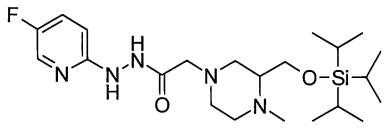
b. Natri (4-metyl-3-triisopropylsilanyloxymetyl-piperazin-1-yl)-axetat (Hợp chất trung gian 56b)



Bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (774 µL, 2,88mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 56a (520mg, 2,40mmol), Et_3N (485mg, 4,80mmol) và DCM (15mL). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng DCM và rửa bằng nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà và nước muối và cô đặc trong chân không. Hợp chất được nêu ở đề mục này được tách ra dưới dạng dầu màu vàng nhạt (882mg, định lượng) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm được bảo vệ silyl thô (440mg, 1,18mmol), NaOH (47,0mg, 1,18mmol), nước (10mL) và THF (10mL) trong 18 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng (393mg, 91%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,81 phút, m/z 345 [M-Na+2H$^+$].

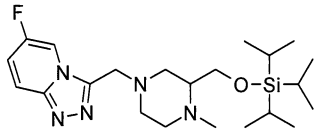
c. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (4-metyl-3-triisopropylsilanyloxymetyl-piperazin-1-yl)-axetic (Hợp chất trung gian 56c)



Bổ sung EDC (245mg, 1,27mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 56b (390mg, 1,06mmol), (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (135mg, 1,06mmol) và HOBt.H_2O (14,4mg, 106µmol) trong DCM (15mL) và khuấy trong 18 giờ. Rửa hỗn hợp bằng

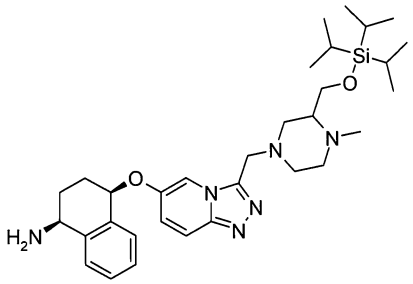
nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà và nước muối và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng cặn màu nâu (412mg, 86%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,00 phút, m/z 454 [MH^+].

d. 6-Flo-3-(4-metyl-3-triisopropylsilanyloxymetyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 56d)



Bổ sung từng phần hexacloetan (426mg, 1,80mmol) vào hỗn hợp đang khuấy gồm có hợp chất trung gian 56c (410mg, 0,90mmol), Ph_3P (472mg, 1,80mmol) và Et_3N (500µL, 3,60mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ, sau đó lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 25% MeOH trong EtOAc, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (237mg, 60%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,95 phút, m/z 436 [MH^+].

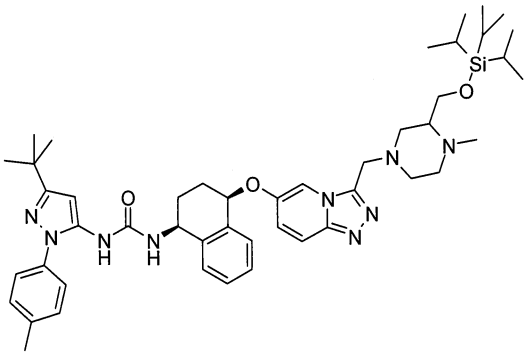
e. (1S,4R)-4-[3-(4-Metyl-3-triisopropylsilanyloxymetyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 56e)



Bổ sung hợp chất trung gian A (115,4mg, 0,71mmol) vào hỗn hợp gồm NaH (60% trong dầu khoáng, 87,2mg, 2,18mmol) trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Sau đó, bổ sung thêm hợp chất trung gian 56d (237mg, 0,54mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội, dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hoà. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà và nước muối, và cô đặc trong chân không. Nạp phần cặn thu được vào cột

SCX-2, rửa bằng MeOH sau đó được rửa giải bằng dung dịch 1M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng cặn màu nâu (91mg, 29%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,08 phút, m/z 579 [MH^+].

f. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-3-triisopropylsilanyloxymetyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 56f)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm có hợp chất trung gian 56e (87,0mg, 0,15mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 66,8mg, 0,17mmol), DIPEA (39,2µL, 0,23mmol) và 1,4-dioxan (2,5mL) đến 60°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội, dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu vàng nhạt (64mg, 51%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,63 phút, m/z 834 [M^+].

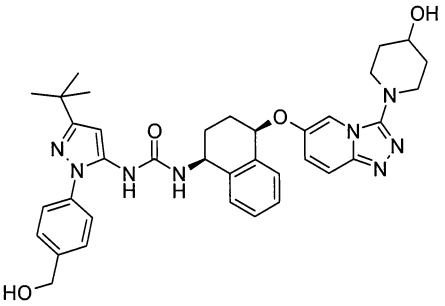
g. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 56)

Khuấy hỗn hợp gồm có hợp chất trung gian 56f (60,0mg, 72,0µmol) và TBAF (1M trong THF, 144µL, 144µmol) trong THF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 ×). Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở

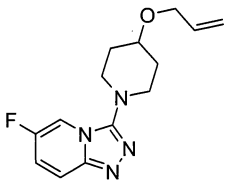
đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (24,9mg, 51%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,54 phút, m/z 678 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,82-2,01 (4H, m), 2,01-2,25 (7H, m), 2,53-2,88 (3H, m), 3,21 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,96-4,11 (2H, m), 4,37 (1H, dt, J 12,5, 5,4), 4,84 (1H, m), 5,47 (1H, m), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,4), 7,22-7,44 (9H, m), 7,72 (1H, d, J 10,3), 8,02 (1H, s), 8,30 (1H, m).

Ví dụ 57

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



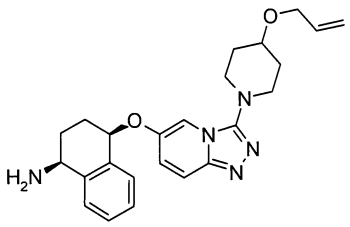
a. 3-(4-Alyloxy-piperidin-1-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 57a)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 216mg, 5,40mmol) (Thận trọng: khí thoát ra) vào dung dịch màu vàng nhạt đục chứa hợp chất trung gian 24c (510mg, 2,16mmol) trong THF khan ở 0°C trong môi trường argon và khuấy huyền phù thu được ở 0°C trong 30 phút. Thêm alyl bromua (0,467mL, 5,40mmol) vào và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon trong 1 giờ và ở 70°C trong 18 giờ. Thêm nước (25mL) vào dung dịch đã được làm lạnh, sau đó chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 × 25mL). Rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (25mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được chất dầu màu

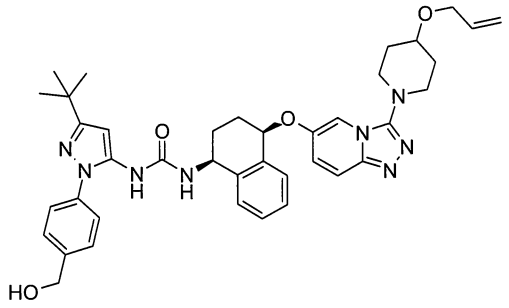
nâu sẫm. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 8% MeOH trong EtOAc, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (171mg, 29%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,81 phút, m/z 277 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-[3-(4-Alyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 57b)



Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian A (108mg, 0,661mmol) và NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 72,1mg, 180mmol) trong DMF khan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon trong 1 giờ (Cẩn trọng: khí thoát ra). Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 57a (166mg, 0,601mmol) trong DMF khan (3mL) vào và dung dịch màu nâu sẫm được khuấy ở 60°C trong 90 phút. Cô đặc dung dịch trong chân không, và phần cặn được hoà tan lại trong MeOH (5mL) và AcOH (0,171mL, 3,00mmol). Đổ dung dịch vào cột SCX-2 (10 g) và rửa bằng MeOH (100mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (75 mL); cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu sẫm. FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu sẫm (204mg, 81%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,34 phút, m/z 420 [MH^+].

c. 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Alyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-[5-tert-butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-ure (Hợp chất trung gian 57c)



Khuấy dung dịch màu vàng-nâu chứa hợp chất trung gian 33a (99,6mg, 0,237mmol), hợp chất trung gian 57b (90,3mg, 0,215mmol) và DIPEA (0,047mL, 0,269mmol) trong dioxan (3mL) ở 60°C trong 18 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không, sau đó phần cặn được tạo huyền phù trong nước (5mL) và chiết bằng DCM (2 × 5 mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (96,4mg, 65%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,54 phút, m/z 691 [MH^+].

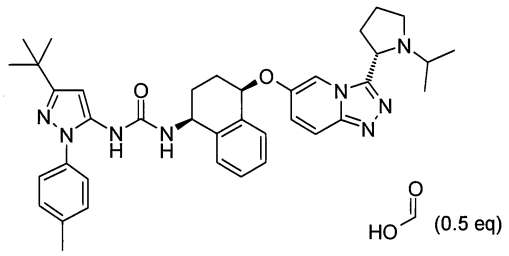
d. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 57)

Sục argon vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 57c (93,0mg, 0,135mmol) và axit 1,3-dimetyl barbituric (63,0mg, 0,404mmol) trong DCM (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon trong 30 phút, sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (15,6mg, 0,0135mmol) vào và khuấy dung dịch màu da cam ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ hồi lưu trong 17 giờ. Cô đặc huyền phù trong chân không, phần cặn được lại hoà tan trong DCE (10mL) và argon được sục vào hỗn hợp trong 30 phút. Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (15,6mg, 0,0135mmol) vào và dung dịch màu cam-đỏ đục được khuấy ở 75°C trong môi trường argon trong 2 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không đến khoảng 3mL thể tích, sau đó đổ vào cột SCX-2 (5g) và rửa bằng MeOH (25 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (20 mL); cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu cam. FCC, bằng cách sử dụng từ 5 đến 15% MeOH trong DCM, thu được chất rắn màu da cam nhạt (46,0mg). Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 20 đến 80% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (27,1mg, 31%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,59 phút, m/z 651 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,23 (9H, s), 1,56-1,67 (2H, m), 1,76-1,92 (4H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,31-3,35 (2H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 4,51 (2H, d, J 4,2), 4,70 (1H, d, J 3,9), 4,77 (1H, m), 5,25 (1H, t, J 5,3), 5,50 (1H, t, J 4,4), 6,29 (1H, s), 7,05 (1H, d, J 8,5), 7,10 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,21-

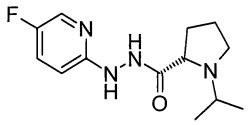
7,25 (2H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,39 (2H, d, J 9,1), 7,40 (2H, d, J 9,1), 7,56 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 7,61 (1H, dd, J 2,1, 0,9), 8,04 (1H, s).

Ví dụ 58

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-isopropyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure, muối format một phần

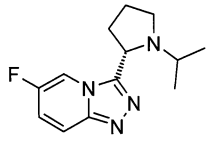


a. *N'*-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (*S*)-1-isopropyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 58a)



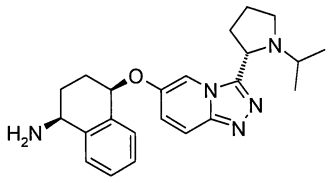
Bổ sung axit (*S*)-1-isopropyl-pyrolidin-2-carboxylic vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (200mg, 1,57mmol) trong DMF (15,0mL) (*Chem. Commun.* 2006, *14*, 1482; 247mg, 1,57mmol), EDC (332mg, 1,73mmol) và HOBt.H_2O (20,0mg, 0,16mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (346 mg, 83%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 0,37 phút, m/z 267,1 [MH^+].

b. 6-Flo-3-((*S*)-1-isopropyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 58b)



Bổ sung hexacloetan (616mg, 2,60mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 58a (346mg, 1,30mmol), Ph_3P (681mg, 2,60mmol) và Et_3N (723µL, 5,20mmol) trong THF (10,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hoà tan phần cặn trong MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (220mg, 68%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,32 phút, m/z 249,1 [MH^+].

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-Isopropyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 58c)



Bổ sung (1*R*,4*S*)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ol -hợp chất trung gian A (145mg, 0,88mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 142mg, 3,56mmol) trong DMF (2,00mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Bổ sung thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 58b (220mg, 0,88mmol) trong DMF (2,00mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol, trước khi được pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (145mg, 44%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,29 phút, m/z 392,2 [MH^+].

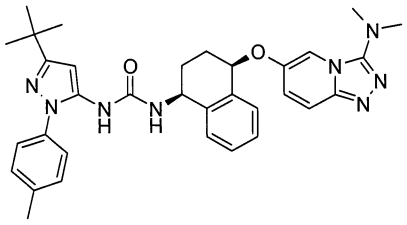
d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-isopropyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure, muối format một phần (Ví dụ 58)

Thêm DIPEA (130µL, 0,75mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-

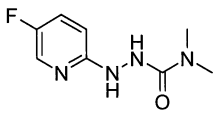
2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 151mg, 0,37mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 58c (140mg, 0,37mmol) trong 1,4-dioxan (3,00mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm, sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 5% MeOH trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (60mg, 25%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,84 phút, m/z 647.3 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 0,99 (6H, d, J 6,5), 1,29 (9H, s), 1,90-2,06 (5H, m), 2,11 (1H, m), 2,22-2,36 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,73-2,84 (2H, m), 3,25 (1H, m), 4,59 (1H, t, J 7,3), 4,90 (1H, dd, J 9,1, 5,7), 5,29 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 10,0), 8,25 (0,5H, br s), 8,42 (1H, d, J 1,8).

Ví dụ 59

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure



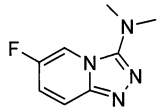
a. 2-(5-Flopyridin-2-yl)-N,N-dimetylhydrazin carboxamit (Hợp chất trung gian 59a)



Khuấy dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (500mg, 3,93mmol), dimetylcarbamyl clorua (505mg, 4,72mmol) và DIPEA (1,01g, 7,86mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25 g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không và sau đó nghiền bằng dietyl ete thu được hợp chất được nêu ở đề

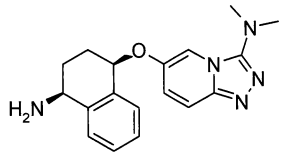
mục này (600mg, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,99 (6H, s), 6,46 (2H, m), 6,75 (1H, dd, J 9,1, 3,5), 7,22-7,32 (1H, m), 8,03 (1H, d, J 2,7).

b. (6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-dimetyl-amin (Hợp chất trung gian 59b)



Bổ sung hexacloetan (1,41g, 5,96mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 59a (590mg, 2,98mmol), Ph_3P (1,56g, 5,96mmol) và Et_3N (1,20g, 11,9mmol) trong THF (40mL) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 9 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (100mL), rửa bằng nước, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, sau đó nghiền bằng dietyl ete để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (78mg, 14%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,24 phút, m/z 181 [MH^+].

c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-dimetyl-amin (Hợp chất trung gian 59c)



Bổ sung NaH (60% trong dầu, 50mg, 1,25mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (75mg, 0,458mmol) trong DMF (2mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi bổ sung thêm hợp chất trung gian 59b (75mg, 0,416mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng (82 mg, 61%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,49 phút, m/z 324 [MH^+].

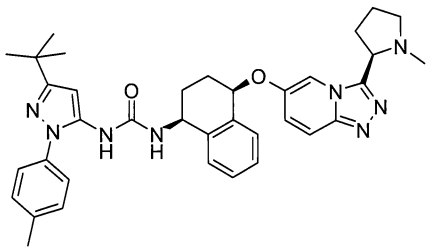
d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ

59)

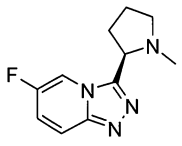
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 59c (80mg, 0,25mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 150mg, 0,370mmol) và DIPEA (129mg, 1,00mmol) trong DMF (2mL) ở 60°C trong 30 phút. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (75 mg, 52%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,39 phút, m/z 579,1 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1,29 (9H, s), 1,83-2,17 (3H, m), 2,17-3,00 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,92 (6H, s), 4,88 (1H, dd, J 8,5, 5,4), 5,41 (1H, t, J 3,0), 6,33 (1H, s), 7,14-7,36 (9H, m), 7,50 (1H, d, J 9,7), 7,70 (1H, d, J 1,4).

Ví dụ 60

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



a. 6-Flo-3-((R)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 60a)

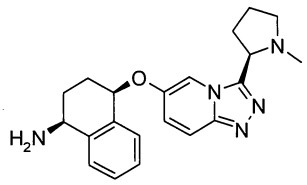


Xử lý hỗn hợp gồm (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (889mg, 7,00mmol), N-metyl-D-prolin hydroclorua (1,274g, 7,7mmol) và HOBt.H_2O (95mg, 0,70mmol) trong DCM (20mL) bằng EDC (1,494g, 7,8mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6,5 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà,

NaCl được thêm vào và chiết hỗn hợp bằng DCM (8 × 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không để thu được N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (R)-1-metyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu da cam nhạt (1,09g).

Hoà tan hỗn hợp này trong THF (20mL), sau đó lần lượt thêm Ph_3P (2,40g, 9,16mmol), Et_3N (2,6mL, 18,3mmol), và hexacloetan (2,17g, 9,16mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, sau đó lọc, bánh lọc được rửa bằng dietyl ete, và các phần hữu cơ gom lại được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn trên cột SCX-2 (50g), rửa bằng metanol sau đó rửa giải các thành phần bazơ bằng dung dịch 0,2 đến 2M amoniac trong metanol. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô đặc trong chân không. Tinh chế tiếp phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, sau đó từ 8 đến 10% MeOH trong EtOAc, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu đỏ nhạt (876mg, 57%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,55 phút, m/z 221 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-Metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 60b)



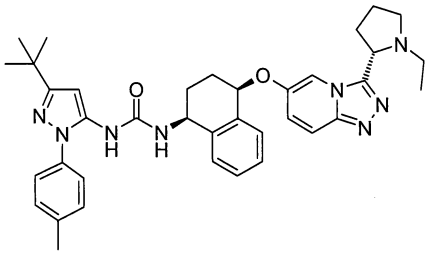
Thêm NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 180mg, 4,50mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (245mg, 1,50mmol) trong DMF (4mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 60a (330mg, 1,50mmol) trong DMF (5mL) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Dung dịch đã được để nguội được pha loãng nước và chiết bằng DCM (5 × 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 15% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (408mg, 74%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 364 [MH^+].

c. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 60)

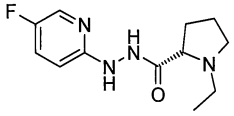
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 60b (123mg, 0,339mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 140mg, 0,346mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và DIPEA (91µL, 0,52mmol) ở 93°C trong 3,25 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 25 đến 70% MeCN trong H_2O, 0,1% axit formic) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (118mg, 56%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,67 phút, m/z 619,2 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,80-2,27 (11H, m), 2,31-2,40 (4H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,98 (1H, t, J 8,2), 4,78-4,86 (1H, m), 5,42 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,26-7,42 (9H, m), 7,75 (1H, dd, J 9,7, 1,0), 8,03 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 1,0).

Ví dụ 61

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-etyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



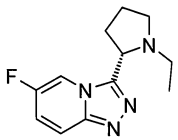
a. *N*'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (*S*)-1-Etyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 61a)



Thêm axit (*S*)-1-etyl-pyrolidin-2-carboxylic (200mg, 1,39mmol), EDC (293mg,

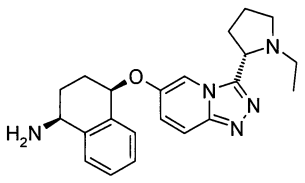
1,53mmol) và HOBt.H_2O (18,0mg, 0,14mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (178mg, 1,39mmol) trong DMF (10,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (190mg, 54%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,29 phút, m/z 253,1 [MH^+].

b. 6-Flo-3-((*S*)-1-etyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 61b)



Thêm hexacloetan (357mg, 1,51mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 61a (190mg, 0,75mmol), Ph_3P (395mg, 1,51mmol) và Et_3N (419µL, 3,01mmol) trong THF (6,00mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hoà tan phần cặn trong MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (157 mg, 89%). LCMS (Phương pháp 2): Thời gian lưu giữ 0,28 phút, m/z 235,2 [MH^+].

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-Etyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 61c)



Bổ sung hợp chất trung gian A (110mg, 0,67mmol) vào huyền phù chứa NaH

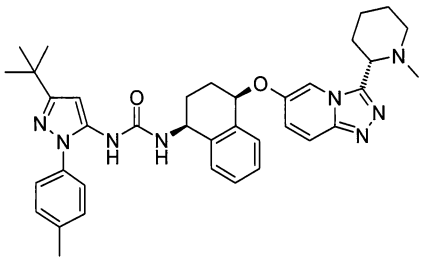
(60% trong dầu khoáng, 107mg, 2,68mmol) trong DMF (2,00mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Bổ sung thêm hợp chất trung gian 61b (150mg, 0,67mmol) trong DMF (2,00mL) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol, trước khi được pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (72,0mg, 28%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,29 phút, m/z 378,2 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-etyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 61)

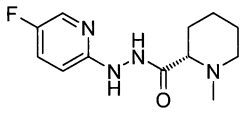
Thêm DIPEA (66µL, 0,38mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 77,0mg, 0,19mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 61c (72,0mg, 0,19mmol) trong 1,4-dioxan (2,00mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm, sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 7,5% MeOH trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 20 đến 70% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (37mg, 31%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,73 phút, m/z 633,2 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 0,94 (3H, t, J 7,2), 1,30 (9H, s), 1,89-2,16 (6H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,49 (1H, m), 3,32 (1H, m), 4,11 (1H, t, J 8,0), 4,90 (1H, dd, J 9,0, 5,6), 5,28 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,19-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, dd, J 10,0, 0,7), 8,37 (1H, d, J 1,9).

Ví dụ 62

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

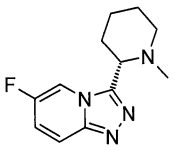


a. *N'*-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (*S*)-1-metyl-piperidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 62a)



Bổ sung axit (*S*)-1-metyl-piperidin-2-carboxylic (281mg, 1,96mmol), EDC (416mg, 2,16mmol) và HOBt.H_2O (25,0mg, 0,20mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (250mg, 1,96mmol) trong DMF (20,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hấp thu phần còn lại trong MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (331mg, 67%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 0,35 phút, m/z 253.2 [MH^+].

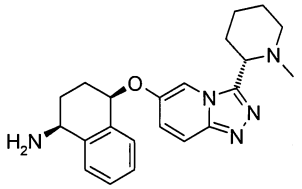
b. 6-Flo-3-((*S*)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 62b)



Bổ sung hexacloetan (622mg, 2,63mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 62a (331mg, 1,31mmol), Ph_3P (688mg, 2,63mmol) và Et_3N (731µL, 5,25mmol) trong THF (13,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa

các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hấp thu phần cặn trong MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (250mg, 81%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,31 phút, m/z 235,1 [MH^+].

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-Metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 62c)



Bổ sung thêm hợp chất trung gian A (175mg, 1,07mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 171mg, 4,27mmol) trong DMF (4,00mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Bổ sung thêm hợp chất trung gian 62b (250mg, 1,07mmol) trong DMF (2,00mL) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong một giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol, trước khi được pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (287mg, 71%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 1,64, m/z 378,2 [MH^+].

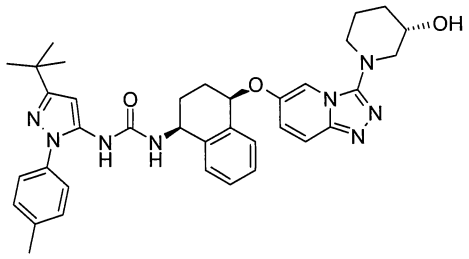
d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 62)

Bổ sung DIPEA (129µL, 0,74mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 150mg, 0,37mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 62c (140mg, 0,37mmol) trong 1,4-dioxan (4,00mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm, sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và

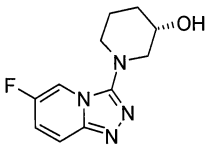
làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 7,5% MeOH trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (73mg, 31%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,75 phút, m/z 633,2 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,45 (1H, m), 1,60-1,83 (3H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 1,93-2,07 (5H, m), 2,11 (1H, m), 2,20-2,33 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,05 (1H, dt, J 11,8, 2,8), 3,79 (1H, dd, J 10,9, 2,8), 4,91 (1H, dd, J 9,0, 5,7), 5,32 (1H, t, J 4,0), 6,33 (1H, s), 7,19-7,36 (9H, m), 7,64 (1H, d, J 10,0), 8,43 (1H, d, J 1,7).

Ví dụ 63

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



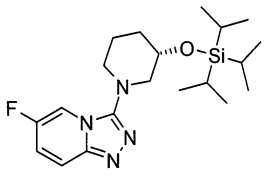
a. (S)-1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperidin-3-ol (Hợp chất trung gian 63a)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 24b (394mg, 2,30mmol), (S)-3-hydroxypiperidin hydroclorua (1,00g, 7,27mmol) và DIPEA (1,27mL, 7,30mmol) trong DMA (8mL) trong vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 170 đến 180°C trong 9,5 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không và đổ vào cột SCX-2 (70 g), rửa bằng metanol, sau đó rửa giải các thành phần bazơ bằng dung dịch từ 0,4 đến 2M amoniac trong metanol. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn

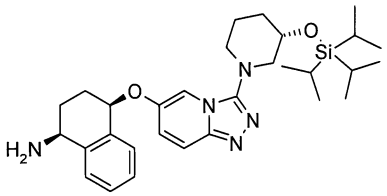
màu nâu nhạt (204 mg, 38%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,02 phút, m/z 237 [MH^+].

b. 6-Flo-3-((S)-3-triisopropylsilanyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 63b)



Bổ sung triisopropylsilyltriflometan sulfonat (279µL, 1,04mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 63a (204mg, 0,864mmol) và Et_3N (180µL, 1,3mmol) trong DCM (5mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, sau đó 10% MeOH trong EtOAc, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu nhạt (290 mg, 86%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,99 phút, m/z 393 [MH^+].

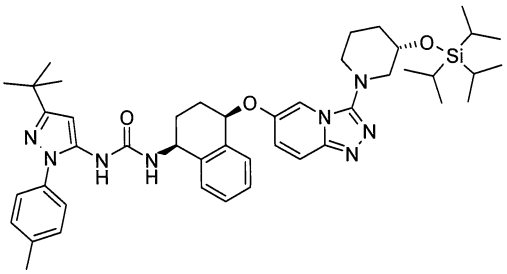
c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-Triisopropylsilanyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 63c)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 44 mg, 1,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (116mg, 0,714mmol) trong DMF (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 63b (280mg, 0,714mmol) trong DMF (3mL) vào và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 25 phút và 150°C trong 20 phút. Hỗn hợp sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM (4 × 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn hai lần bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 12% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được

nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu sẫm (141mg, 37%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,12 phút, m/z 536 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-triisopropylsilanyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 63d)



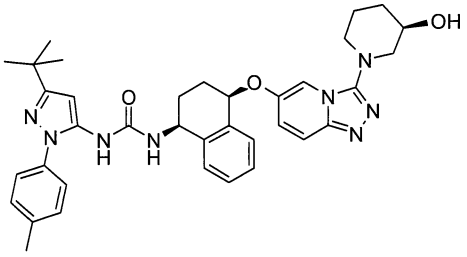
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 63c (140mg, 0,261mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 106mg, 0,261mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (70µL, 0,4mmol) ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu nhạt (124 mg, 60%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,43 phút, m/z 791 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 63)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 63d (123mg, 0,156mmol) và TBAF (1M trong THF, 195µL, 0,195mmol) trong THF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng DCM (4 × 15mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 12% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (82mg, 83%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,27 phút, m/z 635.2 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,38-1,47 (1H, m), 1,62-1,74 (1H, m), 1,79-1,98 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,78-2,86 (1H, m), 2,89-2,98 (1H,

m), 3,20-3,36 (2H, m, trong tín hiệu trong nước), 3,77-3,86 (1H, m), 4,77-4,86 (1H, m), 4,90 (1H, d, J 5,2), 5,53 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,7), 7,16 (1H, dd, J 10,1, 2,1), 7,26-7,41 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 10,0), 7,69 (1H, d, J 1,4), 8,03 (1H, s).

Ví dụ 64

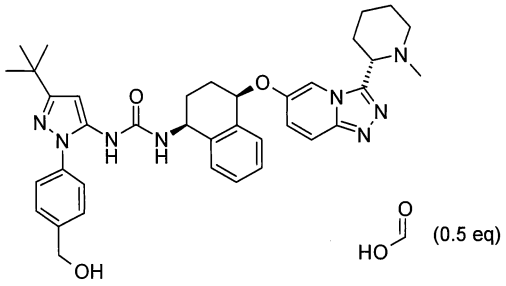


1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ (R)-3-hydroxypiperidin hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 63. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,27 phút, m/z 635.2 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,36-1,47 (1H, m), 1,65-1,76 (1H, m), 1,77-1,98 (4H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,78-2,85 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,20-3,37 (2H, m, trong tín hiệu trong nước), 3,75-3,84 (1H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 4,90 (1H, d, J 5,0), 5,51 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,4), 7,17 (1H, dd, J 10,0, 2,2), 7,26-7,41 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 10,0), 7,69 (1H, d, J 1,4), 8,03 (1H, s).

Ví dụ 65

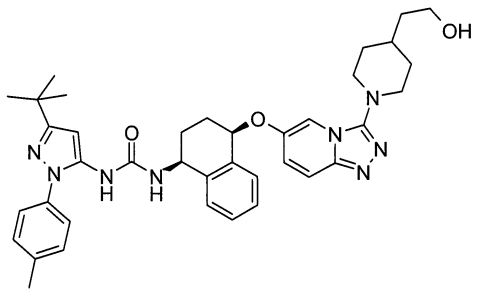
1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure, muối format một phần



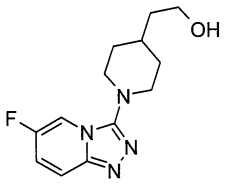
Bổ sung DIPEA (108µL, 0,62mmol) và hợp chất trung gian 33a (130mg, 0,31mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 62c (117mg, 0,31mmol) trong 1,4-dioxan (3,00mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm, sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (80 mg, 39%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,31 phút, m/z 649.3 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,31 (9H, s), 1,49 (1H, m), 1,60-2,05 (7H, m), 2,05 (3H, s), 2,10 (1H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 3,09 (1H, m), 3,87 (1H, dd, J 10,9, 2,4), 4,65 (2H, s), 4,91 (1H, m), 5,33 (1H, t, J 4,0), 6,34 (1H, s), 7,19-7,33 (5H, m), 7,42-7,51 (4H, m), 7,65 (1H, d, J 9,6), 8,26 (0,5H, br s), 8,43 (1H, d, J 1,7).

Ví dụ 66

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxyetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



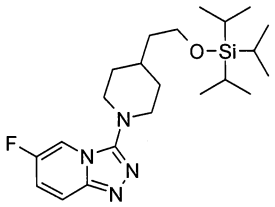
a. [1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperidin-4-yl]-etanol (Hợp chất trung gian 66a)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm có hợp chất trung gian 24b (542mg, 3,17mmol) và 4-

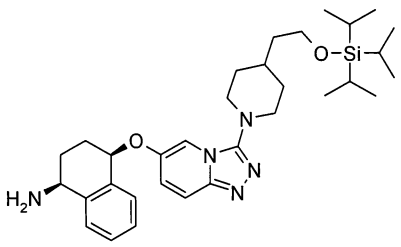
piperidin-etanol (1,54g, 11,9mmol) trong DMA (10mL) trong vi sóng ở 170°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội được đổ vào cột SCX-2 (50g), rửa bằng metanol sau đó rửa giải các thành phần bazơ bằng dung dịch từ 0,4 đến 2M amoniac trong metanol. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (324mg, 41%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,28 phút, m/z 265 [MH^+].

b. 6-Flo-3-(4-triisopropylsilanyloxyetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 66b)



Thêm triisopropylsilyltriflometan sulfonat (319µL, 1,45mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 66a (319mg, 1,21mmol) và Et_3N (252µL, 1,82 mmol) trong DCM (10mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu da cam (465 mg, 92%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,35 phút, m/z 421 [MH^+].

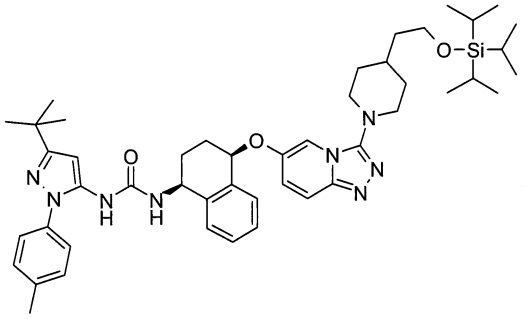
c. (1S,4R)-4-[3-(4-Triisopropylsilanyloxyetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 66c)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 60mg, 1,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (122mg, 0,75mmol) trong DMF (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. Dung dịch chứa hợp chất trung gian

66b (315mg, 0,75mmol) trong DMF (2,5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (5 × 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 14% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu sẫm (180mg, 42%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,35 phút, m/z 564 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-triisopropylsilanyloxyetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 66d)



Khuấy hỗn hợp gồm có hợp chất trung gian 66c (178mg, 0,316mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 128mg, 0,316mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (83µL, 0,474mmol) ở 95°C trong 4 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu (208mg, 81%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,96 phút, m/z 819 [MH^+].

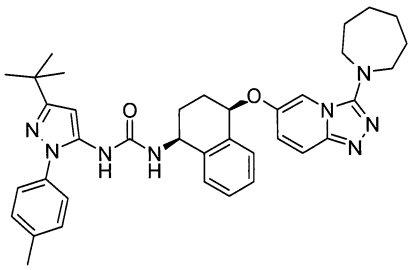
e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxyetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 66)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 66d (207mg, 0,253mmol) và TBAF (1M trong THF, 0,303mL, 0,303mmol) trong THF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2,25 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng DCM (4 × 15mL). Làm khô các

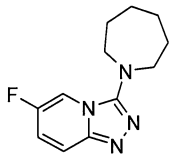
phần chiết hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 15% MeOH trong DCM, để thu được sản phẩm. Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% axit formic) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (114mg, 68%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,29 phút, m/z 663.3 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,38-1,51 (4H, m), 1,57-1,68 (1H, m), 1,72-1,97 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,85-2,95 (2H, m), 3,30-3,52 (4H, m, tín hiệu nước), 4,38 (1H, s), 4,77-4,85 (1H, m), 5,55 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,26-7,40 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 9,9), 7,65 (1H, d, J 1,4), 8,06 (1H, s).

Ví dụ 67

1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ure



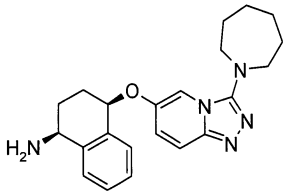
a. 6-Flo-3-azepan-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 67a)



Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 24b (451mg, 2,50mmol) và azapan (990mg, 10,0mmol) trong DMA (10mL) trong vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 175 đến 180°C trong 6 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ dung dịch từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế tiếp bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 12% MeOH trong DCM, thu được sản phẩm không tinh khiết.

Tinh chế tiếp bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 6% MeOH trong EtOAc, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu xanh lục (260mg, 44%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,76 phút, m/z 235 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-(3-Azepan-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 67b)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 68mg, 1,7mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (137mg, 0,84mmol) trong DMF (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 67a (197mg, 0,84mmol) trong DMF (3mL) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,25 giờ. Hỗn hợp sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (5 × 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng đung dịch từ 0 đến 14% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu sẫm (175mg, 55%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,22 phút, m/z 378 [MH^+].

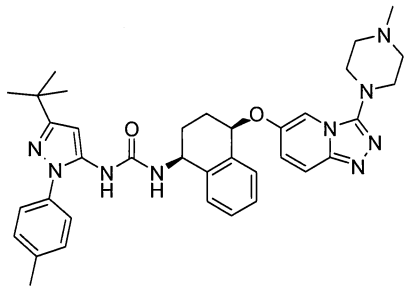
c. 1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ure (Ví dụ 67)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 67b (173mg, 0,458mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 186mg, 0,458mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (122µL, 0,700mmol) ở 95°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 14% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM. Tinh chế tiếp bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh

chế tiếp bằng HPLC (cột XBridge, từ 35 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) để thu được bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (50mg). Tinh chế tiếp nguyên liệu này bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (28mg, 10%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,77 phút, m/z 633.2 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,64-1,71 (4H, m), 1,74-1,97 (6H, m), 1,99-2,18 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,38-3,43 (4H, m, tín hiệu nước), 4,77-4,85 (1H, m), 5,47 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,07-7,14 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 8,06 (1H, s).

Ví dụ 68

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

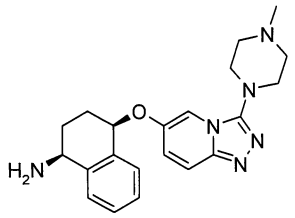


a. 6-Flo-3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 68a)

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 24b (451mg, 2,50mmol) và N-metyl-piperazin (1,11mL, 10,0mmol) trong DMA (10mL) trong vi sóng ở 170°C trong 8 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu da cam (190mg, 32%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,43 phút, m/z 236 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-[3-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-

1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 68b)



Thêm NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 62mg, 1,54mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (125mg, 0,766mmol) trong DMF (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 68a (180mg, 0,766mmol) trong DMF (3mL) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,75 giờ. Hỗn hợp sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nướcvà chiết bằng DCM (5 × 25mL). Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu nhạt (225mg, 78%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 379 [MH^+].

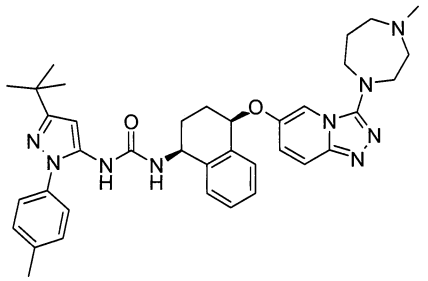
c. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure (Ví dụ 68)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 68b (215mg, 0,560mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 226mg, 0,560mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (146µL, 0,840mmol) ở 65°C trong 18 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch 10% MeOH trong DCM, sau đó dung dịch từ 0 đến 14% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 35 đến 95% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (205mg, 58%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,58 phút, m/z 634,2 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,79-1,98 (2H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,52-2,57 (4H, m), 3,15-3,24 (4H, m), 4,78-4,85

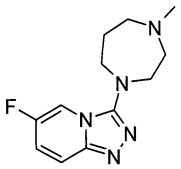
(1H, m), 5,56 (1H, t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,15 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,26-7,40 (8H, m), 7,62 (1H, d, J 9,9), 7,68 (1H, d, J 1,8), 8,04 (1H, s).

Ví dụ 69

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure

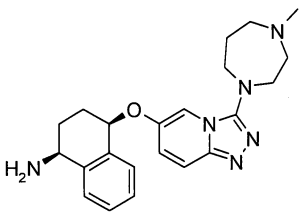


a. 6-Flo-3-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 69a)



Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 24b (451mg, 2,50mmol) và 1-metyl-[1,4]diazepan (1,14g, 10,0mmol) trong DMA (10mL) trong vi sóng ở 175°C trong 6 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (480mg, 77%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 250 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-[3-(4-Metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 69b)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 149mg, 2,24mmol) vào dung

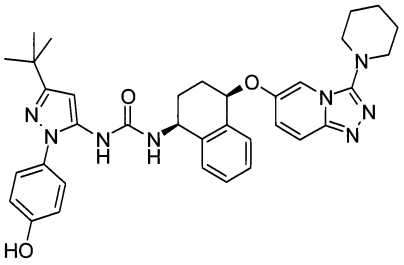
dịch chứa hợp chất trung gian A (183mg, 1,12mmol) trong DMF (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 69a (400mg, 1,12mmol) trong DMF (3mL) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (3 × 20 mL) và DCM-MeOH (4:1, 2 × 25mL). Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 25% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu sẫm (179 mg, 41%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 393 [MH^+].

c. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure (Ví dụ 69)

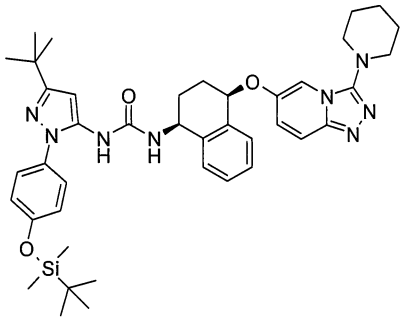
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 69b (170mg, 0,43mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 174mg, 0,43mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và DIPEA (113µL, 0,65mmol) ở 65°C trong 18 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch 10% MeOH trong DCM, sau đó dung dịch từ 0 đến 15% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 35 đến 95% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (186 mg, 67%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,57 phút, m/z 648.2 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,79-1,98 (4H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,44-3,52 (4H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 5,49 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,5), 7,11 (1H, dd, J 9,7, 2,0), 7,26-7,40 (8H, m), 7,58 (1H, d, J 9,7), 7,63 (1H, d, J 1,9), 8,03 (1H, s).

Ví dụ 70

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure



a. 1-{5-tert-Butyl-2-[4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 70a)



Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế từ 5-tert-butyl-2-[4-(tert -butyl-dimetyl-silanyloxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-ylamin (tham khảo: US2006/035922) và hợp chất trung gian 3c bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với quy trình được sư dụng trong việc điều chế hợp chất của ví dụ 30. Chất rắn màu be. LCMS (Phương pháp 3) Thời gian lưu giữ 4,78 phút, m/z 735 [MH^+].

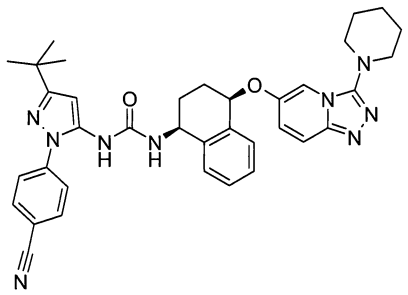
b. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 70)

Khuáy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 70a (124mg, 169µmol) và TBAF (1M trong THF, 0,34mL, 0,34mmol) trong THF (5mL) trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 ×). Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC (từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (18,4mg, 18%). LCMS (Phương pháp 5) Thời gian lưu giữ 4,22 phút, m/z 621 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,25 (9H, s), 1,61

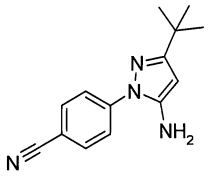
(2H, m), 1,72 (4H, m), 1,79-1,98 (2H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 3,13 (4H, m), 4,81 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,5), 6,29 (1H, s), 6,85 (2H, m), 7,09 (1H, d, J 8,7), 7,14 (1H, dd, J 9,7, 2,0), 7,20-7,39 (6H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 7,95 (1H, s), 9,77 (1H, br s).

Ví dụ 71

1-[5-tert-Butyl-2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

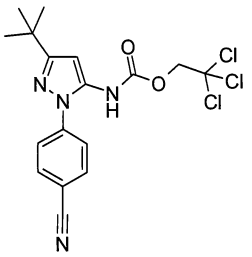


a. 4-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril (Hợp chất trung gian 71a)



Khuấy huyền phù màu kem chứa 4-xyanophenylhydrazin hydroclorua (1,70g, 10,0mmol) và 4,4-dimetyl-3-oxopentannitril (1,31g, 10,5mmol) trong EtOH (25mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 64 giờ và một lần nữa ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Để nguội dung dịch đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc trong chân không, và phân bố giữa nước (50mL) và EtOAc (75mL). Rửa các phần hữu cơ bằng nước muối (50mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu da cam (2,28g, 95%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,45 phút, m/z 241 [MH^+].

b. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Hợp chất trung gian 71b)



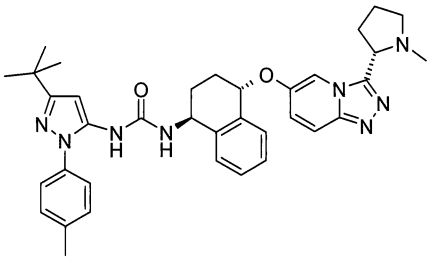
Thêm nhỏ giọt 2,2,2-tricloetyl cloroformat (1,57mL, 11,4mmol) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 71a (2,28g, 9,49mmol) trong EtOAc (25mL) và nước NaOH (1M, 23,7mL, 23,7mmol) trong 2 phút. Chất kết tủa hình thành được hoà tan lại sau 15 phút, sau đó khuấy dung dịch màu da cam ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Thêm 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,391mL, 2,85mmol) vào và hỗn hợp màu da cam được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (25mL). Rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (25mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu cam-đỏ. Tái kết tinh từ xyclohexan thu được chất rắn màu trắng ngà (3,12g, 79%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,46 phút, m/z 415, 417 [MH^+].

c. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 71)

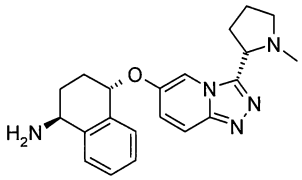
Khuấy dung dịch màu nâu chứa hợp chất trung gian 71b (114mg, 0,275mmol), hợp chất trung gian 3c (91,0mg, 0,250mmol) và DIPEA (0,054mL, 0,313mmol) trong dioxan (3mL) ở 60°C trong 16 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, phần cặn được tạo huyền phù trong nước (4 mL) và chiết bằng DCM (2 × 4mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không. FCC, bằng cách sử dụng 3% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được chất rắn màu vàng nhạt (99,5mg, 63%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,63 phút, m/z 630 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,29 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 1,70-1,76 (4H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 4,79 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,38 (1H, s), 7,12 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,25 (1H, d, J 7,7), 7,27-7,37 (2H, m), 7,39 (1H, d, J 7,6), 7,60-7,63 (2H, m), 7,78 (2H, d, J 8,6), 7,98 (2H, d, J 8,6), 8,30 (1H, s).

Ví dụ 72

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



a. (1S,4S)-4-[3-((S)-1-Metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin. (Hợp chất trung gian 72a)



Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 333mg, 5,00mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B (179mg, 1,10mmol) trong DMF khan (2,5mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Sau đó, bổ sung thêm hợp chất trung gian 5b (220mg, 1,00mmol) trong DMF (2,5mL) vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội, pha loãng hỗn hợp màu nâu sẫm thu được bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng từ dung dịch 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu nhạt sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (224mg, 61%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 1,34 phút, m/z 364 [MH^+].

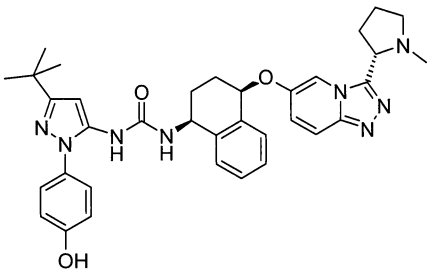
b. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 72)

Gia nhiệt dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 72a (219mg, 0,60mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit 5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-

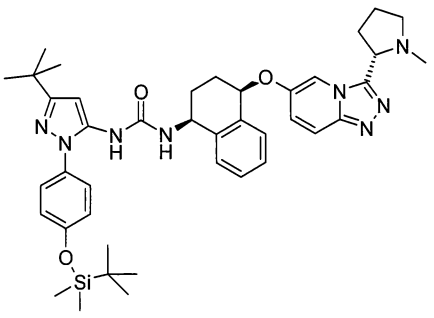
carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 269mg, 0,66mmol) và DIPEA (317µL, 1,14mmol) trong THF (6mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế tiếp phần cặn này bằng HPLC (cột ChiralPak IC, 50% IPA trong heptan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (225mg, 60%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,65 phút, m/z 619 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26 (9H, s), 1,74 (1H, m), 1,93-1,99 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,13-2,20 (4H, m), 2,32 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,14 (1H, td, J 8,1, 2,5), 3,95 (1H, t, J 8,1), 4,90 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 4,0), 6,32 (1H, s), 7,00 (1H, d, J 8,2), 7,33-7,45 (9H, m), 7,74 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 7,98 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 2,1).

Ví dụ 73

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



a. 1-{5-tert-Butyl-2-[4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 73a)



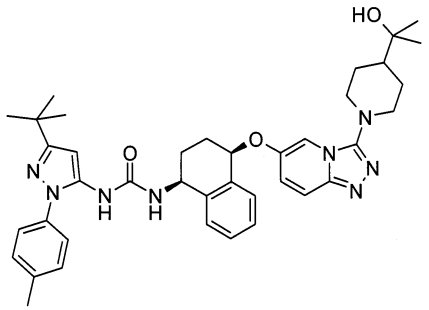
Hợp chất được nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 5-tert-butyl-2-[4-(tert -butyl-dimetyl-silanyloxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-ylamin (xem: US2006/035922) và hợp chất trung gian 5c bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất của ví dụ 30. Bột màu vàng. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,59 phút, m/z 735 [MH^+].

b. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 73)

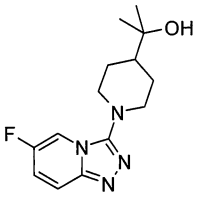
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 73a (160mg, 0,21mmol) và TBAF (1M trong THF, 0,26mL, 0,26mmol) trong THF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (3 × 20mL). Làm khan các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (107mg, 79%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,24 phút, m/z 621 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26 (9H, s), 1,81-2,25 (11H, m), 2,34-2,36 (1H, m), 3,12-3,14 (1H, m), 3,99 (1H, t, J 8,2), 4,81-4,84 (1H, m), 5,39 (1H, t, J 4,3), 6,29 (1H, s), 6,85-6,88 (2H, m), 7,09 (1H, d, J 8,6), 7,28-7,39 (7H, m), 7,75 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 7,92 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 2,1), 9,72 (1H, s).

Ví dụ 74

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-piperidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure

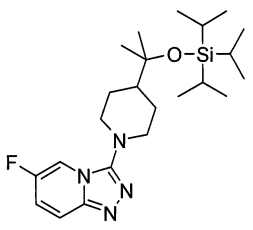


a. 2-[1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperidin-4-yl]-propan-2-ol (Hợp chất trung gian 74a)



Chiếu bức xạ cho dung dịch màu nâu chứa hợp chất trung gian 24b (666mg, 3,88mmol) và 2-piperidinyl propan-2-ol (TCI, 1,39g, 9,71mmol) trong DMA (10mL) đến 175°C trong 3 giờ trong vi sóng. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (10 mL) và nước muối (10mL), sau đó chiết bằng DCM (2 × 20mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu (1,3g). FCC, bằng cách sử dụng dung dịch 5% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (484mg, 45%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,42 phút, m/z 279 [MH^+].

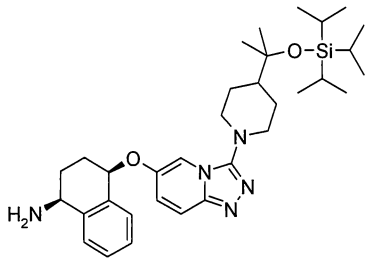
b. 6-Flo-3-[4-(1-metyl-1-triisopropylsilanyloxy-etyl)-piperidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 74b)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 74a (480mg, 1,72mmol), triisopropylsilyl triflometan-sulfonat (0,579mL, 2,16mmol) và Et_3N (0,361mL, 2,59mmol) trong DCM khan (5mL) trong môi trường khí N_2 ở nhiệt độ hồi lưu trong 2

giờ. Để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, sau đó thêm Et_3N (0,361mL, 2,59mmol) và triisopropylsilyl triflometansulfonat (0,579mL, 2,16mmol) vào và dung dịch màu da cam được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Thêm nước (5mL) vào dung dịch đã nguội và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (5mL), sau đó phần hữu cơ gom lại được chuyển qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu da cam. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 1 đến 3% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (592mg, 79%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,66 phút, m/z 435 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-{3-[4-(1-Metyl-1-triisopropylsilanyloxy-etyl)-piperidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 74c)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 45,0mg, 1,13mmol) (Thận trọng: khí thoát ra) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (129mg, 0,788mmol) trong DMF khan (2mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon và dung dịch màu nâu đục thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 74b (326 mg, 0,750mmol) trong DMF khan (2mL) vào và dung dịch màu nâu sẫm thu được được khuấy ở 60°C trong 2,5 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2mL) và AcOH (0,100mL), đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH (100mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (75 mL); cô đặc trong chân không thu được dầu màu nâu sẫm dạng nhớt. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 1 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu dạng nhớt (131mg, 30%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,53 phút, m/z 578 [MH^+].

d. 1-(5-terrt -Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-hydroxy-1-

metyl-etyl)-piperidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure (Ví dụ 74)

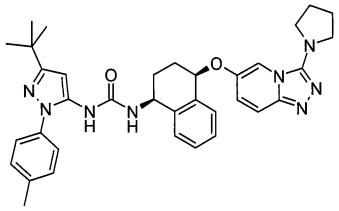
Khuấy dung dịch màu nâu chứa 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 89,6mg, 0,221mmol), hợp chất trung gian 74c (128mg, 0,221mmol) và DIPEA (0,048mL, 0,277mmol) trong dioxan (3mL) ở 60°C trong 16 giờ và ở 80°C trong 6 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (4 mL) và chiết bằng DCM (2 × 4 mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu dạng nhớt. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 1 đến 4% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM) thu được 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-metyl-1-triisopropylsilanyloxy-etyl)-piperidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure dưới dạng chất rắn màu vàng (125 mg).

Chất rắn được hoà tan trong THF (3mL), được xử lý bằng TBAF (1M trong THF, 0,161mL, 0,161mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Để nguội dung dịch đến khoảng 40°C, sau đó thêm TBAF (1M trong THF, 0,161mL, 0,161mmol) vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc-MeOH (19:1, 2 × 10mL). Rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được phần cặn màu xanh sẫm. FCC, bằng cách sử dụng từ 2 đến 7% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (60,6mg, 41%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,42 phút, m/z 677 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,09 (6H, s), 1,27 (9H, s), 1,37-1,44 (1H, m), 1,49-1,61 (2H, m), 1,80 (2H, d, J 12,6), 1,83-1,96 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,81-2,90 (2H, m), 3,49 (2H, t, J 11,2), 4,16 (1H, s), 4,81 (1H, td, J 8,5, 5,5), 5,56 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,14 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,40 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 9,9), 7,66 (1H, d, J 2,0), 8,04 (1H, s).

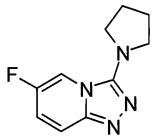
Ví dụ 75

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-pyrolidin-1-yl-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

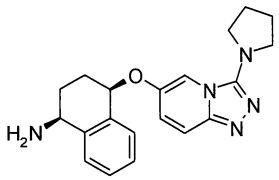


a. 6-Flo-3-pyrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 75a)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 24b (515mg, 3,00mmol), pyrolidin (0,85g, 12,0mmol) và DMA (10mL) đến 175°C trong 4 giờ bằng cách sử dụng sự chiếu chiếu xạ vi sóng. Sau khi để nguội, loại bỏ dung môi trong chân không và phần cặn thu được được tinh chế bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 15% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (285mg, 26%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 1,95 phút, m/z 207 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-(3-Pyrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 75b)



Bổ sung thêm hợp chất trung gian A (222mg, 1,36mmol) vào hỗn hợp gồm NaH (60% trong dầu khoáng, 163mg, 4,08mmol) trong DMF (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Sau đó, bổ sung thêm hợp chất trung gian 75a (280mg, 1,36mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội, dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hoà. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà và nước muối và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 15% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM,

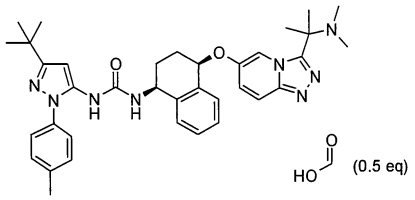
để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (65,0mg, 14%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 1,89 phút, m/z 350 [MH^+].

c. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-pyrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 75)

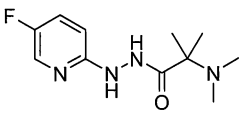
Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 75b (62,0mg, 0,18mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 78,9mg, 0,195mmol), DIPEA (46,3µL, 0,27mmol) và 1,4-dioxan (2,5mL) đến 60°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội, làm bay hơi dung môi hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC (từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (22mg, 20%). LCMS (Phương pháp 5) Thời gian lưu giữ 4,30 phút, m/z 605 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,79-2,15 (8H, m), 2,36 (3H, s), 3,49 (4H, m), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J 4,5), 6,30 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J 10,1, 2,2), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,25-7,40 (8H, m), 7,51 (1H, m), 7,83 (1H, m), 8,07 (1H, s).

Ví dụ 76

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(1-dimetylamino-1-metyl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure, muối format một phần

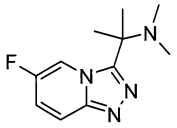


a. *N'*-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit 2-dimetylamino-2-metyl-propionic (Hợp chất trung gian 76a)



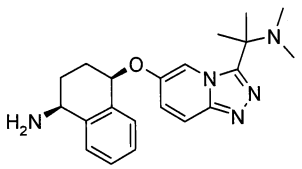
Bổ sung axit 2-dimetylamino-2-metyl-propionic (206mg, 1,57mmol), EDC (332mg, 1,73mmol) và HOBt.H_2O (21,0mg, 0,16mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (200mg, 1,57mmol) trong DMF (10,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (195 mg, 51%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (6H, s), 2,28 (6H, s), 6,44 (1H, br s), 6,62 (1H, dd, J 9,1, 3,6), 7,27 (1H, ddd, J 9,1, 8,0, 3,1), 8,03 (1H, d, J 2,9), 9,04 (1H, br s).

b. [1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)-1-metyl-etyl]-dimetyl-amin (Hợp chất trung gian 76b)



Bổ sung hexacloetan (385mg, 1,62mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 76a (195mg, 0,81mmol), Ph_3P (426mg, 1,62mmol) và Et_3N (452μL, 3,25mmol) trong THF (9,00mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hoà tan phần cặn trong MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH và rửa giải bằng 2M NH_3 trong MeOH. Nếu phản ứng cho thấy sự chuyển hoá đạt 50% thì cho phản ứng tiếp dưới các điều kiện phản ứng qua đêm ở 50°C. Xử lý kết thúc và các quy trình tinh chế được lặp lại để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (153mg, 85%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,60 (6H, s), 2,20 (6H, s), 7,16 (1H, ddd, J 9,9, 7,4, 2,4), 7,71 (1H, ddd, J 9,9, 5,0, 0,8), 8,89 (1H, ddd, J 4,4, 2,4, 0,8).

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-(1-Dimetylamino-1-metyl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 76c)



Bổ sung thêm hợp chất trung gian A (114mg, 0,70mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 112mg, 2,80mmol) trong DMF (2,50mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Bổ sung thêm hợp chất trung gian 76b (153mg, 0,70mmol) trong DMF (2,50mL) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol, trước khi được pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 2 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (120 mg, 47%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,31, m/z 366 [MH^+].

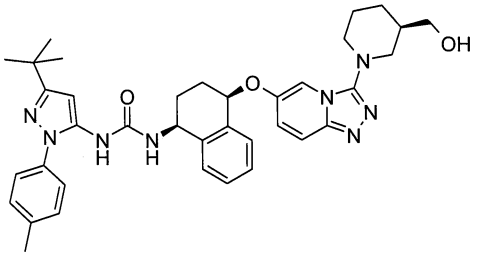
d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(1-dimetylamino-1-metyl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure, muối format một phần (Ví dụ 76)

Bổ sung DIPEA (117µL, 0,66mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 133mg, 0,33mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 76c (120mg, 0,33mmol) trong 1,4-dioxan (3,00mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 8% MeOH trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 25 đến 60% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (21mg, 10%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,86 phút, m/z 621.1 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,55 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,88-2,04 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,17 (6H, s), 2,26 (1H, m), 2,38 (3H, s), 4,90 (1H, dd, J 5,7, 8,7), 5,30 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,60-7,64 (1H, d, J 9,9), 8,51 (0,5H, br s), 8,66 (1H, d, J

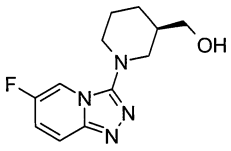
1,9).

Ví dụ 77

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

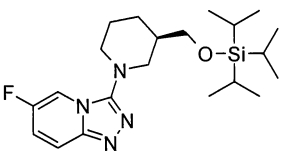


a. [(R)-1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperidin-3-yl]-metanol (Hợp chất trung gian 77a)



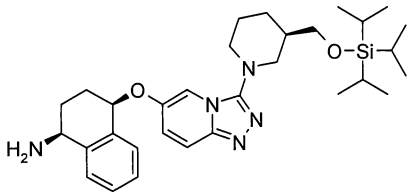
Chiếu vi sóng cho dung dịch màu nâu chứa hợp chất trung gian 24b (565mg, 3,29mmol) và R-3-hydroxymetyl piperidin (Chess GmbH, 948mg, 8,23mmol) trong DMA (10mL) ở 175°C trong 3 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (10mL) và nước muối (10mL) và sau đó chiết bằng DCM (2 × 20 mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 4 đến 5% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhớt (237mg, 29%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,11 phút, m/z 251 [MH^+].

b. 6-Flo-3-((R)-3-triisopropylsilanyloxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 77b)



Bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (0,313mL, 1,16mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 77a (233mg, 0,931mmol) và Et_3N (0,195mL, 1,40mmol) trong DCM khan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2, và dung dịch màu vàng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm nước (5mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (5mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được chuyển qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu vàng. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 1 đến 5% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (333mg, 88%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,23 phút, m/z 407 [MH^+].

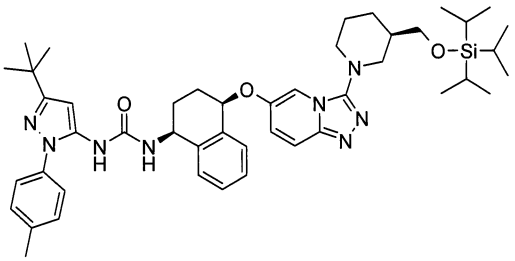
c. (1S,4R)-4-[3-((R)-3-Triisopropylsilanyloxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 77c)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 49,0mg, 1,23mmol) (Thận trọng: khí thoát ra) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (140mg, 0,860mmol) trong DMF khan (2mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon và khuấy huyền phù màu nâu thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 77b (333mg, 0,819mmol) trong DMF khan (2mL) vào và dung dịch màu nâu sẫm thu được được khuấy ở 60°C trong môi trường argon trong 2,5 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2mL) và AcOH (0,100mL), sau đó cho vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH (100ml). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (75mL); cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu sẫm dạng nhớt. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 2 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu dạng nhớt màu vàng-nâu (257mg, 57%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,27 phút, m/z 550 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-

triisopropylsilanyloxy-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 77d)



Khuấy dung dịch màu nâu-cam- chứa 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 103mg, 0,255mmol), hợp chất trung gian 77c (140mg, 0,255mmol) và DIPEA (0,055mL, trong dioxan (3mL) ở 60°C trong 16 giờ và sau đó ở 80°C trong 2 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (4mL) và chiết bằng DCM (2 × 4mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không đến khoảng 0,5mL thể tích. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 2 đến 3% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (136mg, 66%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,65 phút, m/z 805 [MH^+].

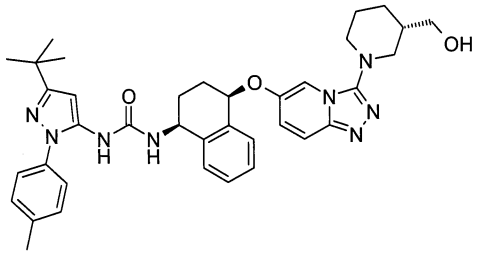
e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 77)

Khuấy dung dịch màu nâu chứa hợp chất trung gian 77d (135mg, 0,168mmol) và TBAF (1M trong THF, 0,184mL, 0,184mmol) trong THF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không, tạo huyền phù trong nước (10mL) và chiết bằng EtOAc-MeOH (19:1, 2 × 10mL). Rửa các phần hữu cơ gom lại bằng nước muối (10mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 5 đến 9% MeOH trong DCM, thu được chất rắn màu nâu nhạt. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 25 đến 75% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (63,9mg, 59%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,33 phút, m/z 649 [MH^+]. ^1H NMR (400

MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9 H, s), 1,29-1,35 (1H, m), 1,71-1,77 (3H, m), 1,82-1,96 (3H, m), 2,01-2,17 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,02-3,07 (2H, m), 3,20 (1H, dd, J 11,9, 3,3), 3,25-3,28 (1H, m), 3,42 (1H, dt, J 10,5, 5,0), 3,52-3,58 (1H, m), 4,69 (1H, t, J 5,1), 4,81 (1H, td, J 8,6, 5,4), 5,48 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,3), 7,12 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,39 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,9), 7,80 (1H, d, J 2,1), 8,04 (1H, s).

Ví dụ 78

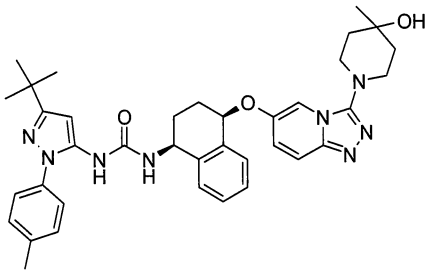
1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



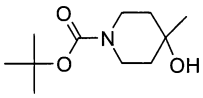
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ (S)-3-hydroxymetyl piperidin (Chess GmbH) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 77. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,33 phút, m/z 649 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,27 (1H, m), 1,69-1,79 (3H, m), 1,82-1,96 (3H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,96 (1H, dd, J 11,9, 8,2), 3,02-3,08 (1H, m), 3,24 (1H, dd, J 11,9, 3,3), 3,29 (1H, m), 3,43 (1H, dt, J 10,6, 5,1), 3,47-3,54 (1H, m), 4,65 (1H, t, J 5,2), 4,81 (1H, td, J 8,5, 5,4), 5,50 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,13 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,40 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,9), 7,78 (1H, s), 8,05 (1H, s).

Ví dụ 79

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxy-4-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

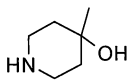


a. tert-Butyl este của axit 4-hydroxy-4-metyl-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 79a)



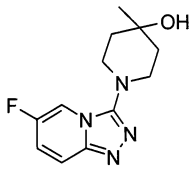
Bổ sung metylmagie bromua (3,0 M trong Et_2O, 22,3mL, 67,0mmol) vào dung dịch chứa 1-Boc-4-piperidon (10,0g, 50,0mmol) trong dietyl ete (100mL) ở 0°C duy trì nhiệt độ dưới +10°C. Để cho hỗn hợp phản ứng ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch nước NH_4Cl bão hoà, sau đó chiết hỗn hợp bằng dietyl ete (2 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (6,76 g, 62%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,26 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,48-1,62 (4H, m), 3,15-3,32 (2H, m), 3,70 (2H, d, J 12,5).

b. 4-Metyl-piperidin-4-ol (Hợp chất trung gian 79b)



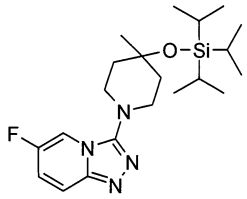
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 79a (5,50g, 25,6mmol) trong TFA (20mL) và DCM (40mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (2 × 70 g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (3,19g, 99%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,24 (3H, s), 1,51-1,61 (4H, m), 2,75-2,87 (2H, m), 2,89-3,02 (2H, m).

c. 1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-4-metyl-piperidin-4-ol (Hợp chất trung gian 79c)



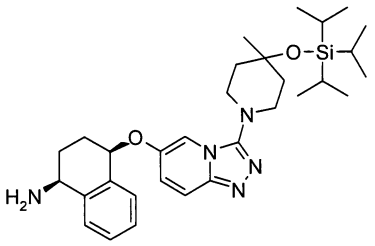
Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 24b (400mg, 2,32mmol) và hợp chất trung gian 79b (1,33g, 11,6mmol) trong NMP (5mL) trong vi sóng ở 170°C trong 3 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (25g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (190 mg, 32%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,01 phút, m/z 251 [MH^+].

d. 6-Flo-3-(4-metyl-4-triisopropylsilanyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 79d)



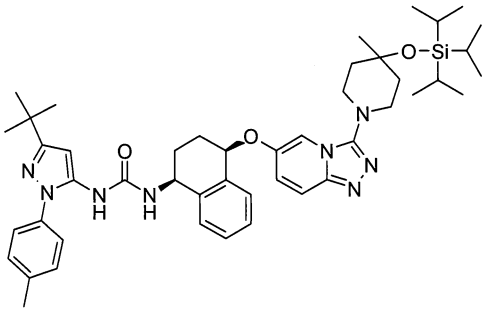
Bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (550mg, 1,81mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 79c (150mg, 0,60mmol) và Et_3N (242mg, 2,40mmol) trong DCM (5mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (30mL), rửa bằng nước (2 ×), nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (235mg, 96%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,00-1,20 (21H, m), 1,40 (3H, s), 1,76-1,93 (4H, m), 3,18-3,29 (2H, m), 3,44-3,58 (2H, m), 7,03-7,12 (1H, m), 7,58-7,69 (2H, m).

e. (1S,4R)-4-[3-(4-Metyl-4-triisopropylsilanyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 79e)



Bổ sung NaH (60% trong dầu, 68mg, 1,70mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (111mg, 0,680mmol) trong DMF (2mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi bổ sung hợp chất trung gian 79d (230mg, 0,566mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng EtOAc (100mL), rửa bằng nước (2 ×), nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (160mg, 51%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,06 phút, m/z 550 [MH^+].

f. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-4-triisopropylsilanyloxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 79f)



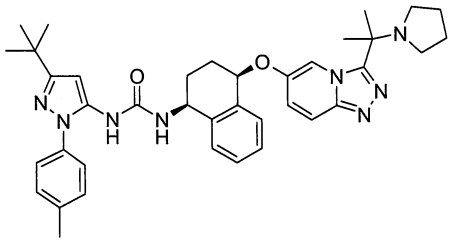
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 79e (160mg, 0,291mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 176mg, 0,437mmol) và DIPEA (150mg, 1,16mmol) trong DMF (4mL) ở 50°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng nước (2 ×), nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (210 mg, 93%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 5,32 phút, m/z 805 [MH^+].

g. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxy-4-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 79)

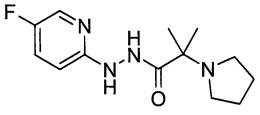
Bổ sung TBAF (1M trong THF, 390µL, 0,390mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 79f (210mg, 0,260mmol) trong THF (4mL) ở -30°C và để hỗn hợp ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, và sau đó tái kết tinh từ EtOAc sôi (khoảng 40mL) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (67mg, 40%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,31 phút, m/z 649,1 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1,30 (3H, s), 1,33 (9H, s), 1,71-1,77 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 1,95-2,17 (3H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,41 (3H, s), 3,20-3,28 (2H, m), 3,36-3,45 (2H, m), 4,72-4,92 (1H, m), 5,47 (1H, t, J 4,4), 6,36 (1H, s), 6,88 (1H, d, J 9,3), 7,21-7,40 (8H, m), 7,58 (1H, d, J 9,7), 7,62 (1H, d, J 1,7).

Ví dụ 80

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(1-metyl-1-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



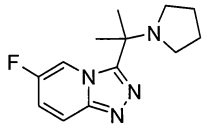
a. *N'*-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit 2-metyl-2-pyrolidin-1-yl-propionic (Hợp chất trung gian 80a)



Bổ sung axit 2-metyl-2-pyrolidin-1-yl-propionic (246mg, 1,57mmol), EDC (332mg, 1,73mmol) và $HOBt.H_2O$ (21,0mg, 0,16mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-

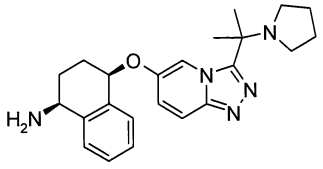
pyridin-2-yl)-hydrazin (200mg, 1,57mmol) trong DMF (10,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (260 mg, 62%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,30 (6H, s), 1,76-1,84 (4H, m), 2,64-2,72 (4H, m), 6,46 (1H, br s), 6,62 (1H, dd, J 9,0, 3,6), 7,28 (1H, ddd, J 9,0, 8,0, 2,9), 8,03 (1H, d, J 2,9), 9,06 (1H, br s).

b. 6-Flo-3-(1-metyl-1-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 80b)



Bổ sung hexacloetan (462mg, 1,95mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 80a (260mg, 0,98mmol), Ph_3P (511mg, 1,95mmol) và Et_3N (544µL, 3,91mmol) trong THF (10,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hấp thu phần cặn trong MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH và rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Nếu phản ứng cho thấy sự chuyển hoá đạt 50% thì cho phản ứng tiếp tục dưới các điều kiện phản ứng qua đêm ở 50°C. Xử lý kết thúc phản ứng và lặp lại các quy trình tinh chế để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (209mg, 86%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,64 (6H, s), 1,74-1,82 (4H, m), 2,52-2,57 (4H, m), 7,16 (1H, ddd, J 9,8, 7,4, 2,3), 7,69 (1H, m), 8,93 (1H, ddd, J 4,5, 2,3, 0,7).

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-(1-Metyl-1-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 80c)



Bổ sung hợp chất trung gian A (137mg, 0,84mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 135mg, 3,37mmol) trong DMF (4,50mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Bổ sung thêm hợp chất trung gian 80b (209mg, 0,84mmol) trong DMF (1,50mL) vào và phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol, trước khi được pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (180 mg, 55%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,31, m/z 392,2 [MH^+].

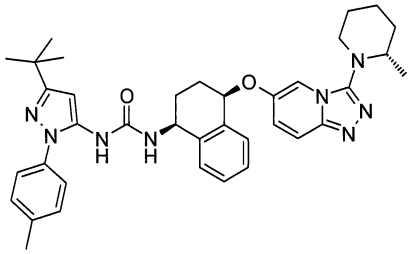
d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(1-metyl-1-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 80)

Thêm DIPEA (160µL, 0,92mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 185mg, 0,46mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 80c (180mg, 0,46mmol) trong 1,4-dioxan (5,00mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 8% MeOH trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (58 mg, 20%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,84 phút, m/z 647,2 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,60 (6H, s), 1,70-1,76 (4H, m), 1,86-2,06 (2H, m), 2,11 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,45-2,52 (2H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 4,89 (1H, dd, J 5,6, 8,9), 5,29 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,62 (1H, d, J 9,9), 8,77 (1H, d, J 2,0).

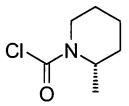
Ví dụ 81

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-

yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

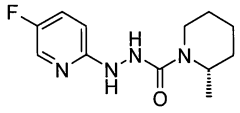


a. (S)-2-Metyl-piperidin-1-carbonyl clorua (Hợp chất trung gian 81a)



Bổ sung một cách thận trọng (S)-2-metyl piperidin (Aldrich, 0,603mL, 5,00mmol) vào dung dịch màu vàng nhạt chứa triphosgen (742mg, 2,50mmol) và pyridin (0,404mL, 5,00mmol) trong DCM khan (10mL) ở 10°C trong môi trường N_2 trong 2 phút. Khuấy dung dịch màu da cam sặc sỡ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó lần lượt thêm pyridin (0,404mL, 5,00mmol) và triphosgen (742mg, 2,50mmol) (Thận trọng: toả nhiệt khi thêm triphosgen) và dung dịch màu da cam được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm dung dịch nước HCl (1M, 10mL) và hỗn hợp được khuấy mạnh cho đến khi không còn khí thoát ra (30 phút). Chiết lớp nước bằng DCM (10mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được chuyển qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu đỏ sẫm (745mg, 92%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (3H, d, J 7,0), 1,42-1,77 (6H, m), 3,07 (1H, br s), 4,17 (1H, dd, J 13,8, 4,0), 4,62 (1H, quin biểu kiến, J 6,3).

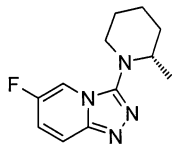
b. N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (S)-2-metyl-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 81b)



Bổ sung thêm hợp chất trung gian 81a (740mg, 4,58mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (582mg, 4,58mmol) và DIPEA (0,997mL, 5,72mmol) trong DCM khan (20mL) và dung dịch màu đỏ thu được được khuấy ở nhiệt độ trong

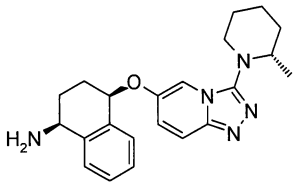
phòng trong 66 giờ và ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Thêm nước (20mL) vào dung dịch nguội và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (20mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được đổ qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu nâu nhạt. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 5% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (657mg, 57%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (3H, d, J 6,9), 1,40-1,77 (6H, m), 2,96 (1H, td, J 13,0, 2,9), 3,85 (1H, ddd, J 13,3, 4,5, 2,2), 4,31 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,59 (1H, br s), 6,75 (1H, ddd, J 9,0, 3,6, 0,7), 7,27 (1H, ddd, J 9,1, 8,1, 3,1), 8,02 (1H, d, J 2,9).

c. 6-Flo-3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 81c)



Thêm hexacloetan (1,23g, 5,21mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 81b (657mg, 2,60mmol), Ph_3P (1,37g, 5,21mmol) và Et_3N (1,45mL, 10,4mmol) trong THF (20mL) ở 0°C và khuấy huyền phù màu vàng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và ở nhiệt độ hồi lưu trong 19 giờ. Lọc dung dịch sau khi dung dịch đã được để nguội và cô đặc trong chân không. Hoà tan lại dầu màu nâu trong MeOH (3mL) và đổ vào cột SCX-2 (20g), rửa bằng MeOH (100mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (75 mL); cô đặc trong chân không thu được dầu màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 1 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (542mg, 89%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,00 phút, m/z 235 [MH^+].

d. (1S,4R)-4-[3-((S)-2-Metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 81d)



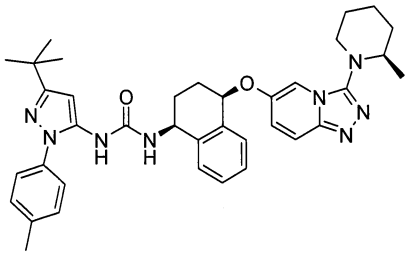
Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 183mg, 4,58mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (374mg, 2,29mmol) trong DMF khan (3mL) trong môi trường N_2 và khuấy dung dịch màu nâu đục thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút (CARE: khí thoát ra). Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 81c (537mg, 2,29mmol) trong DMF khan (7mL) vào và khuấy dung dịch màu nâu sẫm ở 60°C trong môi trường N_2 trong 90 phút. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (3 mL) và AcOH (0,10mL) và sau đó đổ vào cột SCX-2 (20 g), rửa bằng MeOH (50 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (50 mL); cô đặc trong chân không thu được dầu màu nâu sẫm. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 2 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu nhạt (505mg, 58%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,29 phút, m/z 378 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 81)

Khuấy dung dịch màu nâu-cam chứa 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 106mg, 0,263mmol), hợp chất trung gian 81d (94,4mg, 0,250mmol) và DIPEA (0,054mL, 0,313mmol) trong dioxan khô (3mL) ở 70°C trong 16 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (5mL) và chiết bằng DCM (2 × 5 mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch 2-6% MeOH trong DCM, thu được chất rắn màu vàng nhạt (123 mg). Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 40 đến 90% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (72,4mg, 46%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 5,04 phút, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,3), 1,27 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,90 (1H, ddd, J 12,1, 9,0, 3,9), 3,16 (1H, dt, J 12,1, 4,3), 3,29 (1H, m), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,5), 5,51 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,25-7,38 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 7,69 (1H, d, J 2,1), 8,04

(1H, s).

Ví dụ 82

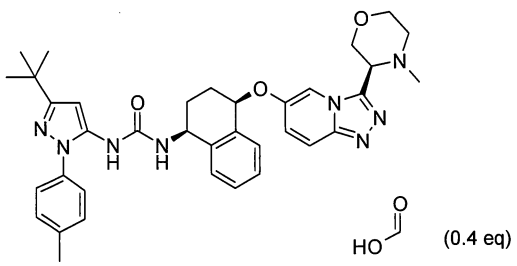


1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

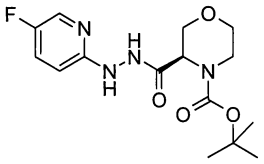
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ (R)-2-metyl piperidin (ABCR) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 81. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 5,03 phút, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,88 (3H, d, J 6,3), 1,27 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 1,76-1,98 (4H, m), 2,01-2,14 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,94 (1H, ddd, J 12,2, 8,1, 4,8), 3,17 (1H, dt, J 12,1, 4,3), 3,26-3,30 (1H, m), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,4), 5,54 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,18 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,26-7,38 (8H, m), 7,64 (1H, d, J 9,9), 7,70 (1H, d, J 2,1), 8,04 (1H, s).

Ví dụ 83

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-4-metyl-morpholin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure, muối format một phần

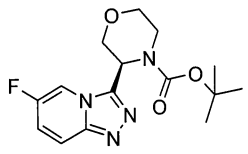


a. tert-Butyl este của axit (*R*)-3-[*N'*-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazinocarbonyl]-morpholin-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 83a)



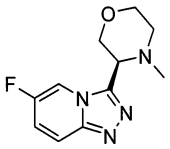
Bổ sung 4-tert-butyl este của axit (*R*)-morpholin-3,4-dicarboxylic (260mg, 1,13mmol), EDC (238mg, 1,24mmol) và HOBt.H_2O (15,0mg, 0,11mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (143mg, 1,13mmol) trong DCM (10,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (375mg, 98%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,69, m/z 341,2 [MH^+].

b. tert-Butyl este của axit (*S*)-3-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)-morpholin-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 83b)



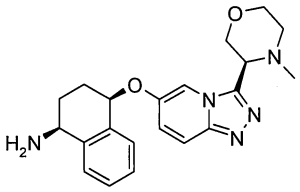
Thêm hexacloetan (523mg, 2,20mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 83a (375mg, 1,10mmol), Ph_3P (578mg, 2,20mmol) và Et_3N (614µL, 4,41mmol) trong THF (11,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hấp thu phần cặn trong MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH và rửa giải bằng 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (297mg, 84%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,73, m/z 323,2 [MH^+].

c. 6-Flo-3-((*S*)-4-metyl-morpholin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 83c)



Bổ sung TFA (400µL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 83b (297mg, 0,92mmol) trong DCM (8,0mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm tiếp TFA (600µL) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ sau đó phân bố giữa DCM và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà. Sau đó, chiết lớp nước bằng DCM (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hấp thu phần cặn trong DCM (4,0 ml) và thêm MeOH (3 giọt) vào. Thêm dung dịch formaldehyt (37% trọng lượng trong nước, 162µL, 2,00mmol) vào tiếp theo thêm natri triaxetoxybohydrua (372mg, 2,40mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm sau đó nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH và rửa giải bằng 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (75,0 mg, 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 2,09 (3H, s), 2,49 (1H, td, J 11,4, 3,8), 2,98 (1H, dt, J 11,9, 2,0), 3,79-3,90 (3H, m), 3,94 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J 10,1, 4,0), 7,50 (1H, ddd, J 10,0, 7,7, 2,2), 7,81 (1H, ddd, J 10,1, 4,9, 0,8), 8,98 (1H, ddd, J 4,0, 2,3, 0,8).

d. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-4-Metyl-morpholin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 83d)



Bổ sung hợp chất trung gian A (51,0mg, 0,32mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 51,0mg, 1,27mmol) trong DMF (1,50mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Bổ sung thêm hợp chất trung gian 83c (75,0mg, 0,32mmol) trong DMF (1,50mL) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol, trước khi được pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong

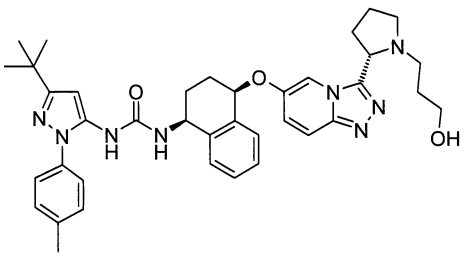
chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (31 mg, 26%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,32, m/z 380,0 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-4-metyl-morpholin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure, muối format một phần (Ví dụ 83)

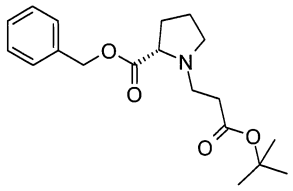
Bổ sung DIPEA (28,0µL, 0,16mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 33,0mg, 0,082mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 83d (31,0mg, 0,082mmol) trong 1,4-dioxan (2,00mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (10mg, 19%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,90 phút, m/z 635.2 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,86-2,06 (3H, m), 2,11 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,25 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,46 (1H, td, J 11,7, 3,5), 2,92 (1H, dt, J 11,8, 1,7), 3,73-3,91 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J 9,9, 4,0), 4,90 (1H, dd, J 8,6, 5,6), 5,39 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,21-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 9,9), 8,24 (0,4H, br s), 8,55 (1H, d, J 1,4).

Ví dụ 84

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1*S*,4*R*)-4-{3-[(*S*)-1-(3-hydroxy-propyl)-pyrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure

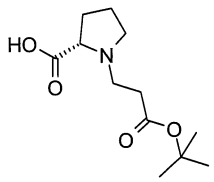


a. Benzyl este của axit (*S*)-1-(2-tert-butoxycarbonyl-etyl)-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 84a)



Bổ sung tert-butyl acrylat (5,00mL) vào dung dịch chứa muối L-prolin benzyl este hydroclorua (1,10g, 4,54mmol) và Et_3N (632µL, 4,54mmol) trong tert-butanol (5,00mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C trong 3 giờ sau đó làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 50% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,20g, 79%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,43 (9H, s), 1,72-2,00 (3H, m), 2,08 (1H, m), 2,39-2,48 (3H, m), 2,72 (1H, ddd, J 12,2, 8,4, 6,7), 3,00 (1H, dt, J 12,3, 7,8), 3,13 (1H, m), 3,28 (1H, dd, J 8,6, 5,4), 5,13 (1H, d, J 12,3), 5,18 (1H, d, J 12,3), 7,29-7,39 (5H, m).

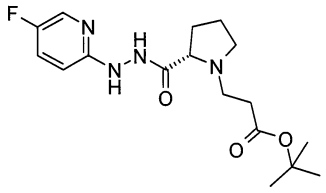
b. Axit (*S*)-1-(2-tert-butoxycarbonyl-etyl)-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 84b)



Bổ sung dung dịch chứa hợp chất trung gian 84a (1,10g, 3,29mmol) trong IMS (25,0mL) vào paladi trên than (10 % trọng lượng, 110mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môt trường H_2 trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp qua xelit và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (840 mg, 99%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOD): 1,48 (9H, s), 1,91 (1H, m), 2,02-2,24 (2H, m), 2,41 (1H, m),

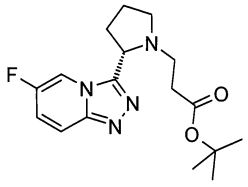
2,74 (2H, t, J 7,1), 3,13 (1H, ddd, J 11,1, 10,2, 7,0), 3,32-3,53 (2H, m), 3,72 (1H, ddd, J 11,0, 7,2, 3,5), 3,89 (1H, dd, J 9,5, 5,3).

c. tert-Butyl este của axit 3-{(*S*)-2-[*N*'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazinocarbonyl]-pyrolidin-1-yl}-propionic (Hợp chất trung gian 84c)



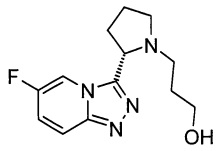
Bổ sung HOBt.H_2O (695mg, 3,62mmol) vào huyền phù chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (418mg, 3,29mmol), hợp chất trung gian 84b (840mg, 3,29mmol), và EDC (44,0mg, 0,33mmol) trong DMF (25,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,16g, 99%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,06 phút, m/z 353,3 [MH^+].

d. tert-Butyl este của axit 3-[(*S*)-2-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)-pyrolidin-1-yl]-propionic (Hợp chất trung gian 84d)



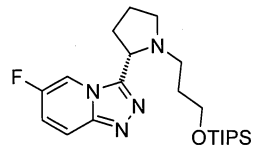
Bổ sung hexacloetan (1,56g, 6,58mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 84c (1,16g, 3,29mmol), Ph_3P (1,72g, 6,58mmol) và Et_3N (1,80mL, 13,1mmol) trong THF (30,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng EtOAc sau đó dung dịch 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,06g, 99%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,97 phút, m/z 335,1 [MH^+].

e. 3-[(*S*)-2-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl)-pyrolidin-1-yl]-propan-1-ol (Hợp chất trung gian 84e)



Bổ sung dung dịch lithi nhôm hydrua (2M trong THF, 1,64mL, 3,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 84d (550mg, 1,64mmol) trong THF (15,0mL) ở -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt nước (125µL), natri hydroxit (3M trong nước, 125µL) và nước (375µL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 2 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (145mg, 33%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,32 phút, m/z 265,2 [MH^+].

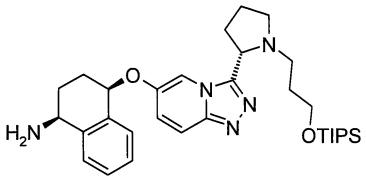
f. 6-Flo-3-[(*S*)-1-(3-triisopropylsilanyloxy-propyl)-pyrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 84f)



Bổ sung triisopropylsilyl clorua (266µL, 1,24mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 84e (218mg, 0,82mmol) và Et_3N (266µL, 1,24mmol) trong DCM (8,00mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm, sau đó thêm 4-(dimetylamino)pyridin (10,0mg, 0,082mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 7,5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (317mg, 92%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0,92 (21H, s), 1,56-1,68 (2H, m), 1,89-2,10 (3H, m), 2,21-2,40 (3H, m), 2,56 (1H, dt, J 12,1, 7,9), 3,40 (1H, m), 3,46-3,64 (2H, m), 4,22 (1H, t, J

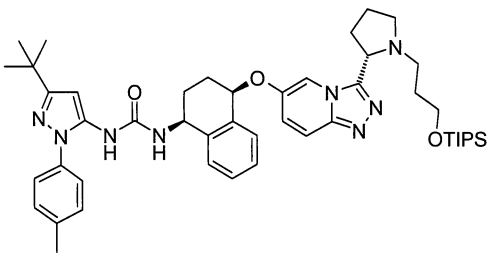
8,4), 7,16 (1H, ddd, J 9,9, 7,5, 2,3), 7,71 (1H, ddd, J 10,0, 4,9, 0,6), 8,64 (1H, m).

g. (1*S*,4*R*)-4-{3-[(*S*)-1-(3-Triisopropylsilanyloxy-propyl)-pyrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 84g)



Bổ sung hợp chất trung gian A (122mg, 0,75mmol) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 121mg, 3,02mmol) trong DMF (2,00mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Bổ sung thêm hợp chất trung gian 84f (317mg, 0,75mmol) trong DMF (2,00mL) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau khi đã được làm nguội được dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol, trước khi được pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 2 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (140 mg, 33%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,37, m/z 564,2 [MH^+].

h. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1*S*,4*R*)-4-{3-[(*S*)-1-(3-triisopropylsilanyloxy-propyl)-pyrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure (Hợp chất trung gian 84h)



Bổ sung DIPEA (86,0µL, 0,50mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 100mg, 0,25mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 84g (140mg,

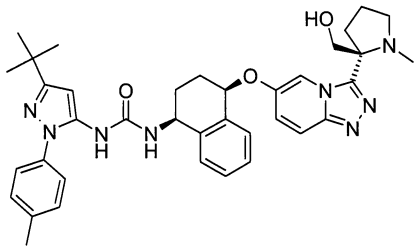
0,25mmol) trong 1,4-dioxan (3,00mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm, sau đó thêm tiếp 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (50,0mg, 0,12mmol) vào và gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Để nguội hỗn hợp phản ứng và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (70,0mg, 34%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,46, m/z 820,4 [MH^+].

i. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1*S*,4*R*)-4-{3-[(*S*)-1-(3-hydroxy-propyl)-pyrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure (Ví dụ 84)

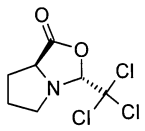
Bổ sung TBAF (1M trong THF, 100µL, 0,10mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 84h (70,0mg, 0,085mmol) trong THF (2,00mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (29 mg, 52%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,63 phút, m/z 663,3 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,54-1,62 (2H, quin, J 7,0), 1,88-2,15 (6H, m), 2,20-2,37 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,55 (1H, dt, J 12,0, 8,1), 3,32-3,48 (3H, m), 4,11 (1H, t, J 8,0), 4,90 (1H, dd, J 9,1, 5,7), 5,31 (1H, t, J 4,0), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 9,9), 8,32 (1H, d, J 1,7).

Ví dụ 85

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hydroxymetyl-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

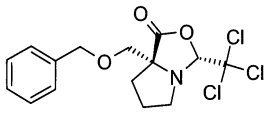


a. (3R,7aS)-3-Triclometyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-on (Hợp chất trung gian 85a)



Gia nhiệt huyền phù chứa L-prolin (10,0g, 87,0mmol) và cloral hydrat (21,6g, 130mmol) trong cloroform (100mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ trong bộ soxlet được nạp sẵn natri sulfat. Hỗn hợp sau khi được để nguội được rửa bằng nước (2 ×), làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tái kết tinh sản phẩm từ etanol tuyệt đối đang sôi để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này có hình kim màu trắng (13,3g, 63%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,65-1,83 (1H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,04-2,31 (2H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,36-3,49 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J 4,6, 4,0), 5,16 (1H, s).

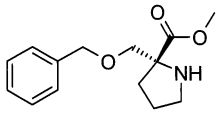
b. (3R,7aR)-7a-Benzyloxymetyl-3-triclometyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-on (Hợp chất trung gian 85b)



Bổ sung dung dịch chứa hợp chất trung gian 85a (10,0g, 41,2mmol) trong THF (200mL) vào dung dịch chứa LDA (531mL, 0,109M, 58,1mmol) ở -78°C trong 30 phút duy trì nhiệt độ dưới -70°C. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 2 giờ, sau đó thêm dung dịch chứa benzyloxymetyl clorua (11,6g, 74,1mmol) trong THF (50mL), duy trì nhiệt độ dưới -70°C. Hỗn hợp được để ấm đến -30°C trong 3 giờ trước khi được dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt nước (300mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 ×). Làm khan các lớp hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 60% dietyl ete trong

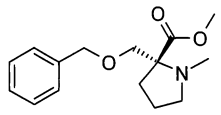
xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong (6,39g, 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,63-1,77 (1H, m), 1,94-2,04 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,26-2,36 (1H, m), 3,22-3,29 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,74, (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,99 (1H, s), 7,26-7,37 (5H, m).

c. Metyl este của axit (R)-2-benzyloxymetyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 85c)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 85b (6,39g, 17,9mmol) và natri metoxit (580mg, 10,8mmol) trong MeOH (100mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp đến 0°C, sau đó thêm axetyl clorua (28,4 g, 359mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, sau đó để nguội và cô đặc trong chân không. Phần cặn được chia nhỏ, đổ vào cột SCX-2 (3 × 70 g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (3,92 g, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,62-1,86 (3H, m), 1,07-2,13 (1H, m), 2,48 (1H, br s), 2,93-3,11 (2H, m), 3,69-3,78 (4H, m), 4,53 (1H, d, J 12,9), 4,55 (1H, d, J 12,9), 7,21-7,37 (5H, m).

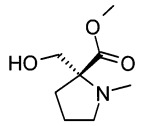
d. Metyl este của axit (R)-2-benzyloxymetyl-1-metyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 85d)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 85c (3,37g, 13,5mmol) và formaldehyt (37% trong nước, 4,38mL, 54,1mmol) trong DCM (140mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó thêm natri triaxetoxybohydrua (5,74g, 27,1mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ sau đó rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong

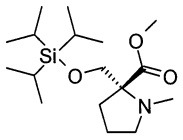
(2,59g, 72%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,85 phút, m/z 263 [MH^+].

e. Metyl este của axit (R)-2-hydroxymetyl-1-metyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 85e)



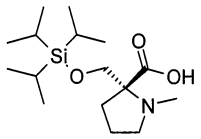
Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian 85d (2,59g, 9,84mmol), paladi hydroxit trên than (10%, 250mg) và axit axetic băng lạnh (1mL) trong IMS (20mL) trong môi trường khí hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Lọc hỗn hợp và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong (1,70g, 99%), dưới dạng hỗn hợp gồm metyl và etyl este. Các dữ liệu đối với sản phẩm chính, metyl este: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,75-1,95 (2H, m), 2,01-2,18 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,86-2,99 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,19 (2H, m), 4,91 (1H, br s).

f. Metyl este của axit (R)-1-metyl-2-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 85f)



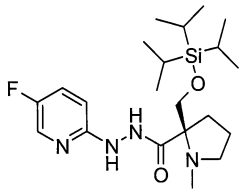
Bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (11,7g, 38,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 85e (2,20g, 12,7mmol) và Et_3N (12,8g, 127mmol) trong DCM (100mL) ở 0°C, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước K_2CO_3 10%, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,51g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,97-1,15 (21H, m), 1,72-1,96 (2H, m), 2,23-2,35 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,89-2,99 (2H, m), 3,69 (3H, m), 4,12-4,22 (2H, m).

g. Axit (R)-1-metyl-2-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 85g)



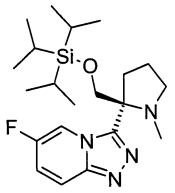
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 85f (2,50g, 7,93mmol) và lithi hydroxit monohydrat (3,33g, 79,3mmol) trong MeOH và nước (50mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Dung dịch sau khi đã được để nguội được axit hóa bằng dung dịch 1M HCl đến độ pH=5. Loại bỏ MeOH trong chân không và chiết lớp nước thu được bằng EtOAc (3 ×). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng (2,21g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,00-1,21 (21H, m), 1,93-2,04 (2H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,43-2,56 (1H, m), 2,96-3,09 (4H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,20 (1H, d, J 10,9), 4,22 (1H, d, J 10,9).

h. N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (R)-1-metyl-2-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 85h)



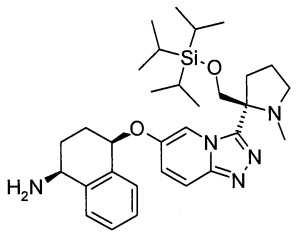
Bổ sung HATU (2,04g, 5,37mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 85g (1,08g, 3,58mmol), (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (500mg, 3,93mmol) và DIPEA (1,38g, 10,7mmol) trong DCM (120mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa dung dịch bằng dung dịch nước K_2CO_3 10%, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,37g, 90%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,74 phút, m/z 425 [MH^+].

i. 6-Flo-3-((S)-1-metyl-2-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 85i)



Thêm hexacloetan (980mg, 4,16mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 85h (1,37g, 2,08mmol), Ph_3P (1,09g, 4,16mmol) và Et_3N (840mg, 8,32mmol) trong THF (60mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng DCM, rửa bằng dung dịch nước K_2CO_3 10%, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong (350mg, 41%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,07 phút, m/z 407 [MH^+].

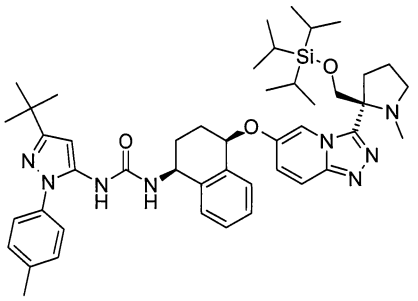
j. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Metyl-2-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 85j)



Bổ sung NaH (60% trong dầu, 103mg, 2,59mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (170mg, 1,03mmol) trong DMF (4mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi hợp chất trung gian 85i (350mg, 0,862mmol) được bổ sung vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp đã được để nguội được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước (3 ×), nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu dạng nhớt, trong (230mg, 48%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,28 phút, m/z 550 [MH^+].

k. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-2-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-

1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 85k)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 85j (230mg, 0,418mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 253mg, 0,628mmol) và DIPEA (215mg, 1,67mmol) trong DMF (4mL) ở 50°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước (2 ×), nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng (250mg, 48%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,70 phút, m/z 805 [MH^+].

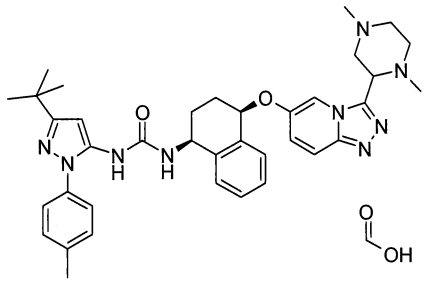
l. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hydroxymetyl-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 85)

Bổ sung TBAF (1M trong THF, 620µL, 0,620mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 85k (250mg, 0,310mmol) trong THF (10mL) ở -30°C và để hỗn hợp ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được sản phẩm thô. Tái kết tinh từ dietyl ete nóng (50 mL), EtOAc (10 mL) và xyclohexan (20 mL) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (113 mg, 56%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,68 phút, m/z 649,1 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,29 (9H, s), 1,86-2,34 (11H, m), 2,38 (3H, s), 3,02 (1H, m), 3,09 (1H, dt, J 8,8, 3,5), 4,07 (1H, d, J 11,0), 4,25 (1H, d, J 4,3), 4,52 (1H, br s), 4,90 (1H, m), 5,25 (1H, t, J

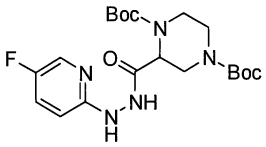
4,3), 6,33 (1H, s), 7,18-7,36 (9H, m), 7,62 (1H, d J 7,6), 8,44 (1H, s).

Ví dụ 86

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetyl-piperazin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure, muối format



a. di-tert-Butyl este của axit 2-[N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazinocarbonyl]-piperazin-1,4-dicarboxylic (Hợp chất trung gian 86a)



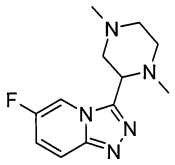
Lần lượt bổ sung HOBt.H_2O (27mg, 0,2mmol) và EDC (542mg, 2,4mmol) vào dung dịch chứa 1,4-di-tert-butyl este của axit piperazin-1,2,4-tricarboxylic (780mg, 2,4mmol) và (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (250mg, 2,0mmol) và Et_3N (0,83mL, 6mmol) trong DCM (20mL) và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố hỗn hợp giữa EtOAc/nước và chiết bằng EtOAc. Làm khan các lớp hữu cơ gom lại trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (550mg, 63%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,28, m/z 440 [MH^+].

b. 6-Flo-3-piperazin-2-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 86b)

Bổ sung hexacloetan (590mg, 2,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 86a (550mg, 1,25mmol), Et_3N (0,69mL, 5mmol) và Ph_3P (657mg, 2,5mmol) trong THF (20mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Dung dịch được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 1 giờ, sau đó phân bố giữa EtOAc/nước và chiết bằng EtOAc. Làm khan các lớp hữu cơ gom lại trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được di-tert-butyl este của axit 2-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperazin-1,4-dicarboxylic thô, bị nhiễm tạp triphenylphosphin oxit, dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (500 mg).

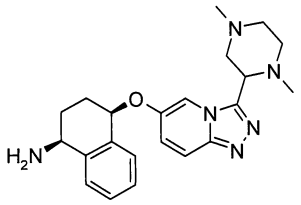
Xử lý chất rắn (500mg) bằng dung dịch 4M HCl trong dioxan (30mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng huyền phù bằng MeOH, sau đó đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (100mg, 23% trong 2 bước). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,26, m/z 222 [MH^+].

c. 3-(1,4-Dimetyl-piperazin-2-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 86c)



Lần lượt bổ sung formaldehyt (30% trong nước, 104µL, 1,13mmol) và $NaBH(OAc)_3$ (240mg, 1,13mmol) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 86b (100mg) trong 1,2-dicloetan (10mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (100mg, 89%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,49, m/z 250 [MH^+].

d. (1S,4R)-4-[3-(1,4-Dimetyl-piperazin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 86d)



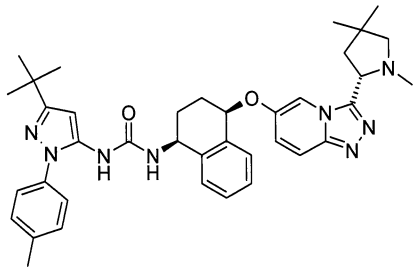
Bổ sung từng phần NaH (60% trong dầu khoáng, 56mg, 1,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 86c (100mg, 0,40mmol) và hợp chất trung gian A (79mg, 0,40mmol) trong DMF (3mL). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 1,5 giờ sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Tôi hỗn hợp phản ứng một cách cẩn thận bằng cách rót vào MeOH (10mL) sau đó đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (104mg, 66%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,26, m/z 393 [MH^+].

e. Muối 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetyl-piperazin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 86)

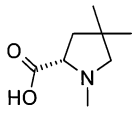
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế để thu được dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (70mg, 42%) bằng cách sử dụng 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 107mg, 0,26mmol) và hợp chất trung gian 86d (104mg, 0,26mmol) theo cách tương tự như nêu trong ví dụ 1, bước d. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,64 phút, m/z 648 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,83-1,98 (5H, m), 2,05-2,25 (6H, m), 2,30-2,42 (5H, m), 2,75 (2H, d, J 10,7), 2,89-2,94 (1H, m), 3,92-3,95 (1H, m), 4,80-4,86 (1H, m), 5,38-5,46 (1H, m), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,6), 7,26-7,42 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,7), 8,04 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,46-8,50 (1H, m).

Ví dụ 87

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-trimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

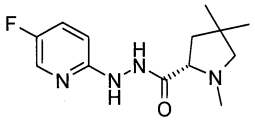


a. Axit (S)-1,4,4-trimetyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 87a)



Khuấy huyền phù chứa 4,4-dimetyl-L-prolin hydroclorua (900mg, 5,00mmol), formaldehyt (37% trong nước, 450µL), DIPEA (645mg, 5,00mmol) và paladi trên cacbon (10%, 400mg) trong IMS (50mL) trong môi trường khí hydro (1atm) trong 4 giờ. Lọc huyền phù và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu hồng dạng nhớt (780 mg, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,04-2,16 (1H, m), 2,23-2,34 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,78-3,89 (1H, m), 4,86 (1H, br s).

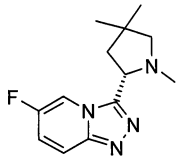
b. N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (S)-1,4,4-Trimetyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 87b)



Bổ sung HATU (2,28g, 6,00mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 87a (1,70g, 5,00mmol), (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (600mg, 5,00mmol) và DIPEA (1,29g, 10,0mmol) trong DCM và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (70g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (950mg, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,13 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,74 (1H, dd, J 12,5, 6,2), 2,12 (1H, dd, J 11,6, 10,0), 2,29 (1H, d, J 8,9), 2,46 (3H, s), 2,88 (1H, d, J 8,9),

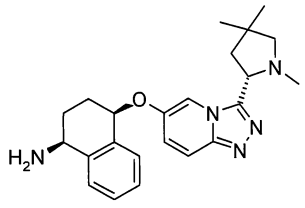
3,15 (1H, dd, J 9,7, 6,5), 6,56-6,65 (2H, m), 7,28 (1H dt, J 8,6, 2,9), 8,03 (1H, d, J 2,5), 9,09 (1H, br s).

c. 6-Flo-3-((S)-1,4,4-trimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 87c)



Bổ sung hexacloetan (1,65g, 7,14mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 87b (950mg, 3,57mmol), Ph_3P (1,87g, 7,14mmol) và Et_3N (1,44g, 14,28mmol) trong THF (40mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào cột SCX-2 (70g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong (750 mg, 84%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,84 (1H, dd, J 12,7, 10,8), 2,04 (1H, dd, J 12,4, 7,4), 2,16 (3H, s), 2,25 (1H, d J, 9,1), 3,04 (1H, d, J 9,3), 4,22 (1H, dd, J 10,0, 7,6), 7,14-7,23 (1H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 8,75-8,80 (1H, m).

d. (1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-Trimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 87d)



Bổ sung NaH (60% trong dầu, 338mg, 8,46mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (552mg, 3,89mmol) trong DMF (25mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, trước khi bổ sung thêm hợp chất trung gian 87c (700mg, 2,82mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng đã được để nguội vào cột SCX-2 (70g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng

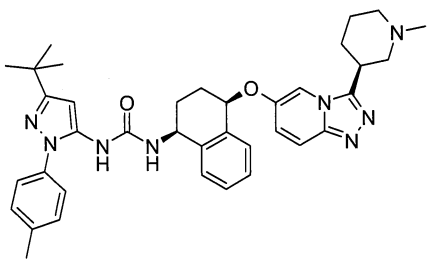
cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (820 mg, 74%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,53 phút, m/z 392 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-trimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 87)

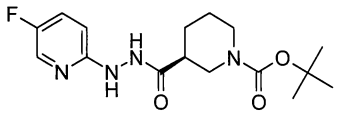
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 87d (150mg, 0,383mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 232mg, 0,575mmol) và DIPEA (198mg, 1,53mmol) trong DMF (4mL) ở 50°C trong 1 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng đã nguội vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không thu được phần cặn. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, sau đó nghiền bằng dietyl ete thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (170mg, 68%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,80 phút, m/z 647,5 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1,15 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,30 (9H, s), 1,85-2,05 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,19-2,31 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,97 (1H, d, J 10,3), 3,45 (1H, dd, J 7,5, 6,1), 4,06 (1H, t, J 9,3), 4,90 (1H, m), 5,30 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 10,8), 8,46 (1H, d, J 1,1).

Ví dụ 88

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

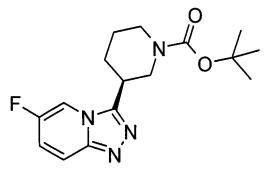


a. Tert-butyl este của axit (S)-3-[N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazinocarbonyl]-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 88a)



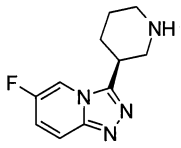
Bổ sung EDC (2,30g, 12,0mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (1,27g, 10,0mmol), axit (S)-1-BOC piperidin-3-carboxylic (Alfa Aesar, 2,29g, 10,0mmol) và HOBt.H_2O (153mg, 1,00mmol) trong DCM (50mL) và dung dịch màu da cam thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm nước (25mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (25mL) sau đó cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được bọt màu nâu nhạt. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 5% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu da cam nhạt (3,21g, 95%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,14 phút, m/z 361 [MNa^+].

b. tert-Butyl este của axit (S)-3-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 88b)



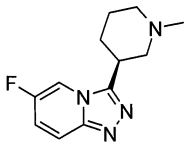
Bổ sung hexacloetan (4,49g, 19,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 88a (3,21g, 9,49mmol), Ph_3P (4,98g, 19,0mmol) và Et_3N (5,29mL, 37,9mmol) trong THF (100mL) ở 0°C và dung dịch màu da cam đục thu được được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc huyền phù, và bánh lọc được rửa bằng THF (20 mL). Cô đặc các phần hữu cơ gom lại trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (5 mL), đổ vào cột SCX-2 (70g) và rửa bằng MeOH (150mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (150mL); cô đặc trong chân không thu được chất rắn màu da cam nhạt (2,62g). FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 2 đến 5% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,01g, 66%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,09 phút, m/z 221 [M-$C_5H_9O_2$+H^+].

c. 6-Flo-3-(S)-piperidin-3-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 88c)



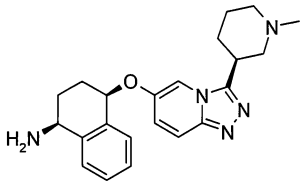
Khuấy dung dịch màu vàng chứa hợp chất trung gian 88b (2,01g, 6,27mmol) và TFA (11,0mL, 148mmol) trong DCM (50mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (3mL), đổ vào cột SCX-2 (50g) và rửa bằng MeOH (150mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (100mL); cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu da cam nhạt (1,26g, 91%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,35 phút, m/z 221 [MH^+].

d. 6-Flo-3-((S)-1-metyl-piperidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 88d)



Bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (424mg, 2,00mmol) (Thận trọng: khí thoát ra) vào dung dịch màu vàng chứa hợp chất trung gian 88c (220mg, 1,00mmol), formaldehyt (37% trong nước, 0,811mL, 10,0mmol) và AcOH (0,057mL, 1,00mmol) trong DCM-MeOH (5:1, 12mL) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không đến khoảng 5mL thể tích, sau đó đổ vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH (50 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (50 mL); cô đặc trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng nhạt, mà trở thành chất rắn màu trắng khi để yên (234mg, quant.). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,45 phút, m/z 235 [MH^+].

e. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Metyl-piperidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 88e)

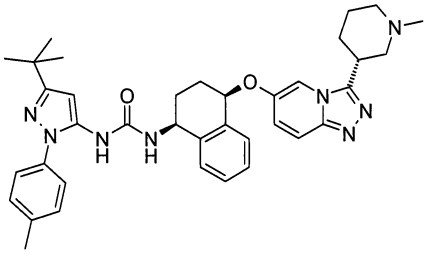


Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 80mg, 2,00mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (196mg, 1,20mmol) trong DMF khan (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2 và dung dịch màu nâu đục thu được được khuấy trong 45 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 88d (234mg, 1,00mmol) trong DMF khan (2mL) vào và dung dịch màu nâu sẫm thu được được khuấy ở 60°C trong 90 phút. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2mL) và AcOH (0,1mL), đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH (75mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (60 mL); cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu sẫm. FCC, bằng cách sử dụng từ 3 đến 13% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (280mg, 74%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 378 [MH^+].

f. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 88)

Khuấy dung dịch màu nâu-cam chứa 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert -butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 243mg, 0,600mmol), hợp chất trung gian 88e (151mg, 0,400mmol) và DIPEA (0,122mL, 0,700mmol) trong dioxan khan (5mL) ở 65°C trong 15 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2mL), đổ vào cột SCX-2 (10 g) và rửa bằng MeOH (50 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (30 mL); cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng từ dung dịch 2 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (188 mg, 74%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,63 phút, m/z 633 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,55 (1H, qd, J 11,9, 5,3), 1,68-1,79 (2H, m), 1,83-2,03 (4H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,22 (1H, t, J 10,9), 2,22 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,83 (1H, br d, J 10,9), 3,01 (1H, ddd, J 11,1, 3,6, 1,6), 3,54 (1H, tt, J 11,1, 3,7), 4,83 (1H, td, J 8,4, 5,5), 5,57 (1H, t, J 4,5), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,15 (1H, dd, J 9,8, 2,0), 7,27-7,42 (8H, m), 7,68 (1H, d, J 9,9), 8,03 (1H, s), 8,32 (1H, d, J 2,0).

Ví dụ 89

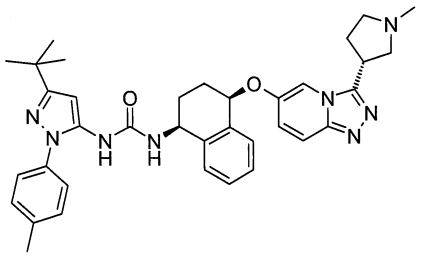


1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-piperidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

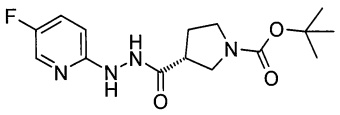
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ axit (R)-1-BOC-piperidin-3-carboxylic (Alfa Aesar) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 88. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,62 phút, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,55 (1H, qd, J 12,0, 5,5), 1,67-1,79 (2H, m), 1,82-2,16 (6H, m), 2,22 (3H, s), 2,23 (1H, t, J 11,0), 2,36 (3H, s), 2,83 (1H, br d, J 11,0), 2,99 (1H, br d, J 11,2), 3,53 (1H, tt, J 11,1, 3,7), 4,83 (1H, td, J 8,4, 5,5), 5,57 (1H, t, J 4,5), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,1), 7,35-7,33 (8H, m), 7,68 (1H, d, J 9,9), 8,04 (1H, s), 8,29 (1H, d, J 2,0).

Ví dụ 90

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

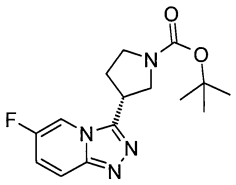


a. tert-Butyl este của axit (R)-3-[N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazinocarbonyl]-pyrolidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 90a)



Bổ sung EDC (1,07g, 5,57mmol) (Thận trọng: toả nhiệt ở nhiệt độ khoảng 35°C) vào dung dịch màu nâu chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (590mg, 4,64mmol), (R)-1-N-BOC-beta prolin (Manchester Organics, 1,00g, 4,64mmol) và HOBt.H_2O (71,1mg, 0,464 mmol) trong DCM (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm nước (20mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (20mL), sau đó cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không đến khoảng 1mL thể tích. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 1 đến 10% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu nhạt (1,37g, 91%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,93 phút, m/z 347 [MNa^+].

b. tert-Butyl este của axit (R)-3-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-pyrolidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 90b)

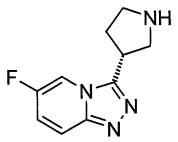


Bổ sung 3 đợt hexacloetan (2,00g, 8,45mmol) vào dung dịch màu nâu chứa hợp chất trung gian 90a (1,37g, 4,22mmol), Ph_3P (2,22g, 8,45mmol) và Et_3N (2,35mL, 16,9mmol) trong THF (25mL) ở 0°C trong khoảng thời gian 1 phút. Khuấy dung dịch ở 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Lọc huyền phù và bánh lọc được rửa bằng THF (10mL). Đổ các phần hữu cơ gom lại vào cột SCX-2 (50g), sau đó rửa bằng DCM-MeOH (1:1, 50mL) và MeOH (50mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (75 mL); cô đặc trong chân không thu được chất dầu màu nâu mà được hoá rắn khi để yên.

Hoà tan chất rắn trong DCM (10mL), sau đó lần lượt bổ sung Et_3N (0,580mL, 4,16mmol) và Boc anhydrit(454mg, 2,08mmol) vào. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, sau đó thêm nước (10mL) vào và chiết lớp nước bằng DCM (5mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 2,5 đến 3% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (933mg, 73%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,94

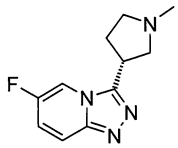
phút, m/z 207 [MH^+-$C_5H_9O_2$].

c. 6-Flo-3-(R)-pyrolidin-3-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 90c)



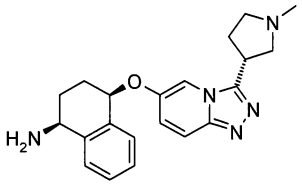
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 90b (335mg, 1,09mmol) và TFA (0,812mL, 10,9mmol) trong DCM (5mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 45 phút. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2 mL), đổ vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH (50 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH; cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (225 mg, >99%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 207 [MH^+].

d. 6-Flo-3-((R)-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 90d)



Bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (462mg, 2,18mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 90c (225mg, 1,09mmol), formaldehyt (37% trong nước, 0,885mL, 10,9mmol) và AcOH (0,0625mL, 1,09mmol) trong DCM (20mL) và MeOH (1mL) (Thận trọng: khí thoát ra) và dung dịch màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô đặc dung dịch đến khoảng 2mL thể tích, sau đó đổ vào cột SCX-2 và rửa bằng MeOH (25mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (25mL); cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu dạng nhớt màu nâu nhạt (228mg, 95%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 221 [MH^+].

e. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-Metyl-pyrolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 90e)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 83,0mg, 2,07mmol) (Thận trọng: khí thoát ra) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (203mg, 1,24mmol) trong DMF khan (3mL) trong môi trường khí N_2 và dung dịch màu nâu đục thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Bổ sung dung dịch chứa hợp chất trung gian 90d (228mg, 1,03mmol) trong DMF khan (2mL) vào và dung dịch màu nâu sẫm được khuấy ở 60°C trong môi trường khí N_2 trong 90 phút. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2 mL) và AcOH (0,1mL), đổ vào cột SCX-2 (20g) và rửa bằng MeOH (75mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (50mL); cô đặc trong chân không thu được dầu màu nâu sẫm. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 5 đến 15% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu nhạt sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (299mg, 80%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 364 [MH^+].

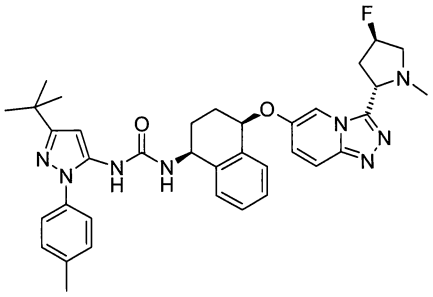
f. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 90)

Khuấy dung dịch màu nâu chứa 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 227mg, 0,560mmol), hợp chất trung gian 90e (145mg, 0,400mmol) và DIPEA (0,111mL, 0,640mmol) trong dioxan khan (5mL) ở 65°C trong 15 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2mL), đổ vào cột SCX-2 (10g) và rửa bằng MeOH (50 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (30 mL); cô đặc trong chân không thu được chất rắn màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 2 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được chất rắn màu nâu nhạt (195mg). Tinh chế tiếp bằng MDAP (Phương pháp 8) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (10,0mg, 4%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,62 phút, m/z 619

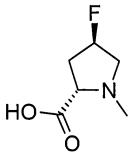
[MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,83-1,98 (2H, m), 2,08-2,20 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,33-2,40 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,59-2,70 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J 9,2, 6,1), 2,96 (1H, t, J 8,7), 3,93-4,01 (1H, m), 4,83 (1H, td, J 8,4, 5,4), 5,46 (1H, t, J 4,6), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,5), 7,18 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,40 (8H, m), 7,69 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 8,04 (1H, s), 8,44 (1H, d, J 2,0).

Ví dụ 91

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-flo-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

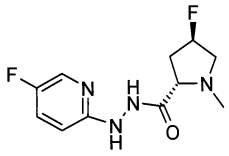


a. Axit (2S,4R)-4-Flo-1-metyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 91a)



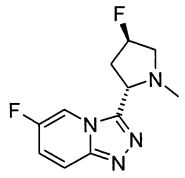
Sục argon vào dung dịch chứa axit (2S,4R)-4-flopyrolidin-2-carboxylic (1,00g, 7,52mmol), formaldehyt (37% trọng lượng trong nước, 1,00mL, 30,8mmol), 12N HCl (0,5mL) trong IMS (38mL). Thêm Pd/C (100mg) vào dung dịch này, sau đó đuổi khí cho bình thót cổ và nạp khí H_2vào, khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Chuyển hỗn hợp phản ứng qua đệm xelit và cô đặc hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng nhạt (600mg, 54%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 2,29-2,37 (1H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,44-3,53 (1H, m), 4,00-4,04 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J 11,6, 7,11), 5,41-5,45 (1H, m).

b. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (2S,4R)-4-flo-1-metyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 91b)



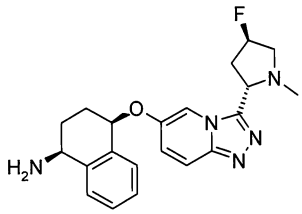
Bổ sung từng phần EDC (628mg, 3,28mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (378mg, 2,98mmol), hợp chất trung gian 91a (600mg, 4,08mmol) và HOBt.H_2O (44mg, 0,12mmol) trong DCM (10mL) và DMF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Pha loãng dung dịch bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 7,5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu da cam nhạt (366mg, 35%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,56 phút, m/z 257 [MH^+].

c. 6-Flo-3-((2S,4R)-4-flo-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 91c)



Bổ sung từng phần hexacloetan (375mg, 1,59mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 91b (189mg, 0,79mmol), Ph_3P (416mg, 1,59mmol) và Et_3N (0,44mL, 3,17mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp trong 4 giờ. Pha loãng dung dịch bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (214mg, 63%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,42 phút, m/z 239 [MH^+].

d. (1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-Flo-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin. (Hợp chất trung gian 91d)



Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 108mg, 2,70mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (161mg, 0,99mmol) trong DMF khan (2,5mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Sau đó, bổ sung thêm hợp chất trung gian 91c (214mg, 0,89mmol) trong DMF (2,5mL) vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội, pha loãng hỗn hợp màu nâu sẫm thu được bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được sản phẩm thô. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu nhạt (175mg, 51%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,43 phút, m/z 382 [MH^+].

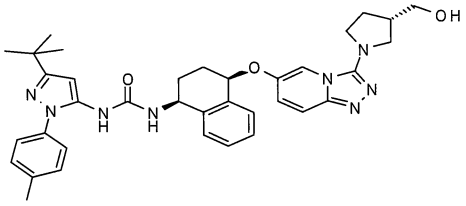
e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-flo-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 91)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 91d (164mg, 0,43mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit 5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 191mg, 0,47mmol) và DIPEA (225µL, 1,14mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 18,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế tiếp phần cặn này bằng HPLC (cột XBridge C18, từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (63mg, 23%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,88 phút, m/z 637 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,88-1,93 (2H, m), 2,06-2,10 (2H, m), 2,17 (3H, s),

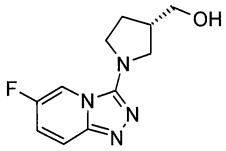
2,30-2,41 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,61-2,64 (2H, m), 3,49 (1H, ddd, J 25,6, 11,5, 5,5), 4,54 (1H, t, J 7,7), 4,80-4,83 (1H, m), 5,49 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,5), 7,30-7,42 (9H, m), 7,75 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 8,05 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 2,1).

Ví dụ 92

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

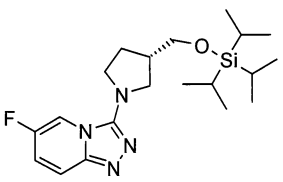


a. [(S)-1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-pyrolidin-3-yl]-metanol (Hợp chất trung gian 92a)



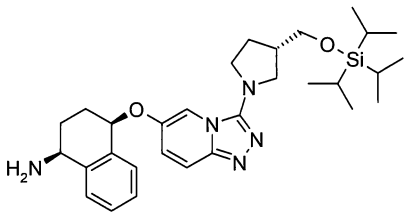
Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 24b (485mg, 2,83mmol) và (S)-3-(hydroxymetyl)pyrolidin (1,00g, 9,90mmol) trong DMA (10mL) trong vi sóng ở 175°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (670mg, quant.). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,44 phút, m/z 237 [MH^+].

b. 6-Flo-3-((S)-3-triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 92b)



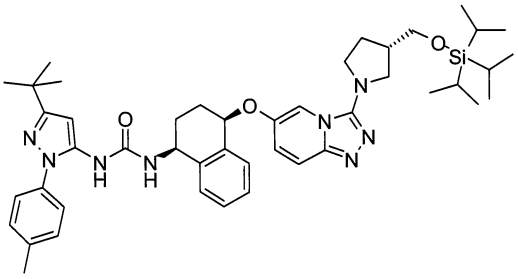
Bổ sung triisopropylsilyltriflometan sulfonat (950µL, 3,54mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 92a (667mg, 2,83mmol) và Et_3N (630µL, 4,53mmol) trong DCM (5mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rửa hỗn hợp bằng dung dịch natri hydro carbonat bão hoà, sau đó bằng nước muối, làm khô và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, dung dịch từ 2 đến 6% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu dạng nhớt màu xanh nhạt (1,11g, quant.). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,76 phút, m/z 393 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-Triisopropylsilanyloxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 92c)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 120mg, 3,00mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (179mg, 1,10mmol) trong DMF (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 92b (958mg, 1,10mmol) trong DMF (3mL) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Để nguội dung dịch, nước được thêm vào và chiết hỗn hợp bằng DCM (4 × 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 16% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (216mg, 37%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,08 phút, m/z 536 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-triisopropylsilanyloxy-metyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 92d)

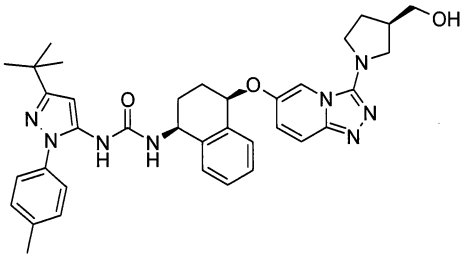


Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 92c (210mg, 0,39mmol) và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 159mg, 0,390mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và DIPEA (105µL, 0,600mmol) ở 65°C trong 15,5 giờ và ở 90°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (242mg, 79%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,18 phút, m/z 791 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 92)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 92d (240mg, 0,300mmol) và TBAF (1M trong THF, 0,400mL, 0,400mmol) trong THF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM (4 × 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 14% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (154mg, 81%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,01 phút, m/z 635,3 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,68-1,79 (1H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 1,98-2,14 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,40-2,48 (1H, m), 3,23-3,30 (1H, m), 3,41-3,64 (5H, m), 4,71 (1H, t, J 5,3), 4,77-4,85 (1H, m), 5,51 (1H, br t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,03-7,10 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,53 (1H, d, J 9,9), 7,82 (1H, d, J 1,8), 8,03 (1H, s).

Ví dụ 93

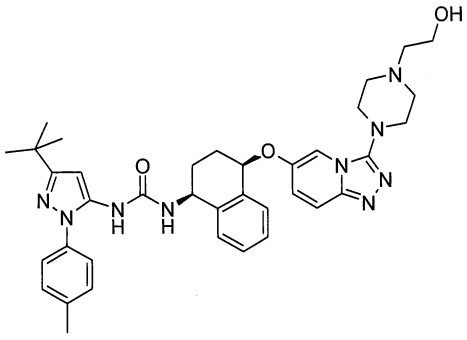


1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

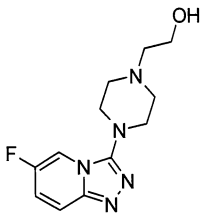
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ (R)-3-(hydroxymetyl)pyrolidin bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 92. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,01 phút, m/z 635.3 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,67-1,77 (1H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 1,98-2,15 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,40-2,48 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,41-3,62 (5H, m), 4,71 (1H, t, J 5,3), 4,77-4,85 (1H, m), 5,51 (1H, br t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,04-7,10 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,53 (1H, d, J 9,9), 7,82 (1H, d, J 1,6), 8,04 (1H, s).

Ví dụ 94

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure

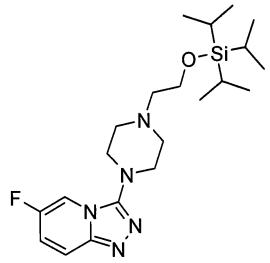


a. 2-[4-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-etanol (Hợp chất trung gian 94a)



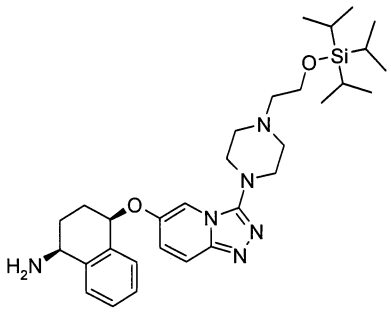
Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 24b (485mg, 2,82mmol) và 1-(2-hydroxyletyl)-piperazin (1,39mL, 11,3mmol) trong DMA (10mL) trong vi sóng ở 170°C trong 8 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế tiếp bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu nhạt (175 mg, 23%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,43 phút, m/z 266 [MH^+].

b. 6-Flo-3-[4-(2-triisopropylsilanyloxy-etyl)-piperazin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 94b)



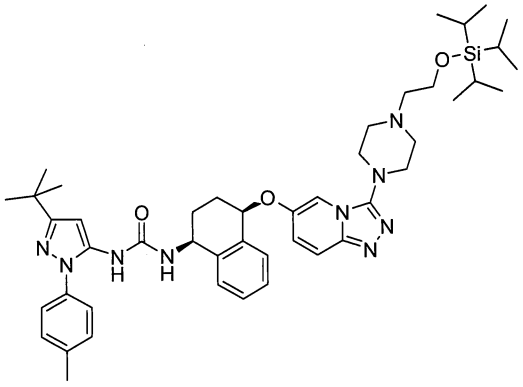
Bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (189µL, 0,70mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 94a (169mg, 0,64mmol) và Et_3N (265µL, 1,91mmol) trong DCM (6mL). Khuấy dung dịch trong 2,5 giờ, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu nhạt (242mg, 90%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,93 phút, m/z 422 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-{3-[4-(2-Triisopropylsilanyloxy-etyl)-piperazin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 94c)



Bổ sung NaH (60% dung dịch phân tán trong dầu, 68mg, 1,71mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian A (102mg, 0,63mmol) trong DMF (1,5mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 94b (240mg, 0,57mmol) trong DMF (1,5mL) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,25 giờ. Hỗn hợp sau khi đã được để nguội được pha loãng bằng nướcvà chiết bằng DCM (4 × 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu nhạt (219mg, 68%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,65 phút, m/z 565 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-triisopropylsilanyloxy-etyl)-piperazin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure (Hợp chất trung gian 94d)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 94c (170mg, 0,42mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit 5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 170mg, 0,42mmol) và DIPEA (199µL, 1,14mmol) trong THF(4mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 15,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau

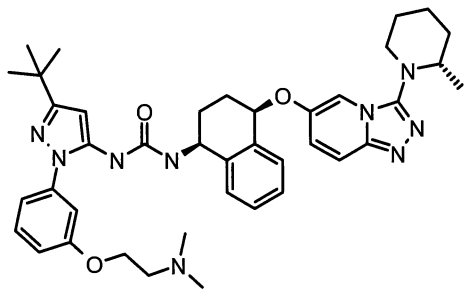
khi đã được để nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 7,5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng (293mg, 93%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,70 phút, m/z 820 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure (Ví dụ 94)

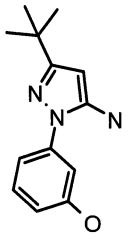
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 94d (243mg, 0,29mmol) và TBAF (1M trong THF, 0,53mL, 0,53mmol) trong THF (3,5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (3 × 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 7,5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (135mg, 58%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,52 phút, m/z 664 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,86-1,92 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,48 (2H, q, J 5,8), 2,66 (4H, t, J 4,8), 3,19 (4H, t, J 4,5), 3,55 (2H, q, J 5,8), 4,44 (1H, t, J 5,4), 4,79-4,82 (1H, m), 5,57 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,5), 7,15 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,32-7,44 (8H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,68 (1H, d, J 2,0), 8,04 (1H, s).

Ví dụ 95

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure

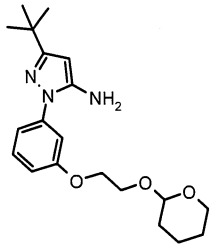


a. 3-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl-phenol (Hợp chất trung gian 95a)



Khử khí hỗn hợp gồm 5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-ylamin (1g, 7,18mmol), 3-iodophenol (1,7 4g, 7,90 mmol), đồng (I) iodua (68mg, 0,36mmol), (1S,2S)-N.N'-dimetyl xyclohexan-1,2-diamin (204mg, 1,44mmol) và kali carbonat (2,08g, 15,09mmol) trong toluen (8mL) và xục bằng argon (3x). Sau đó, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng chiếu vi sóng, ở 150°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (20mL) và rửa bằng nước (20 mL). Chiết lớp nước bằng 20mL EtOAc nữa và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối (20mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (1,42g, 86%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,21 phút, m/z 232 [MH^+].

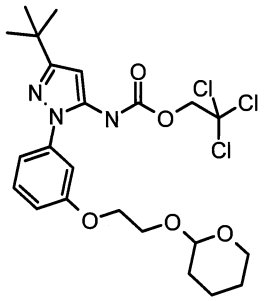
b. 5-tert-Butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-ylamin (Hợp chất trung gian 95b)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 95a (1,42g, 6,15mmol) và triphenyl phosphin (3,22g, 12,29mmol) trong THF (50mL), trong môi trường khí argon bằng 2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etanol (1,25mL, 9,22 mmol), tiếp theo thêm nhỏ giọt dietyl azodicarboxylat (1,94mL, 12,29mmol) vào. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (0,5mL) vào và cô đặc hỗn hợp trong chân không. Hấp thu phần cặn trong EtOAc (8mL) và thêm xyclohexan vào cho đến khi triphenylphosphin oxit kết tủa ra khỏi dung dịch. Lọc hỗn hợp này và cô đặc phần dịch

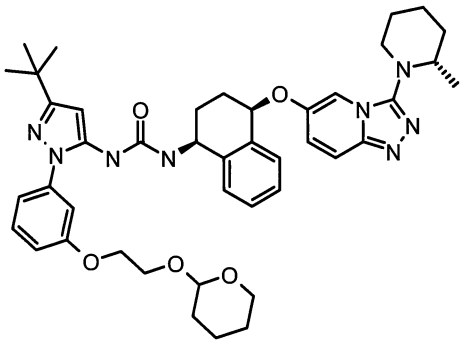
lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam/nâu (2,98 g, >100%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,20 phút, m/z 360 [MH^+].

c. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit (5-tert-Butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Hợp chất trung gian 95c)



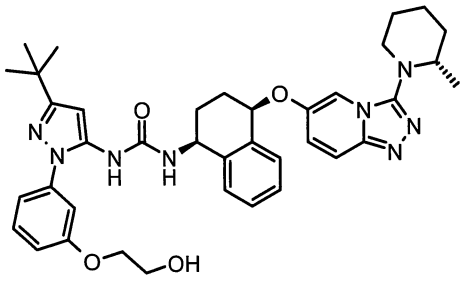
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 95b (2,21g, 6,16mmol) trong EtOAc (20mL) bằng dung dịch nước NaOH (1M, 11,08mmol), tiếp theo xử lý bằng 2,2,2-tricloetyl cloroformat (1,01mL, 7,39 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phân bố hỗn hợp giữa EtOAc (50mL) và nước (50 mL). Tách các lớp và chiết lớp nước bằng 50mL EtOAc nữa. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu da cam sẫm (2,39g, 73%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,70 phút, m/z 534/536 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 95d)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 95c (200mg, 0,37mmol), hợp chất trung gian 81d (141mg, 0,37mmol) và DIPEA (98µL, 0,56mmol) trong dioxan (1,5mL) ở 70°C trong 20 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM (5mL) và rửa bằng nước (2 x 5mL). Cho lớp hữu cơ đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh màu vàng (158mg, 55%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,25 phút, m/z 763 [MH^+].

e. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 95e)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 95d (158mg, 0,21mmol) và pyridin p-toluen sulfonat (156mg, 0,62mmol) trong metanol ở 45°C trong 18 giờ. Để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa DCM (5mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (5mL). Tách các lớp và cho lớp hữu cơ đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn có màu be (105mg, 74%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,64 phút, m/z 679 [MH^+].

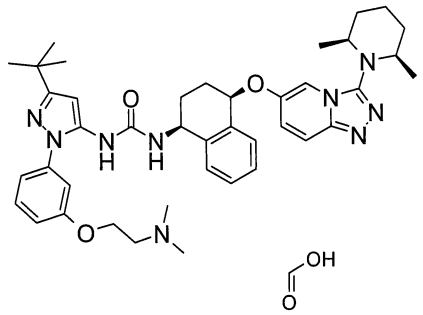
f. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 95)

Bổ sung metansulfonyl clorua (16µL, 0,20mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 95e (105mg, 0,15mmol) và DIPEA (81µL, 0,46mmol) trong DCM (2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp

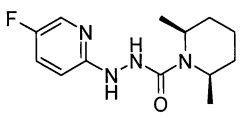
bằng DCM (5mL) và rửa bằng nước (2 x 5mL). Cho lớp hữu cơ đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không. Hấp thu phần cặn trong THF (2mL) và bổ sung dung dịch dimetylamin trong THF (2M, 1,55mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong ống được bịt kín trong 20 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Nghiền phần cặn bằng Et_2O (1mL) và tinh chế chất rắn thu được bằng MDAP để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng thuỷ tinh (44mg, 40%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,64 phút, m/z 706,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,7 Hz), 1,28 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,76 (4H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,66 (2H, t, J 5,8 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 3,27-3,35 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 4,10 (2H, t, J 5,4 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,06-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J 10,0Hz), 7,25-7,43 (5H, m), 7,64 (1H, d, J 10,6 Hz), 7,69 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,12 (1H, s).

Ví dụ 96

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure muối format



a. *N'*-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit *cis*-2,6-dimetyl-piperidin-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 96a)

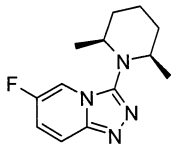


Thêm nhỏ giọt pyridin (2,40mL, 29,7mmol) vào huyền phù được làm lạnh bằng

nước đá chứa triphosgen (4,42g, 14,9mmol) trong DCM (30,0mL). Thêm *cis*-2,6-Dimetylpiperidin (2,00mL, 14,9mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt HCl (1M trong nước, 30mL). Chiết hỗn hợp bằng DCM (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

cis-2,6-Dimetylpiperidin-carbamoylclorua (1,79g, 10,2mmol) được hòa tan trong DCM (90,0mL) và bổ sung DIPEA (2,42mL, 13,9mmol) vào, tiếp theo bổ sung (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (WO2010022076, 1,18g, 9,30mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng DCM (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,38g, 56%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (6H, d, J 7,1 Hz), 1,48-1,90 (6H m), 4,26 (2H, qn, J 6,9 Hz), 6,39 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,50 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,74 (1H, dd, J 9,0, 3,6 Hz), 7,27 (1H, ddd, J 8,9, 8,0, 2,9 Hz), 8,03 (1H, d, J 2,9 Hz).

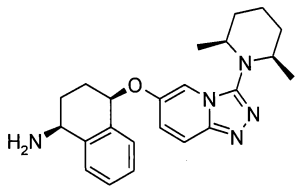
b. 3-(*cis*-2,6-Dimetyl-piperidin-1-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 96b)



Lần lượt bổ sung triphenylphosphin (2,72g, 10,4mmol), Et_3N (2,89mL, 20,8mmol) và hexacloetan (2,46g, 10,4mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất trung gian 96a (1,38g, 5,19mmol) trong THF (50,0mL). Loại bỏ bể làm lạnh và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C qua đêm. Để nguội hỗn hợp phản ứng và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hấp thu phần cặn trong MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH và rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Cô đặc phần cặn trong chân

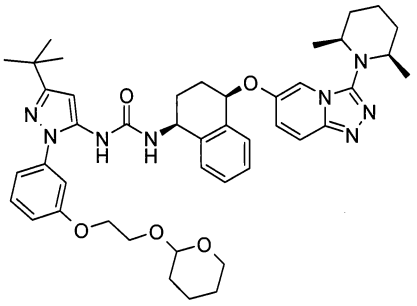
không sau đó được cho trở lại các điều kiện phản ứng qua đêm. Sau khi xử lý tương tự, cô đặc phần cặn trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,03g, 80%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0,68 (6H, d, J 6,2 Hz), 1,36-1,68 (3H m), 1,74-1,90 (3H, m), 3,35 (2H, m), 7,14 (1H, ddd, J 9,8, 7,5, 2,3 Hz), 7,65 (1H, ddd, J 9,9, 4,7, 0,8 Hz), 8,02 (1H, ddd, J 3,2, 2,3, 0,8 Hz).

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-Dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 96c)



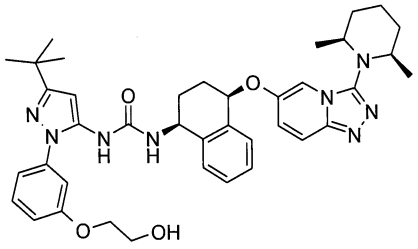
Bổ sung (1*R*,4*S*)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ol (329mg, 2,02mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 323mg, 8,06mmol) trong DMF (10,0mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Bổ sung thêm hợp chất trung gian 96b (500mg, 2,02mmol) trong DMF (2,00mL) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol, trước khi được pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (453 mg, 57%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,13, m/z 392 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 96d)



Bổ sung DIPEA (89,0μL, 0,51mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 96c (100mg, 0,25mmol) trong 1,4-dioxan (3,00mL) và hợp chất trung gian 39b (133mg, 0,25mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 70°C qua đêm sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 8% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 4,09 phút, m/z 777 [MH^+].

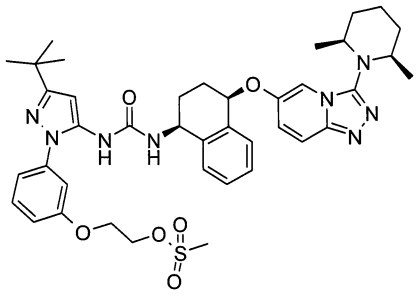
e. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 96e)



Thêm pyridin p-toluensulfonat (65,0mg, 0,26mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 96d trong MeOH (2,0mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong 3,5 giờ sau đó để nguội và thể tích dung môi được làm giảm trong chân không. Phân chia phần cặn giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (89,0mg, 99%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,49 phút, m/z 693 [MH^+].

f. 2-{3-[3-tert-butyl-5-(3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*2S,6R*)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-phenoxy}-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 96f)



Bổ sung metan sulfonyl clorua (11,0μL, 0,13mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất trung gian 96e (89,0mg, 0,13mmol) và DIPEA (27,0μL, 0,15mmol) trong DCM (1,5mL). Sau 1 giờ, thêm tiếp DIPEA (27,0μL, 0,15mmol) và metan sulfonyl clorua (11,0μL, 0,13mmol) vào. Sau 1 giờ nữa, thêm tiếp DIPEA (27,0μL, 0,15mmol) và metan sulfonyl clorua (11,0μL, 0,13mmol) vào. Sau 1 giờ, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng DCM (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (100 mg, 99%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,73 phút, m/z 771 [MH^+].

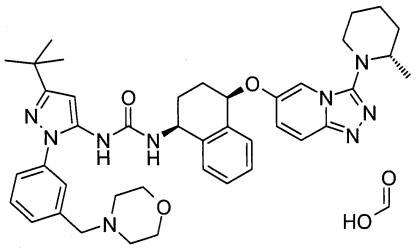
g. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure muối format (Ví dụ 96)

Thêm dimetylamin (2M trong MeOH, 520μL, 1,04mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 96f (100mg, 0,13mmol) trong THF (1,5mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C trong môi trường được bịt kín qua đêm. Làm mát hỗn hợp và phân chia giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, 10-98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng sau khi sấy khô ở nhiệt độ thấp (50 mg, 54%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,79 phút, m/z 720,5 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 0,65 (3H, d, J 6,0 Hz), 0,68 (3H, d, J 6,0 Hz), 1,31 (9H, s), 1,40-1,50 (2H, m), 1,53-1,65

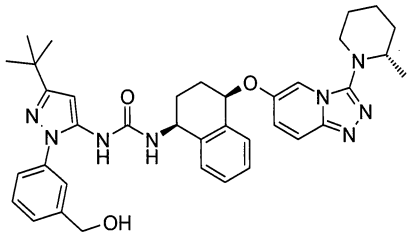
(1H, m), 1,73-1,87 (3H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,43 (6H, s), 2,92 (2H, t, J 5,2 Hz), 3,24 (2H, m), 4,18 (2H, t, J 5,3 Hz), 4,90 (1H, dd, J 8,7, 5,8), 5,42 (1H, t, J 8,2), 6,34 (1H, s), 7,02-7,06 (1H, ddd, J 8,5, 2,4, 0,6), 7,08-7,13 (2H, m), 7,17-7,25 (3H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, t, J 7,8), 7,56-7,60 (1H, dd, J 9,8, 0,7 Hz), 7,86 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,45 (0,3H, br s).

Ví dụ 97

1-[5-tert -Butyl-2-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure muối format



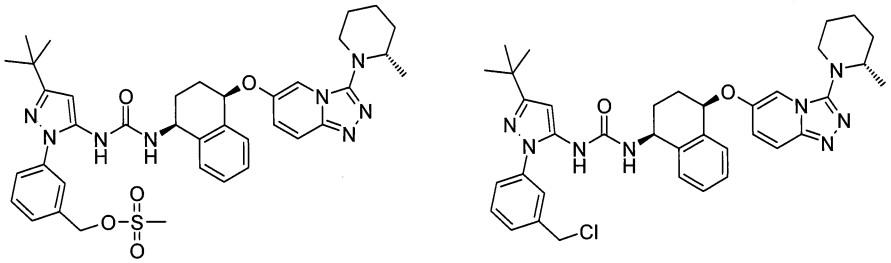
a. 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 97a)



Khuấy dung dịch màu nâu chứa hợp chất trung gian 29c (177mg, 0,420 mmol), hợp chất trung gian 81d (151mg, 0,400 mmol) và DIPEA (0,087mL, 0,50mmol) trong dioxan khan (5mL) ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (10mL) và chiết bằng DCM (2 × 10 mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được chất gôm màu nâu sẫm. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 3 đến 8% MeOH trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu da cam (188mg, 72%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,63 phút,

m/z 649 [MH^+].

b. 3-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-benzyl este của axit metansulfinic và 1-[5-tert-Butyl-2-(3-clometyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (hỗn hợp 1:1). (hỗn hợp chất trung gian 97b)



Thêm mesyl clorua (0,056mL, 0,721mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 97a (187mg, 0,288mmol) và DIPEA (0,151mL, 0,865mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C và dung dịch màu da cam thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Thêm nước (5mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (5mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được chuyển qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được hỗn hợp gồm hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu. LCMS (Phương pháp 4): tỷ lệ 1:1, Thời gian lưu giữ 3,87 phút, m/z 727 [MH^+] và Thời gian lưu giữ 4,11, m/z 667 [MH^+].

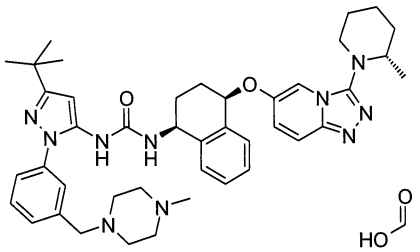
c. Muối 1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 97)

Khuấy dung dịch màu nâu chứa hỗn hợp chất trung gian 97b (0,144mmol) và morpholin (0,063mL, 0,72mmol) trong DMF khan (3mL) ở 75°C trong 2 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (10mL) và chiết bằng DCM (2 × 10mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. FCC, dung dịch từ 3 đến 7% MeOH trong DCM, thu được chất rắn màu vàng nhạt (58,6mg). MDAP (Phương pháp 7) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (31mg, 28%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,59 phút,

m/z 718,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,3), 1,28 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,37 (4H, t, J 4,2), 2,90 (1H, ddd, J 12,2, 9,0, 4,0), 3,15 (1H, dt, J 12,0, 4,2), 3,51 (2H, s), 3,55 (4H, t, J 4,4), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,6), 5,51 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,25-7,29 (2H, m), 7,31-7,48 (6H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 7,69 (1H, d, J 2,1), 8,10 (1H, s), 8,16 (1H, s). Một tín hiệu 1H trong đỉnh dung môi.

Ví dụ 98

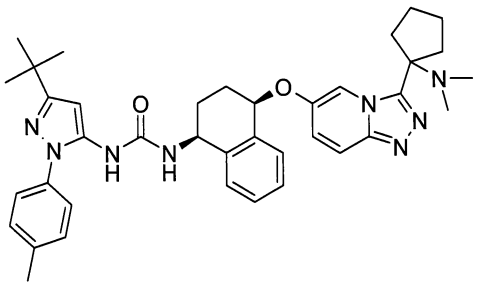
Muối 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format



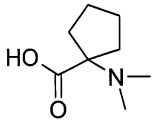
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ N-metyl piperazin bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 97. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,61 phút, m/z 731,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,3), 1,28 (9H, s), 1,48-1,56 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,96 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,26-2,43 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J 11,8, 9,2, 4,2), 3,16 (1H, dt, J 12,0, 4,2), 3,28-3,34 (1H, m), 3,50 (2H, s), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,5), 5,52 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,25-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 7,69 (1H, d, J 2,1), 8,11 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Ví dụ 99

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetylamino-xyclopentyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

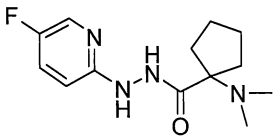


a. Axit 1-dimetylamino-xyclopentancarboxylic (Hợp chất trung gian 99a)



Gia nhiệt dung dịch chứa axit 1-amino-xyclopentancarboxylic (2,0g, 15,5mmol) và formaldehyt (37% dung dịch trong nước, 3mL) trong axit formic (4mL) ở 80°C trong 2,5 giờ. Cô đặc chất dễ bay hơi trong chân không và nạp phần cặn thu được vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,82g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1,71-2,02 (6H, m), 2,16-2,29 (2H, m), 2,77 (6H, s).

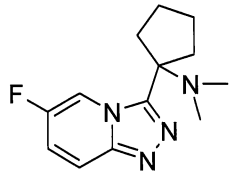
b. N'-(5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit 1-dimetylamino-xyclopentancarboxylic (Hợp chất trung gian 99b)



Bổ sung hợp chất trung gian 99a (247mg, 1,57mmol), EDC (333mg, 1,73mmol) và HOBt (21mg, 0,16mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (Đối với quy trình tham khảo, xem WO2010022076; 200mg, 1,57mmol) trong DMF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (282mg, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.54-1,73 (4H, m), 1,76-2,04 (4H, m), 2,25 (6H, s), 6,46 (1H, s), 6,64 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz), 7,23-7,33 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 3,0

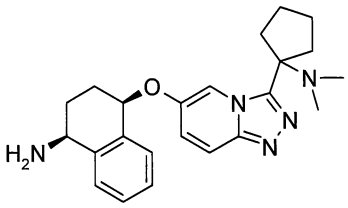
Hz), 8,94 (1H, s).

c. [1-(6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-xyclopentyl]-dimetyl-amin (Hợp chất trung gian 99c)



Thêm nhỏ giọt hexacloetan (503mg, 2,12mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp đang khuấy gồm có hợp chất trung gian 99b (282mg, 1,06mmol), trietylamin (590µL, 4,24mmol) và triphenylphosphin (555mg, 2,12mmol) trong THF (11mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 2,5 giờ và sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa cột bằng MeOH và rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (207mg, 79%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,67-1,78 (4H, m), 2,10-2,22 (8H, m), 2,24-2,34 (2H, m), 7,15 (1H, ddd, J = 10,0, 7,4, 2,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 10,0, 5,0 Hz), 8,65-8,68 (1H, m).

d. (1S,4R)-4-[3-(1-Dimetylamino-xyclopentyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 99d)



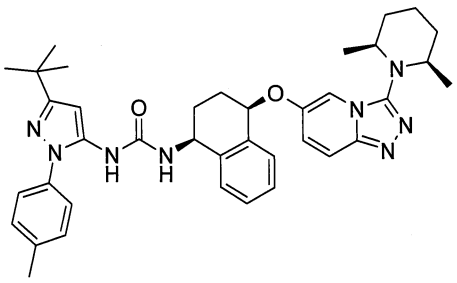
Bổ sung hợp chất trung gian A (136mg, 0,83mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 133mg, 3,34mmol) trong DMF (5mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 99c (207mg, 0,83mmol) trong DMF (3mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 90 phút. Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận MeOH và sau đó nạp vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa

giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (211mg, 65%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,49 phút, m/z 392 [MH^+].

e. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetylamino-xyclopentyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 99)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 99d (108mg, 0,27mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Đối với quy trình tham khảo xem ấn phẩm: Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 105mg, 0,27mmol) và DIPEA (93µL, 0,54mmol) trong dioxan (3mL) ở 60°C trong 18 giờ và sau đó ở 80°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và sau đó rót vào nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (23mg, 13%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,90 phút, m/z 647 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1,34 (9H, s), 1,59-1,85 (4H, m), 1,91-2,15 (3H, m), 2,18 (6H, s), 2,21-2,36 (5H, m), 2,42 (3H, s), 4,91-4,96 (1H, m), 5,34 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,37 (1H, s), 7,22-7,40 (9H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Ví dụ 100

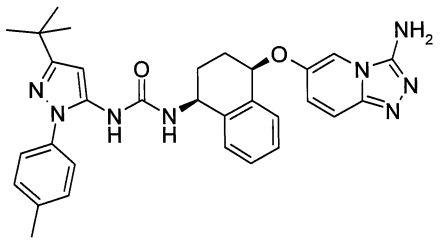


1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

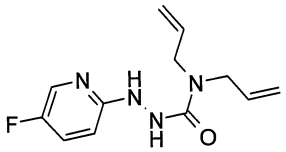
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 96c và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Đối với quy trình tham khảo xem ấn phẩm: Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 3. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 5,33 phút, m/z 647 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0,64-0,74 (6H, m), 1,34 (9H, s), 1,41-1,72 (3H, m), 1,75-2,19 (6H, m), 2,21-2,31 (1H, m), 2,42 (3H, s), 3,22-3,35 (2H, m), 4,90-4,98 (1H, m), 5,45 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,37 (1H, s), 7,19-7,40 (9H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,9, 0,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ví dụ 101

1-[(1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ure



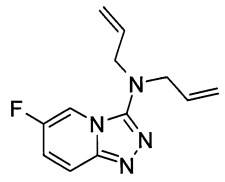
a. 2-(5-Flopyridin-2-yl)-N,N-di(prop-2-en-1-yl)hydrazincarboxamit (Hợp chất trung gian 101a)



Bổ sung N,N-di-2-propen-1-yl-carbamic clorua (Đối với quy trình tham khảo, xem, ví dụ Tetrahedron 1996, *52*, 13739-13750; 4,13g, 26,0mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (Đối với quy trình tham khảo, xem WO2010022076; 2,54g, 20,0mmol) trong DCM (150mL) và DIPEA (3,87g, 30,0mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (50 mL) và nạp vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Cô đặc các phân đoạn chứa hợp chất trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng

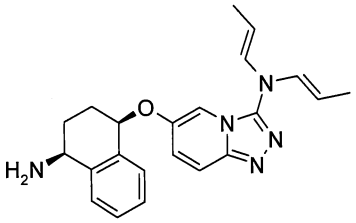
gradient 0-6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (2,30g, 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,26 phút, m/z 251 [MH^+].

b. Dialyl-(6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-amin (Hợp chất trung gian 101b)



Thêm nhỏ giọt hexacloetan (4,34g, 18,4mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp đang khuấy chứa hợp chất trung gian 101a (2,30g, 9,2mmol), trietylamin (3,71g, 36,8mmol) và triphenylphosphin (4,82g, 18,4mmol) trong THF (90mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng MeOH và tinh chế bằng FCC bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa cột bằng MeOH và rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Gom các phân đoạn chứa hợp chất và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế tiếp; FCC trên silic oxit (từ 0 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM), sau đó cột SCX-2 (các điều kiện được mô tả trên đây) và cuối cùng FCC tiếp tục trên silic oxit (từ 0 đến 2% MeOH trong EtOAc), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,34g, 62%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3,87 (4H, d, J = 6,2 Hz), 5,16-5,35 (4H, m), 5,85-6,02 (2H, m), 7,11 (1H, ddd, J = 10,0, 7,6, 2,3 Hz), 7,58-7,67 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m).

c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-bis-((E)-propenyl)-amin (Hợp chất trung gian 101c)



Bổ sung hợp chất trung gian A (1,12g, 6,92mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (40% trong dầu khoáng, 690 mg, 17.31 mmol) trong DMF (20 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Thêm dung dịch chứa hợp

chất trung gian 101b (1,34g, 5,77mmol) trong DMF (20mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tôi hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận MeOH và sau đó nạp vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,33g, 61%) dưới dạng gôm màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,92-1,13 (1H, m), 1,39 (6H, dd, J = 7,2, 1,7 Hz), 1,82-2,16 (4H, m), 2,26-2,38 (1H, m), 3,93-3,99 (1H, m), 4,99-5,10 (2H, m), 5,18 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,10 (2H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,44 (3H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,57-7,66 (2H, m).

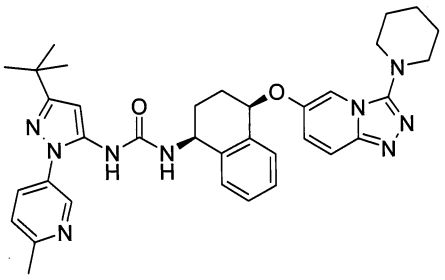
d. 1-[(1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ure (Ví dụ 101)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 101c (1,33g, 3,54mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Đối với quy trình tham khảo, xem ấn phẩm: Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 2,0g, 4,96mmol) và DIPEA (1,82, 14,16mmol) trong DMF (20mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và nạp vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tái kết tinh từ dung dịch 5% MeOH trong DCM (vài giọt xyclohexan được thêm vào để bắt đầu tái kết tinh), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (760mg, 39%) dưới dạng bụi màu trắng nhờ. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,81 phút, m/z 551 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1,34 (9H, s), 1,86-2,08 (2H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 2,42 (3H, s), 4,89-4,96 (1H, m), 5,32 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,37 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 10,0, 2,1 Hz), 7,23-7,44 (9H, m), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz).

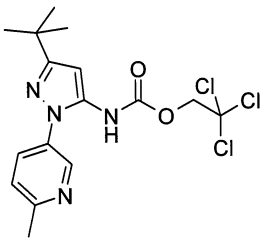
Ví dụ 102

1-[5-tert-Butyl-2-(6-metyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-

1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure



a. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-(6-metyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Hợp chất trung gian 102a)



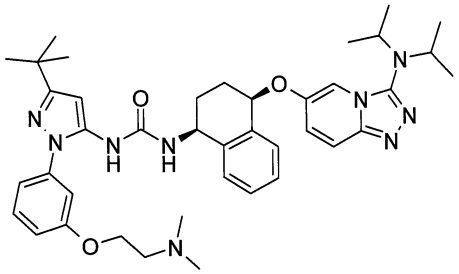
Bổ sung 2,2,2-tricloetyl cloroformat (548µL, 3,98mmol) vào hỗn hợp gồm 5-tert-butyl-2-(6-metyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-ylamin (Đối với quy trình tham khảo xem, ví dụ WO2003072569; 833mg, 3,62mmol) trong NaOH (1M trong nước, 5,4mL, 4,4mmol) và EtOAc (5mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung tiếp NaOH (1M trong nước, 5,4mL) và 2,2,2-tricloetyl cloroformat (548µL) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm tiếp NaOH (1M trong nước, 5,4mL) và 2,2,2-tricloetyl cloroformat (548µL) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung thêm NaOH (1M trong nước, 10,8mL) và 2,2,2-tricloetyl cloroformat (1,10mL) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 10 đến 50% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (550mg, 37%) dưới dạng bọt màu trắng. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,87 phút, m/z 405 [MH^+].

b. 1-[5-tert-Butyl-2-(6-metyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 102)

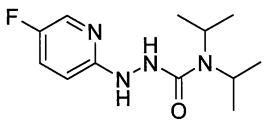
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 102a (84mg, 0,206mmol), hợp chất trung gian 3c (75mg, 0,206mmol) và DIPEA (45µL, 0,258mmol) trong dioxan (3mL) ở 65°C trong 16 giờ. Sau khi để nguội, cô đặc chất dễ bay hơi trong chân không và phân bố phần cặn thu được giữa nước và DCM. Làm khô lớp hữu cơ qua pha chia tách và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 2 đến 7% MeOH trong DCM tiếp theo HPLC (cột XBridge C18, từ 25 đến 75% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (41mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,06 phút, m/z 620 [MH^+]. H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,56-1,66 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,79-1,96 (2H, m), 1,96-2,20 (2H, m), 2,53 (3H, s), 3,13 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,75-4,84 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,35 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,23-7,43 (5H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 8,18 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ví dụ 103

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure



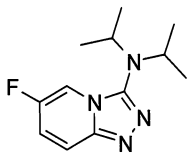
a. 2-(5-Flopyridin-2-yl)-*N*,*N*-di(propan-2-yl)hydrazincarboxamit (Hợp chất trung gian 103a)



Bổ sung trietylamin (328µL, 2,35mmol) vào dung dịch chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (Đối với quy trình tham khảo xem WO2010022076; 200mg, 1,57mmol)

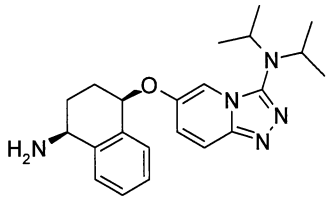
trong DCM (15mL) tiếp theo bổ sung *N,N*-diisopropylcarbamoyl clorua (282mg, 1,73mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 45°C trong 4 giờ sau đó rót vào nước và chiết bằng DCM (x 3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (200mg, 50%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,30 (12H, d, J = 6,8 Hz), 3,80-4,03 (2H, m), 6,17 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,67-6,81 (1H, m), 7,24-7,36-(1H, m), 8,02 (1H, d, J = 3,0 Hz).

b. (6-Flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-diisopropyl-amin (Hợp chất trung gian 103b)



Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ Hợp chất trung gian 103a bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong hợp chất trung gian 99c. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,09 (12H, d, J = 6,5 Hz), 3,60-3,79 (2H, m), 7,11-7,24 (1H, m), 7,44-7,62 (1H, m), 7,98-8,05 (1H, m).

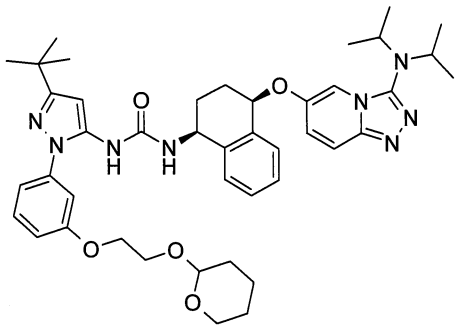
c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yloxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-diisopropyl-amin (Hợp chất trung gian 103c)



Bổ sung hợp chất trung gian A (138mg, 0,85mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 136mg, 3,39mmol) trong DMF (5mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 103b (200mg, 0,85mmol) trong DMF (3mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ. Tôi hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận MeOH và sau đó nạp vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung

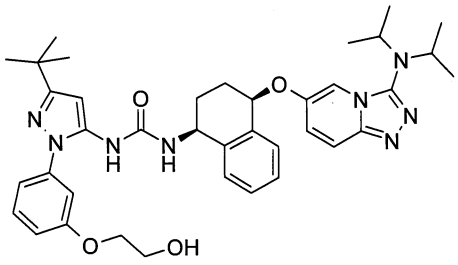
dịch 2M NH_3 trong MeOH. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (220mg, 68%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,07 phút, m/z 380 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 103d)



Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 103c và hợp chất trung gian 95c bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả để thu được hợp chất trung gian 95d. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,92 phút, m/z 765 [MH^+].

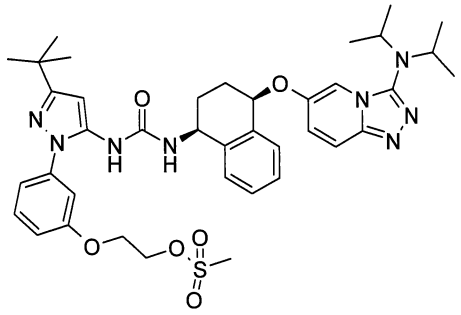
e. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 103e)



Bổ sung pyridini p-toluensulfonat (65mg, 0,26mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 103d (100mg, 0,13mmol) trong MeOH (2mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Cô đặc chất dễ bay hơi trong chân không và

phân bố phần cặn thu được giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (97mg, 99%). LCMS (Phương pháp 2): Thời gian lưu giữ 3,39 phút, m/z 681 [MH^+].

f. 2-[3-(3-tert-Butyl-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-pyrazol-1-yl)-phenoxy]-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 103f)



Bổ sung DIPEA (58µL, 0,32mmol) vào dung dịch đang được làm lạnh trong bể nước đá chứa hợp chất trung gian 103e (97mg, 0,13mmol) trong DCM (2mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (22µL, 0,27mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ sau đó phân bố giữa DCM và nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (130mg, định lượng). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,69 phút, m/z 759 [MH^+].

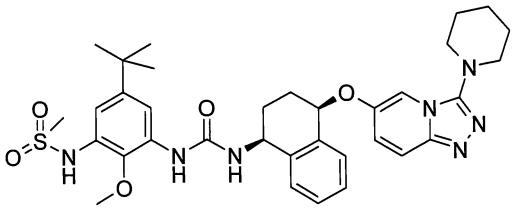
g. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 103)

Bổ sung dimetylamin (2M trong MeOH, 520µL, 1,04mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 103f (130mg, 0,13mmol) trong THF (1,5mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50 °C trong 18 giờ, sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM tiếp theo bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O,

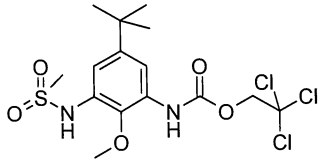
0,1% HCO_2H), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (37mg, 40%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,70 phút, m/z 708 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1,05 (12H, dd, J = 6,4, 1,8 Hz), 1,33 (9H, s), 21,89-2,30 (4H, m), 2,43 (6H, s), 2,91 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,62-3,74 (2H, m), 4,19 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,88-4,97 (1H, m), 5,42 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,37 (1H, s), 7,04-7,13 (3H, m), 7,19-7,34 (5H, m), 7,44 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ví dụ 104

N-(5-tert-Butyl-2-metoxy-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-metansulfonamit



a. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-3-metansulfonylamino-2-metoxy-phenyl)-carbamic (Hợp chất trung gian 104a)



Bổ sung NaOH (199mg, 4,97mmol) vào dung dịch đang được làm lạnh trong bể nước đá chứa *N*-[3-amino-5-(1,1-dimetyletyl)-2-metoxyphenyl]-metansulfonamit (Đối với quy trình tham khảo xem, ví dụ WO2010026096; 500mg, 1,84mmol). lấy bể nước đá ra và sự hoà tan hoàn toàn của các chất tham gia phản ứng xảy ra. Thêm 2,2,2-tricloetyl cloroformat (380µL, 2,76mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 90 phút. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 60% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (620mg, 75%) dưới dạng

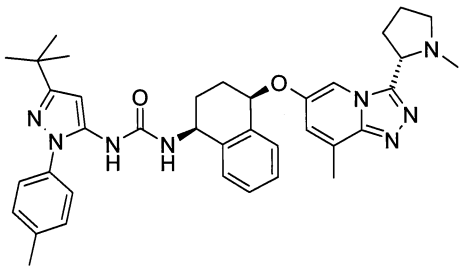
chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,98 phút, m/z 445, 447, 449 [MH^+].

b. N-(5-tert-Butyl-2-metoxy-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-metansulfonamit (Ví dụ 104)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 3c (50mg, 0,14mmol), hợp chất trung gian 104a (62mg, 0,14mmol) và DIPEA (48µL, 0,27mmol) trong dioxan (1,5mL) ở 70°C trong 18 giờ và sau đó ở 80°C trong 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và sau đó rót vào nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 1 đến 8% MeOH trong DCM và sau đó bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, gradient từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (19 mg, 21%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,47 phút, m/z 662 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,25 (9H, s), 1,57-1,66 (2H, m), 1,69-1,78 (4H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 1,98-2,24 (3H, m), 3,05 (3H, s), 3,15 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,69 (3H, s), 4,87-4,96 (1H, m), 5,59 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 6,7 Hz), 7,35-7,45 (4H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz).

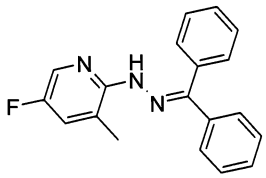
Ví dụ 105

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[8-metyl-3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



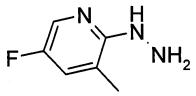
a. N-Benzhydryliden-N'-(5-flo-3-metyl-pyridin-2-yl)-hydrazin (Hợp chất trung gian

105a)



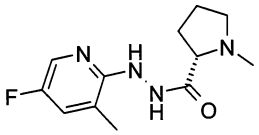
Hỗn hợp gồm 2-bromo-5-flo-3-metyl-pyridin (190mg, 1,0mmol), benzhydryliden-hydrazin (216mg, 1,1mmol), axit phenylboronic (5mol%, 6mg) và kali *tert*-butoxit (157mg, 1,4mmol) trong toluen khan (6mL) được khử khí bằng dòng argon, được xử lý bằng $Pd(OAc)_2$ (2%mol, 5mg) và raxemic (1,1′-binaphtalen-2,2′-diyl)bis(diphenylphosphin) (2%mol, 12mg) và khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng nước tiếp theo bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 1 đến 10% MeOH trong DCM tiếp theo 100% DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (196 mg, 64%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,44 phút, m/z 306 [MH^+].

b. (5-Flo-3-metyl-pyridin-2-yl)-hydrazin (Hợp chất trung gian 105b)



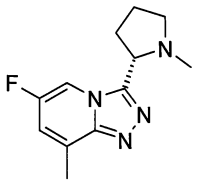
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 105a (194mg, 0,635mmol) trong toluen (13mL) bằng HCl (37%, 3,5mL) và gia nhiệt ở 110°C trong 1,5 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng toluen (x 3). Làm lạnh lớp nước đến 0°C, làm trung hoà bằng dung dịch 5N NaOH và chiết bằng DCM (x 3). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (78mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu bạc/màu xanh. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,29 phút, m/z 142 [MH^+].

c. N'-(5-Flo-3-metyl-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (S)-1-metyl-pyrolidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 105c)



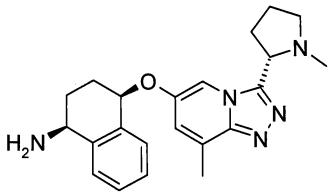
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 105b (76mg, 0,537mmol), axit (S)-1-metyl-pyrolidin-2-carboxylic (55mg, 0,72mmol) và HOBT (8mg, 0,72mmol) trong DCM khan (5mL) bằng EDC (138mg, 0,717mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 1 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (76 mg, 56%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,74-2,05 (3H, m), 2,15-2,33 (4H, m), 2,34-2,46 (1H, m), 2,52 (3H, s), 3,02-3,12 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,08-7,18 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,52 (1H, br s).

d. 6-Flo-8-metyl-3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 105d)



Thêm nhỏ giọt hexacloetan (141mg, 0,587mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp được khuấy gồm hợp chất trung gian 105c (74mg, 0,293mmol), trietylamin (166µL, 1,17mmol) và triphenylphosphin (154mg, 0,587mmol) trong THF (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô đặc phần dịch lọc trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng cột SCX. Rửa cột bằng 10% MeOH trong DCM và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 10% (2M NH_3 trong MeOH) trong DCM. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 1 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (59 mg, 86%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,88-2,12 (3H, m), 2,15-2,53 (5H, m), 2,69 (3H, s), 3,28 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,01-4,15 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (1H, s).

e. (1S,4R)-4-[8-Metyl-3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 105e)



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian A (44mg, 0,267mmol) và natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 29mg, 0,729mmol) trong DMF khan (1mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trong môi trường khí argon. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 105d (57mg, 0,243mmol) trong DMF khan (2mL) vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy ở 60°C trong 2,5 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rót vào nước đá. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng cột SCX bằng cách rửa cột bằng dung dịch 10% MeOH trong DCM và rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 10% (2M NH_3 trong MeOH) trong DCM và sau đó bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng dung dịch 10% MeOH trong DCM tiếp theo dung dịch 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (53mg, 58%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 0,38, 1,54 phút, m/z 378 [MH^+].

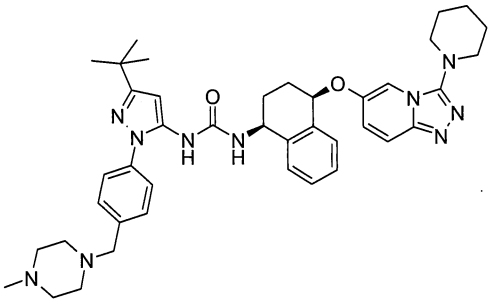
f. 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[8-metyl-3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 105)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 105e (53mg, 0,14mmol), 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Đối với quy trình tham khảo, xem ấn phẩm: Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 67mg, 0,168mmol) và DIPEA (49µL, 0,28mmol) trong DMF (2mL) ở 100°C trong 1,5 giờ trong môi trường khí argon. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan tiếp theo dung dịch

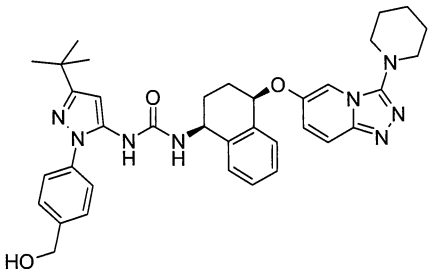
10% [2M NH_3 trong MeOH] trong EtOAc. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC (cột C18 Phenomenex Gemini, từ 5 đến 98% gradient MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (52mg, 74%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,76 phút, m/z 633 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,23 (9H, s), 1,75-2,30 (13H, m), 2,32 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,19 (1H, br s), 4,72-4,83 (1H, m), 5,30-5,38 (1H, m), 6,28 (1H, s), 7,03-7,11 (2H, m), 7,20-7,36 (8H, m), 8,00 (1H, s), 8,11 (1H, s).

Ví dụ 106

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure



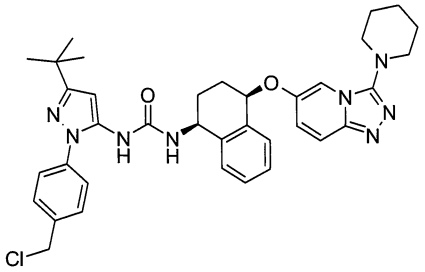
a. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 106a)



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 3c (100mg, 0,28mmol), hợp chất trung gian 33a (116mg, 0,28mmol) và DIPEA (96µL, 0,55mmol) trong dioxan (3mL) ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và EtOAc. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên

silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 1 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (156mg, 88%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,07 phút, m/z 635 [MH^+].

b. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-clometyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 106b)



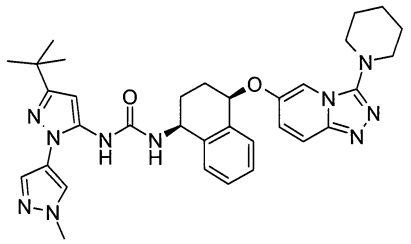
Bổ sung DIPEA (107µL, 0,61mmol) vào dung dịch được làm lạnh trong bể nước đá chứa hợp chất trung gian 106a (150mg, 0,25mmol) trong DCM (3mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (29µL, 0,37mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ. Sau khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung thêm một lượng DIPEA (65µL) và metansulfonyl clorua (30µL) vào và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,59 phút, m/z 653 [MH^+].

c. 1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 106)

Bổ sung DIPEA (130µL, 0,75mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 106b (0,25mmol) trong THF (2,5mL) tiếp theo bổ sung N-metylpiperazin (83µL, 0,75mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50 °C trong 18 giờ trong ống được bịt kín, sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng

gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM tiếp theo HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 98% gradient MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (13 mg, 7%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,44 phút, m/z 717 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,57-1,66 (2H, m), 1,68-1,77 (4H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 1,98-2,19 (5H, m), 2,22-2,46 (8H, m), 3,14 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,49 (2H, s), 4,76-4,85 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,47 (8H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ví dụ 107

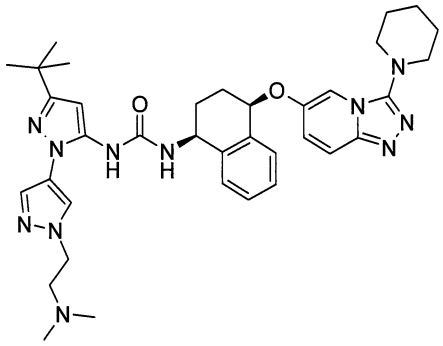


1-(3-tert-Butyl-1'-metyl-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

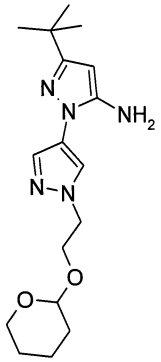
Bổ sung DIPEA (90µL, 0,55mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3c (100mg, 0,27mmol) trong dioxan (3mL) tiếp theo bổ sung 2,2,2-triclo-etyl este của axit (3-tert-butyl-1'-metyl-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl)-carbamic vào (Đối với quy trình tham khảo, xem: ví dụ US6492529; 109mg, 0,27mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 18 giờ, sau đó để nguội và rót vào nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% MeOH trong DCM tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (100mg, 61%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,05 phút, m/z 609 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,54-1,66 (2H, m), 1,67-1,76 (4H, m), 1,81-2,18 (4H, m), 3,13 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,86 (3H, s), 4,78-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,26 (1H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,25-7,41 (4H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 7,98-8,02 (2H, m).

Ví dụ 108

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure

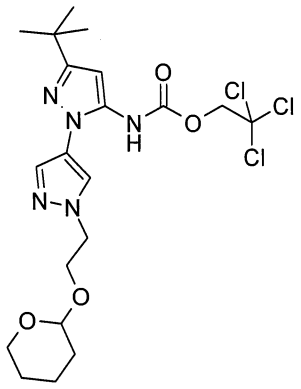


a. 3-tert-Butyl-1'-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-ylamin (Hợp chất trung gian 108a)



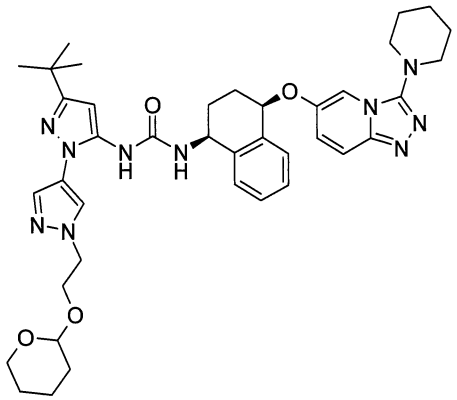
Bổ sung dung dịch chứa toluen (5mL), đã được khử khí trước bằng cách sử dụng dòng argon vào hỗn hợp gồm 4-iodo-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1H-pyrazol (Đối với quy trình tham khảo, xem: ví dụ WO2010139731; 1,54g, 4,81mmol), 5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-ylamin (668mg, 4,81mmol), đồng (I) iodua (45mg, 0,24mmol) và K_2CO_3 (1,39g, 10,1mmol). Sau đó, thêm (R,R)-(-)-*N*,*N*'-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (151µL, 0,96mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 150°C trong 2,5 giờ dưới sự chiếu vi sóng. Rót hỗn hợp phản ứng thô vào nước và chiết bằng EtOAc (x 3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,29g, 81%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,31 phút, m/z 334 [MH^+].

b. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit {3-tert-butyl-1'-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl}-carbamic (Hợp chất trung gian 108b)



Bổ sung NaOH (310mg, 7,74mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 108a (1,29g, 3,87mmol) trong nước (5mL) và EtOAc (13mL). Sau 10 phút khuấy, thêm 2,2,2-tricloetyl cloroformat (640µL, 4,65mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 75% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,24g, 63%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,92 phút, m/z 508, 510 [MH^+].

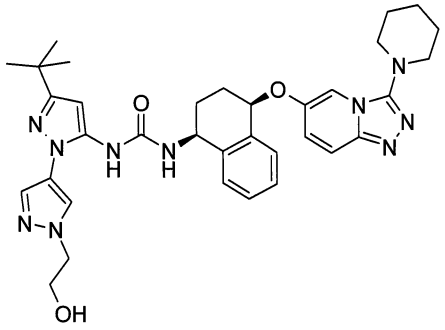
c. 1-{3-tert-Butyl-1'-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 108c)



Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 3c và hợp chất trung gian 108b bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình

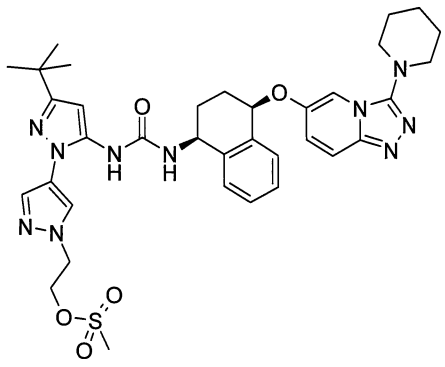
được mô tả để thu được hợp chất trung gian 106a. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,27 phút, m/z 723,5 [MH^+].

d. 1-[3-tert-Butyl-1'-(2-hydroxy-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 108d)



Bổ sung pyridin p-toluensulfonat (118mg, 0,47mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 108c (170mg, 0,23mmol) trong MeOH (2,5mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp thu được vào nước và thêm dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà vào. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (105mg, 72%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 2,96 phút, m/z 639 [MH^+].

e. 2-(3-tert-Butyl-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-[1,4']bipyrazolyl-1'-yl)-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 108e)



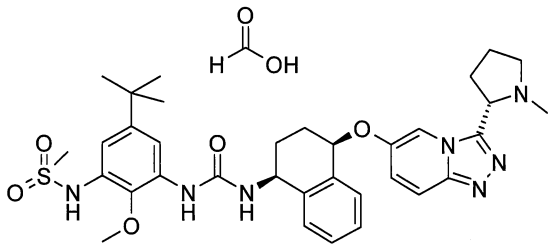
Bổ sung DIPEA (43µL, 0,25mmol) vào dung dịch được làm lạnh trong bể nước

đá chứa hợp chất trung gian 108d (105mg, 0,16mmol) trong DCM (2mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (15µL, 0,20mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,09 phút, m/z 717 [MH^+].

f. 1-[3-tert-Butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 108)

Bổ sung dimetylamin (2M trong MeOH, 0,8mL, 1,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 108e (0,20mmol) trong THF (2mL) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng thô giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (20 mg, 15%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,34 phút, m/z 666 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,54-1,65 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,81-2,13 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,67 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,3 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,79-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,26 (1H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,26-7,41 (4H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Ví dụ 109



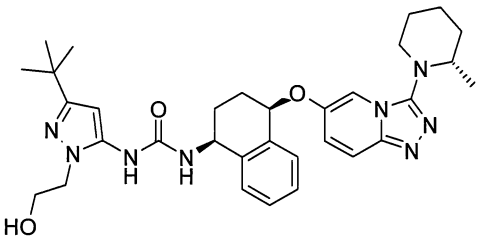
Muối N-[5-tert-Butyl-2-metoxy-3-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-

phenyl]-metansulfonamit format

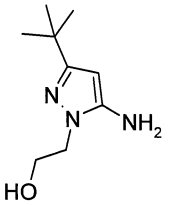
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 5c (122mg, 0,33mmol), hợp chất trung gian 104a (150mg, 0,33mmol) và DIPEA (87µL, 0,50mmol) trong dioxan (2mL) ở 60°C trong 18 giờ và sau đó ở 85°C trong 48 giờ. Cô đặc chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (88 mg, 40%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,41 phút, m/z 662 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,81-2,27 (10H, m), 2,28-2,40 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,11-3,18 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,99 (1H, t, J = 8,3 Hz), 4,83-4,99 (1H, m), 5,43 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,25-7,44 (7H, m), 7,76 (1H, d, J = 10,3 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ví dụ 110

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



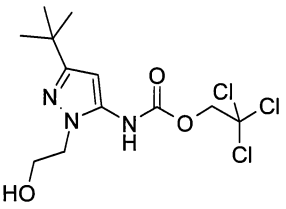
a. 2-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-etanol (Hợp chất trung gian 110a)



Thêm 2-hydrazino-etanol (2,98mL, 44,0mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 4,4-dimetyl-3-oxo-pentannitril (5,0g, 40,0mmol) trong EtOH (mức IMS, 40mL) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo bổ sung HCl đậm đặc (0,4mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ sau đó để nguội và cô đặc trong chân không. Nghiền phần cặn thu được bằng pentan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này

(7,4g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,81 phút, m/z 184 [MH^+].

b. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit [5-tert-butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-carbamic (Hợp chất trung gian 110b)



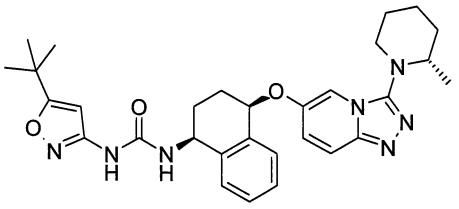
Cho nhỏ giọt 2,2,2-tricloetyl cloroformat (3,24mL, 23,5mmol) trong 5 phút vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 110a (4,11g, 22,4mmol) trong NaOH (1M trong nước, 33,6mL, 33,6mmol) và EtOAc (35mL) được làm lạnh ở 0°C trong môi trường khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Thêm tiếp 2,2,2-tricloetyl cloroformat (462µL) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm tiếp NaOH (1M trong nước, 15mL) và 2,2,2-tricloetyl cloroformat (462µL) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Hoà tan phần cặn thu được trong xyclohexan (100mL) và để yên trong 5 ngày. Huyền phù thu được được lọc và chất rắn được gom lại bằng cách lọc được lọc rửa bằng một lượng xyclohexan bổ sung để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (3,64g, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Cô đặc phần dịch lọc trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm 50% EtOAc trong xyclohexan, sau đó phân bố giữa DCM và nước. Làm khô lớp hữu cơ qua bộ tách pha và cô đặc trong chân không để thu được thêm một lượng hợp chất được nêu ở đề mục này nữa (1,43g, 18%) dưới dạng gôm màu da cam. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,72 phút, m/z 358 [MH^+].

c. 1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 110)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 110b (143mg, 0,40mmol), hợp chất trung gian 81d (1151mg, 0,40mmol) và DIPEA (82µL, 0,50mmol) trong dioxan (5mL)

ở 100°C trong 4 giờ. Sau khi để nguội, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và sau đó phân bố giữa nước và DCM. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô qua bộ tách pha và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 3 đến 15% MeOH trong DCM tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (36mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng thuỷ tinh. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,02 phút, m/z 587 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (9H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,88-2,22 (4H, m), 2,86-2,96 (1H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,63-3,71 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,82-4,91 (1H, m), 5,00 (1H, br s), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,07 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,35-7,42 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,19-8,23 (1H, m).

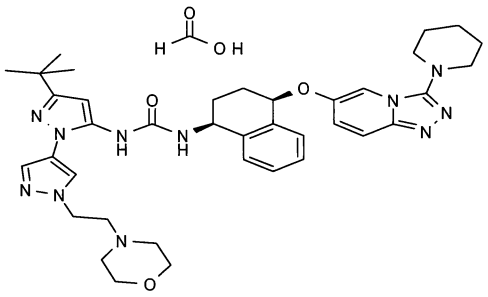
Ví dụ 111



1-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 81d và 2,2,2-triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-carbamic (Đối với quy trình tham khảo, xem WO2006091671) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 110 bước c. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,67 phút, m/z 544 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 1,88-2,22 (4H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 4,86-4,95 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,40 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,10 Hz), 9,31 (1H, s).

Ví dụ 112

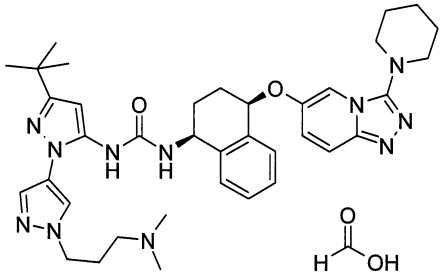


Muối 1-[3-tert-Butyl-1'-(2-morpholin-4-yl-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure format

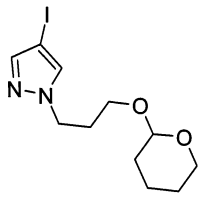
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 108e và morpholin bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 108. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,37 phút, m/z 708 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 1,67-1,76 (4H, m),1,79- 2,19 (4H, m), 2,41 (4H, d, J = 4,7 Hz), 2,72 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,53 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,78-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,25 (1H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,25-7,41 (4H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 8,00 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,16 (1H, s).

Ví dụ 113

Muối 1-[3-tert-Butyl-1'-(3-dimetylamino-propyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure format

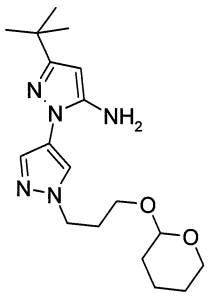


a. 4-Iodo-1-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 113a)



Thêm 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran (1,84mL, 10,8mmol) vào hỗn hợp gồm 4-iodo-1H-pyrazol (2,0g, 10,3mmol) và Cs_2CO_3 (5,04g, 15,5mmol) trong MeCN (28mL) và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng thô vào nước và chiết bằng EtOAc (x 3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 80% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (2,95g, 81%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 150-1,58 (4H, m), 1,65-1,90 (2H, m), 2,12 (2H, qn, J = 6,4 Hz), 3,35 (1H, dt, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,46-3,54 (1H, m), 3,73 (1H, dt, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,80-3,88 (1H, m), 4,26 (2H, td, J = 6,9, 1,5 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 4,5, 3,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,50 (1H, s).

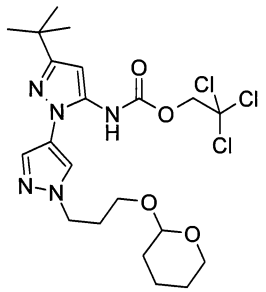
b. 3-tert-Butyl-1'-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-ylamin (Hợp chất trung gian 113b)



Bổ sung dung dịch chứa toluen (4,6mL), đã được khử khí trước bằng cách sử dụng dòng argon, vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 113a (1,50g, 4,46mmol), 5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-ylamin (620mg, 4,46mmol), đồng (I) iodua (42mg, 0,22mmol) và K_2CO_3 (1,29g, 9,37mmol). Sau đó, thêm (R,R)-(-)-N,N'-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (141µL, 0,89mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 140°C trong 2,5 giờ dưới sự chiếu vi sóng. Rót hỗn hợp phản ứng thô vào nước và chiết bằng EtOAc (x 3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được

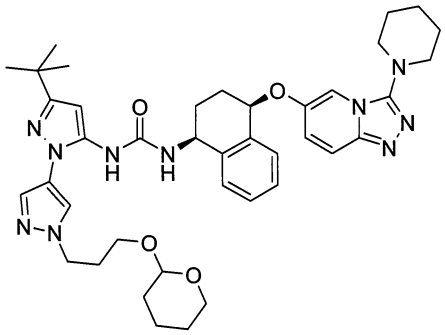
nêu ở đề mục này (1,14g, 73%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,34 phút, m/z 348 [MH^+].

c. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit {3-tert-Butyl-1'-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl}-carbamic (Hợp chất trung gian 113c)



Cho NaOH (263mg, 6,57mmol) vào hỗn hợp được khuấy gồm hợp chất trung gian 113b (1,14g, 3,28mmol) trong nước (6mL) và EtOAc (12mL). Sau 10 phút, thêm 2,2,2-tricloetyl cloroformat (543µL, 3,94mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,57g, 91%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,99 phút, m/z 522, 524 [MH^+].

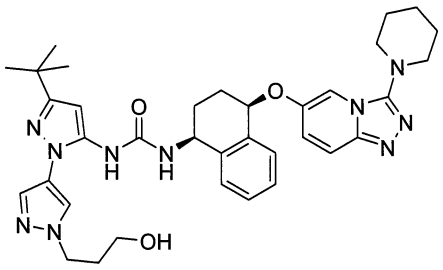
d. 1-{3-tert-Butyl-1'-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 113d)



Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 3c và hợp chất trung gian 113c bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả để thu được hợp chất trung gian 106a. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian

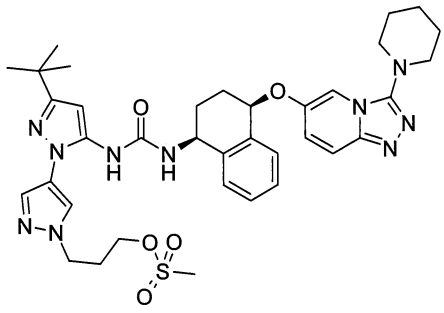
lưu giữ 3,34 phút, m/z 737 [MH^+].

e. 1-[3-tert-Butyl-1'-(3-hydroxy-propyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 113e)



Bổ sung pyridini p-toluensulfonat (179mg, 0,71mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 113d (263mg, 0,36mmol) trong MeOH (2,5mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp thu được vào nước và thêm dung dịch nước $NaHCO_3$bão hoà vào. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 3 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (163mg, 70%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,00 phút, m/z 653 [MH^+].

f. 3-(3-tert-Butyl-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-[1,4']bipyrazolyl-1'-yl)-propyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 113f)



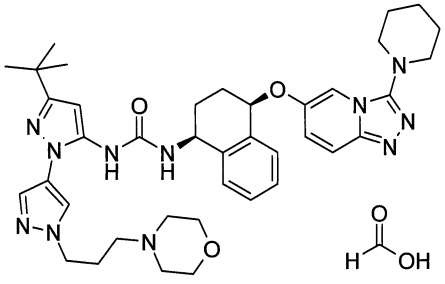
Bỏ sung DIPEA (174µL, 1,0mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng bể nước đá chứa hợp chất trung gian 113e (163mg, 0,25mmol) trong DCM (3mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (39µL, 0,50mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các

lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,12 phút, m/z 731 [MH^+].

g. Muối 1-[3-tert-butyl-1'-(3-dimetylamino-propyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure format (Ví dụ 113)

Thêm dimetylamin (2M trong MeOH, 0,5mL, 1,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 113f (0,125mmol) trong THF (1,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (10mg, 12%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,36 phút, m/z 680 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,21 (9H, s), 1,54-1,65 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,81-1,95 (4H, m), 1,99-2,07 (4H, m) 2,08 (6H, s), 2,16 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,79 (1H, td, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,21 (1H, s), 7,09-7,14 (2H, m), 7,22-7,37 (4H, m), 7,55-7,62 (3H, m), 7,97-8,01 (2H, m), 8,22 (0,4H, br s).

Ví dụ 114

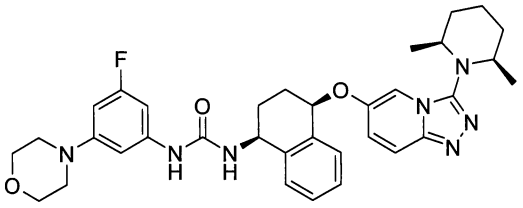


Muối 1-[3-tert-butyl-1'-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure format

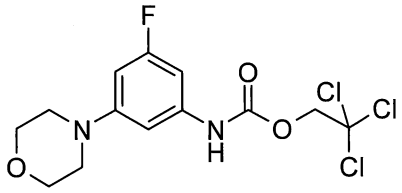
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 113f và morpholin bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 113. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,36 phút, m/z 722 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,20 (9H, s), 1,54-1,60 (2H, m), 1,65-1,72 (4H, m), 1,80-1,96 (4H, m), 1,98-2,10 (4H, m) 2,22 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,24-2,30 (4H, m), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,50 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,79 (1H, td, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,21 (1H, s), 7,10-7,15 (2H, m), 7,22-7,36 (4H, m), 7,55-7,62 (3H, m), 7,97-8,01 (2H, m), 8,22 (0,3H, br s).

Ví dụ 115

1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-Dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-(3-flo-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ure



a. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit (3-flo-5-morpholin-4-yl-phenyl)-carbamic (Hợp chất trung gian 115a)

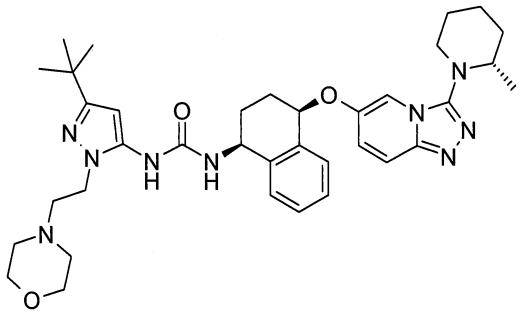


Bổ sung 2,2,2-tricloetyl cloroformat (1,05mL, 7,65mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 3-flo-5- morpholin-4-ylanilin (quy trình tham khảo, xem EP1102743; 1,0g, 5,10mmol) và trietylamin (1,77mL, 10,2mmol) trong THF (25mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,89g, 99%) dưới dạng dầu trong. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,75 phút, m/z 371, 373 [MH^+].

b. 1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-Dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-(3-flo-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ure (Ví dụ 115)

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 96c và hợp chất trung gian 115a bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 99. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,70 phút, m/z 614 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,35-1,53 (3H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,72-1,78 (1H, m), 1,82-1,99 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 3,03 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,08-3,20 (2H, m), 3,65-3,69 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,80-4,88 (1H, td, J = 8,7, 5,5 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,31 (1H, dt, J = 12,4, 2,0 Hz), 6,68 (1H, br s), 6,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,81 (1H, dt, J = 11,3, 1,9 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,29-7,37 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,8, 0,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,51 (1H, s).

Ví dụ 116

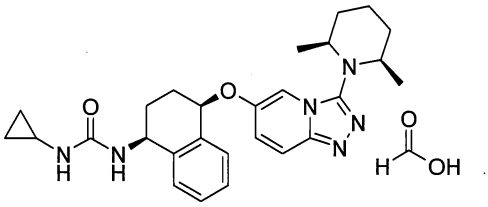


1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

Khuấy dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 110 (80mg, 0,136mmol), DIPEA (71µL, 0,409mmol) và metansulfonyl clorua (26µL, 0,34mmol) trong DCM (3mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Thêm tiếp DIPEA (71µL) và metansulfonyl clorua (26µL) vào và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Thêm nước (1mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (2mL) vào và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ gom lại qua bộ tách pha và cô đặc trong chân không. Hoà tan phần cặn thu được trong DMF (2 mL) và morpholin

(36 µL, 0,41mmol) và gia nhiệt ở 75°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội, cô đặc chất dễ bay hơi trong chân không và nạp phần cặn thu được vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô đặc trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (23 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,48 phút, m/z 656 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (9H, s), 1,46-1,58 (2H, m), 1,63-1,73 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,02-2,24 (2H, m), 2,35-2,43 (4H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,87-2,97 (1H, m), 3,14-3,22 (2H, m), 3,55 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,01 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,82-4,92 (1H, m), 5,51-5,57 (1H, m), 6,04 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,27-7,42 (4H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,72 (1H, s), 8,37-8,45 (1H, m).

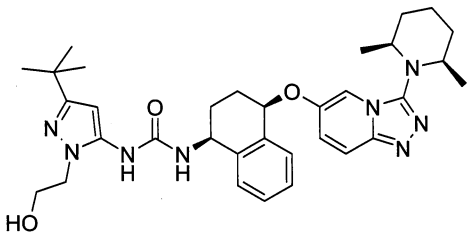
Ví dụ 117



Muối 1-xyclopropyl-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 96c và 4-nitrophenyl xyclopropylcarbamat (Đối với quy trình tham khảo, xem WO2007/72158) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 99. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,70 phút, m/z 614 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,31-0,35 (2H, m), 0,52-0,60 (8H, m), 1,33-1,56 (3H, m), 1,63-1,70 (2H, m), 1,73-1,88 (3H, m), 1,94-2,11 (2H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 4,78 (1H, td, J = 8,6, 6,8 Hz), 5,47 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,27-7,32 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,12 (0,6H, br s).

Ví dụ 118

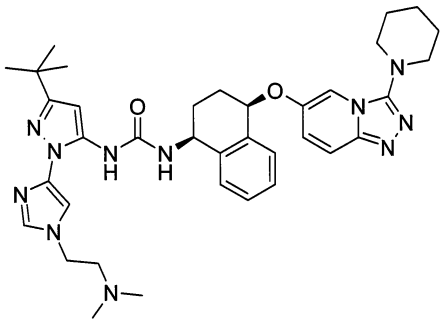


1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 96c (160mg, 0,41mmol), hợp chất trung gian 110b (142mg, 0,41mmol) và DIPEA (142µL, 0,82mmol) trong dioxan (5mL) ở 80°C qua đêm. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và DCM. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 1 đến 8% MeOH trong DCM tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (86mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng thuỷ tinh. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,32 phút, m/z 601 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,17 (9H, s), 1,35-1,55 (3H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 1,82-2,00 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 3,09-3,19 (2H, m), 3,62 (2H, br s), 3,90 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,7 Hz), 4,92-4,98 (1H, br s), 5,50 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,02 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,30-7,36 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,7, 0,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,14 (1H, s).

Ví dụ 119

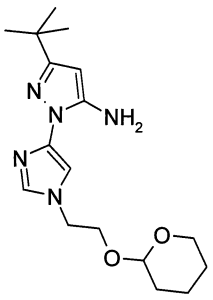
1-{5-tert-Butyl-2-[1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure



a. 4-Iodo-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1H-imidazol và 5-Iodo-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1H-imidazol (Hợp chất trung gian 119a)

Bổ sung 2-(2-bromothoxy)tetrahydro-2H-pyran (1,18mL, 5,64mmol) vào hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá gồm có 4-iodo-1H-imidazol (1,0g, 5,13mmol) và natri hydroxit (226mg, 5,64mmol) trong DMF (10mL) và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng thô vào nước và chiết bằng EtOAc (x 3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 20 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,50g, 91%) dưới dạng hỗn hợp 2:1 gồm các chất đồng phân vùng. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,03 phút, m/z 323 [MH^+].

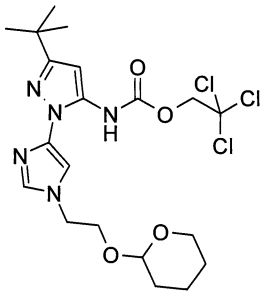
b. 5-tert-Butyl-2-{1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1H-imidazol-4-yl}-2H-pyrazol-3-ylamin (Hợp chất trung gian 119b)



Bổ sung dung dịch chứa toluen (10mL), đã được khử khí trước bằng cách sử

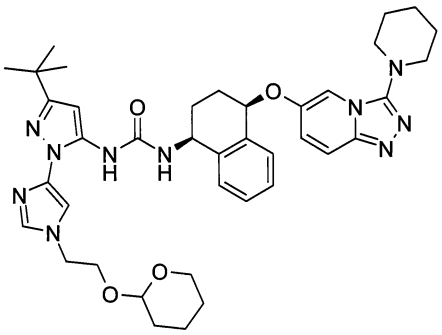
dụng dòng argon, vào hỗn hợp gồm có hợp chất trung gian 119a (1,50g, 4,66mmol), 5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-ylamin (648mg, 4,66mmol), đồng(I)iodua (44mg, 0,23mmol) và K_2CO_3 (1,35g, 9,78mmol). Sau đó, thêm (R,R)-(-)-*N*,*N*'-dimetyl-1,2-xyclohexanediamin (147µL, 0,93mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 150°C trong 3 giờ dưới sự chiếu vi sóng. Rót hỗn hợp phản ứng thô vào nước và chiết bằng EtOAc (x 3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được sản phẩm gồm có hợp chất được nêu ở đề mục này (550mg) trong hỗn hợp với chất đồng phân 5-iodo-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1H-imidazol không phản ứng. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,32 phút, m/z 334 [MH^+].

c. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-{1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1H-imidazol-4-yl}-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Hợp chất trung gian 119c)



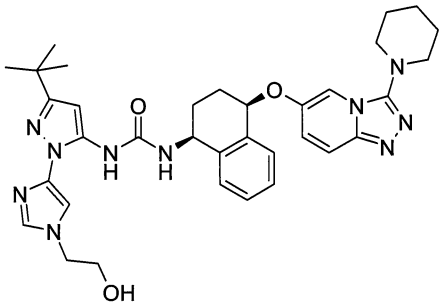
Bổ sung NaOH (132mg, 3,30mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 119b (550mg) trong nước (3 mL) và EtOAc (6mL). Sau 10 phút khuấy, thêm 2,2,2-tricloetyl cloroformat (273µL, 1,98mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 80% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (175 mg). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 4,54 phút, m/z 508, 510 [MH^+].

d. 1-(5-tert-Butyl-2-{1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1H-imidazol-4-yl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 119d)



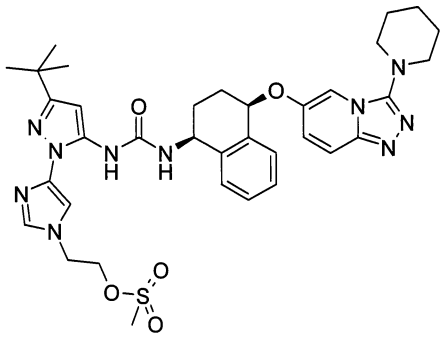
Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 3c và hợp chất trung gian 119c bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả để thu được hợp chất trung gian 106a. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 5,52 phút, m/z 723 [MH^+].

e. 1-{5-tert-Butyl-2-[1-(2-hydroxy-etyl)-1H-imidazol-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Hợp chất trung gian 119e)



Bổ sung pyridini p-toluensulfonat (94mg, 0,37mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 119d (135mg, 0,19mmol) trong MeOH (2mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp thu được vào nước và thêm dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà vào. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 2 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (65mg, 53%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 2,96 phút, m/z 639 [MH^+].

f. 2-[4-(3-tert-butyl-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-pyrazol-1-yl)-imidazol-1-yl]-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 119f)



Bổ sung DIPEA (71µL, 0,41mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng bể nước đá chứa hợp chất trung gian 119e (65mg, 0,10mmol) trong DCM (1,5mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (16µL, 0,20mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,23 phút, m/z 717 [MH^+].

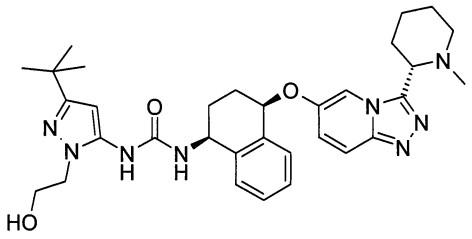
g. 1-{5-tert-Butyl-2-[1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 119)

Bổ sung dimetylamin (2M trong MeOH, 0,4mL, 0,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 119f (0,10mmol) trong THF (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM tiếp theo HPLC (cột XBridge C18, từ 30 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% NH_4OH), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (12mg, 18%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,43 phút, m/z 666 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,21 (9H, s), 1,54-1,60 (2H, m), 1,65-1,71 (4H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 1,95-2,05 (1H, m) 2,13 (6H, s), 2,13-2,16 (1H, m), 2,55 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,86 (1H, td, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,32 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J = 10,0, 1,9 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,28-7,36 (3H, m), 7,56-

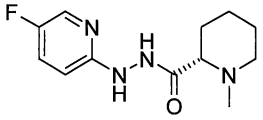
7,59 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,63 (1H, br s).

Ví dụ 120

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

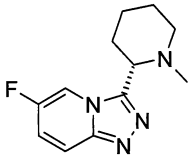


a. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (S)-1-metyl-piperidin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 120a)



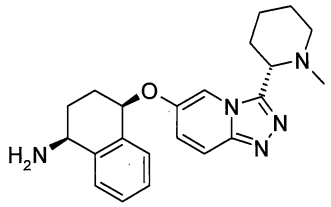
Bổ sung HATU (790mg, 2,09mmol) và DIPEA (606µL, 3,48mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-1-metyl-piperidin-2-carboxylic (250mg, 1,74mmol) và (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (244mg, 1,92mmol) trong DCM (20mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 45°C trong 1 giờ sau đó để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (272mg, 62%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 0,87 phút, m/z 253 [MH^+].

b.6-Flo-3-((S)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 120b)



Bổ sung nhỏ giọt hexacloetan (505mg, 2,14mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp đang khuấy gồm có hợp chất trung gian 120a (270mg, 1,07mmol), trietylamin (595µL, 4,28mmol) và triphenylphosphin (560mg, 2,14mmol) trong THF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ và sau đó pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong EtOAc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (105mg, 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,34-1,51 (1H, m), 1,62-1,92 (5H, m), 2,00 (3H, s), 2,20 (1H, td, J = 11,4, 3,7 Hz), 3,06 (1H, m), 3,87 (1H, dd, J = 10,9, 3,3 Hz), 7,18 (1H, ddd, J = 9,8, 7,6, 2,3 Hz), 7,71 (1H, ddd, J = 9,9, 5,0, 0,7 Hz), 8,75-7,79 (1H, m).

c.(1S,4R)-4-[3-((S)-1-Metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 120c)



Bổ sung thêm hợp chất trung gian A (88mg, 0,54mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 54mg, 1,34mmol) trong DMF (1mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút. Dung dịch chứa hợp chất trung gian 120b (105mg, 0,45mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong 90 phút. Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận MeOH và sau đó nạp vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (77 mg, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,38-1,51 (1H, m), 1,52-1,90 (6H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,03 (3H, s), 2,04-2,15 (1H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 2,33-2,44 (1H, m), 2,99-3,06 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J = 11,3, 3,2 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 7,9, 5,1 Hz), 5,23 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 9,9, 2,2

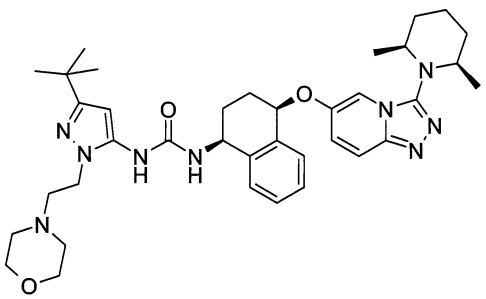
Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 9,9, 0,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,2 Hz).

d. 1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 120)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 120c (35mg, 0,10mmol), hợp chất trung gian 110b (54mg, 0,15mmol) và DIPEA (53µL, 0,30mmol) trong dioxan (1mL) ở 50°C qua đêm. Sau khi để nguội, nạp hỗn hợp phản ứng vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 1 đến 8% MeOH trong DCM tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (4 mg, 7%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng thuỷ tinh. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,02 phút, m/z 586 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1,20-1,30 (2H, m), 1,25 (9H, s), 1,40-1,52 (1H, m), 1,63-1,83 (3H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,06-2,20 (3H, m), 2,24 (1H, td, J = 11,7, 3,1 Hz), 2,31-2,38 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 3,81 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 8,1, 6,5 Hz), 5,36 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,12 (1H, s), 7,24 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,28-7,37 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 9,9, 0,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 1,9 Hz).

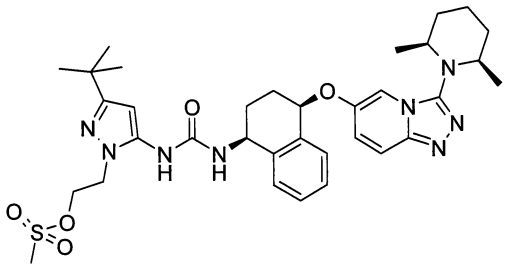
Ví dụ 121

1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



a. 2-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 121a)



Bổ sung DIPEA (49µL, 0,18mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng bể nước đá chứa hợp chất của ví dụ 118 (43mg, 0,07mmol) trong DCM (1,5mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (11µL, 0,11mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,38 phút, m/z 679 [MH^+].

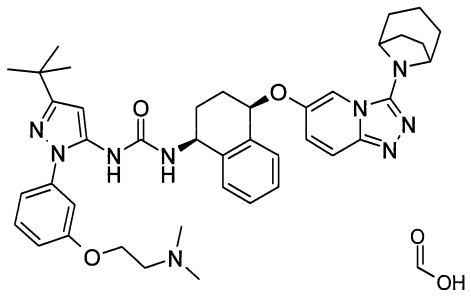
b. 1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 121)

Bổ sung DIPEA (50µL, 0,29mmol) và morpholin (25µL, 0,29mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 121a (0,07mmol) trong THF (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (19 mg, 39%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,65 phút, m/z 670 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,56 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,59 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,16 (9H, s), 1,37-1,55 (3H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,34 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,09-3,19 (2H, m), 3,50 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,95 (2H, t, J = 7,2 Hz),

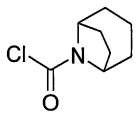
4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,7 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,2 Hz), 5,99 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,30-7,36 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,7, 0,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,19 (1H, s).

Ví dụ 122

Muối 1-{(1S,4R)-4-[3-(8-Aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure format

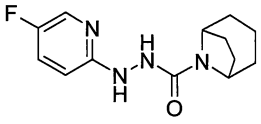


a. 8-Aza-bixyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl clorua (Hợp chất trung gian 122a)



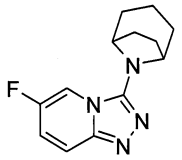
Bổ sung từng phần triphosgen (595mg, 2,00mmol) vào dung dịch được làm mát (10°C) chứa 8-aza-bixyclo[3.2.1]octan (295mg, 2,00mmol) và pyridin (486µL, 6,02mmol) trong DCM (10mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Tôi hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl (1M trong nước, 10mL) và khuấy trong 30 phút. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng HCl (1M trong nước), nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (244mg, 70%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,46-1,70 (4H, m), 1,72-1,92 (5H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 4,39-4,44 (2H, m).

b. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit 8-aza-bixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylic (Hợp chất trung gian 122b)



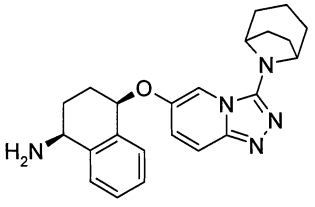
Bổ sung DIPEA (721µL, 4,15mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 122a (240mg, 1,38mmol) và (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (176mg, 1,38mmol) trong DCM (10mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 ngày. Sau đó, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% MeOH trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (170mg, 47%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,31 phút, m/z 265 [MH^+].

c. 3-(8-Aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 122c)



Bổ sung nhỏ giọt hexacloetan (296mg, 1,25mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp đang khuấy gồm có hợp chất trung gian 122b (165mg, 0,62mmol), trietylamin (350µL, 2,50mmol) và triphenylphosphin (327mg, 1,25mmol) trong THF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3,5 giờ và sau đó gia nhiệt đến 60°C qua đêm. Làm gia tăng nhiệt độ đến 70°C trong 5 ngày, sau đó để nguội và cô đặc trong chân không. Hấp thu phần cặn trong dioxan, và xử lý lại bằng hexacloetan (150mg, 0,63mmol) và trietylamin (200µL, 1,43mmol) ở 115°C qua đêm. Để nguội hỗn hợp và cô đặc trong chân không. Hấp thu phần cặn trong metanol và nạp vào cột SCX. Rửa cột bằng MeOH và sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (117mg, 76%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,88 phút, m/z 247 [MH^+].

d. (1S,4R)-4-[3-(8-Aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 122d)



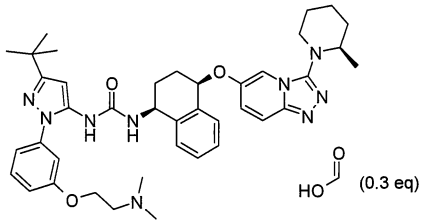
Bổ sung hợp chất trung gian A (73mg, 0,45mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 51mg, 1,3mmol) trong DMF (1,5mL) tiếp theo bổ sung hợp chất trung gian 122c (110mg, 0,45mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội, làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận NH_4Cl (nước bão hoà) và chiết pha nước bằng EtOAc (x 3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (98 mg, 56%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,26 phút, m/z 390 [MH^+].

e. Muối 1-{(1S,4R)-4-[3-(8-Aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure format (Ví dụ 122)

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 95c và hợp chất trung gian 122d theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 95. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,55 phút, m/z 318.5 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,46-1,58 (3H, m), 1,63-1,79 (3H, m), 1,87-2,16 (8H, m), 2,19 (6H, s), 2,61 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,99 (2H, m), 4,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,81 (1H, m), 5,52 (1H, m), 6,32 (1H, s), 6,96 (1H, m), 7,05-7,17 (4H, m), 7,25-7,42 (5H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, s).

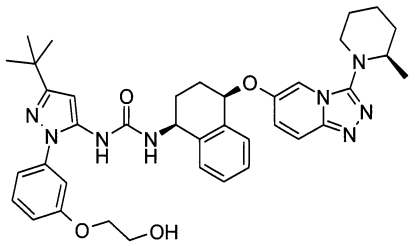
Ví dụ 123

Muối 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format một phần



a. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-

naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 123a)



Hợp chất được nêu ở đề mục này được điều chế từ (R)-2-metyl piperidin bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả đối với việc điều chế hợp chất trung gian 95e. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,63 phút, m/z 679 [MH^+].

b. Muối 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format một phần (Ví dụ 123)

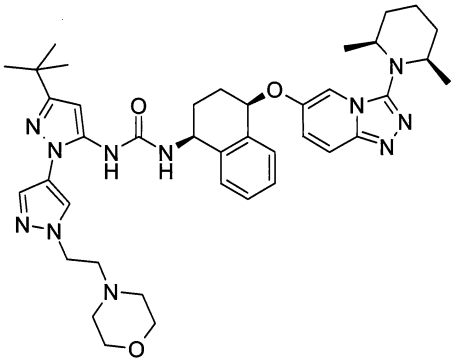
Bổ sung metansulfonyl clorua (36,5mg, 0,318mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 123a (108mg, 0,159mmol) và DIPEA (0,083mL, 0,48mmol) trong DCM (4mL) và dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Thêm nước (2mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (2mL), sau đó chiết lớp nước bằng DCM (4mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu vàng.

Hoà tan chất rắn trong THF (2mL), sau đó thêm dimetylamin (2 M trong THF, 1,6mL, 3,2mmol) vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong lọ bịt kín trong 18 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (1mL), đổ vào cột SCX-2 (5 g), rửa bằng MeOH (20mL) và rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (20 mL); cô đặc trong chân không thu được chất rắn màu vàng dạng thuỷ tinh (98mg). MDAP (Phương pháp 7) thu được chất rắn màu vàng nhạt (63mg). Tinh chế thêm bằng HPLC (Gemini C18, từ 15 đến 65% MeCN trong nước, 0,1% HCO_2H, 20 phút, × 2) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (18,6mg, 17%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,62 phút, m/z 706,6 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,88 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,48-1,56 (2H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 1,76-1,96 (4H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 2,17

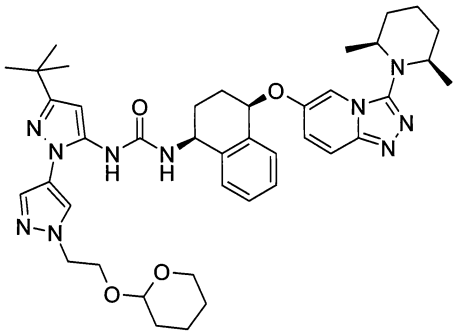
(6H, s), 2,59 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,95 (1H, ddd, J = 12,2, 8,1, 4,8 Hz), 3,18 (1H, dt, J = 12,1, 4,3 Hz), 3,26-3,29 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,53 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,31 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,09 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,41 (6H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,34 (1H, s), 8,50 (0,3H, s).

Ví dụ 124

Muối 1-[3-tert-Butyl-1'-(2-morpholin-4-yl-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format



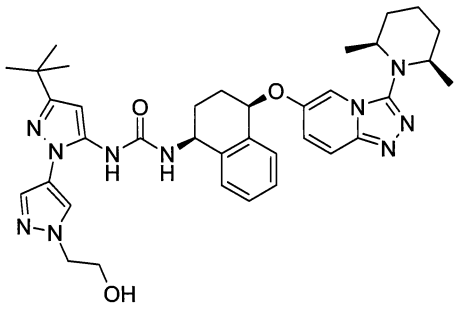
a. 1-{3-tert-Butyl-1'-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 124a)



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 96c (200mg, 0,51mmol), hợp chất trung gian 108b (261mg, 0,51mmol) và DIPEA (178µL, 1,02mmol) trong dioxan (5mL) ở 80°C qua đêm. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và DCM. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng

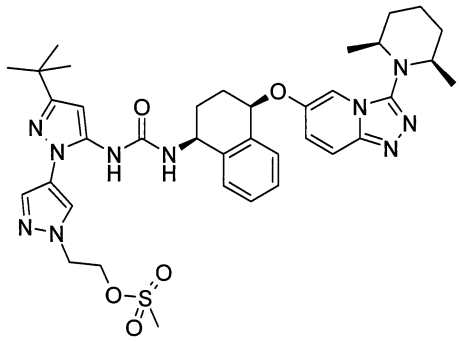
FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 1 đến 10% MeOH trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (364mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng thuỷ tinh%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,69 phút, m/z 751 [MH^+].

b. 1-[3-tert-Butyl-1'-(2-hydroxy-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 124b)



Bổ sung pyridin *p*-toluensulfonat (160mg, 0,64mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 124a (239mg, 0,32mmol) trong MeOH (3,5mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp thu được vào nước và thêm dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà vào. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 3 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (174 mg, 82%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,22 phút, m/z 667 [MH^+].

c. 2-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-[1,4']bipyrazolyl-1'-yl]-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 124c)

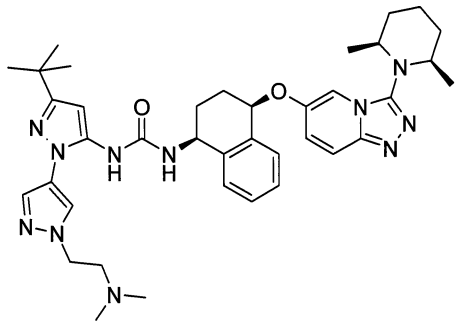


Bổ sung DIPEA (182µL, 1,0mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng bể nước đá chứa hợp chất trung gian 124b (174mg, 0,26mmol) trong DCM (3mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (41µL, 0,52mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,47 phút, m/z 746 [MH^+].

d. Muối 1-[3-tert-Butyl-1'-(2-morpholin-4-yl-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 124)

Bổ sung DIPEA (90µL, 0,52mmol) và morpholin (45µL, 0,52mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 124c (0,13mmol) trong THF (2,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (26mg, 26%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,70 phút, m/z 736 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,20 (9H, s), 1,34-1,54 3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,08-3,18 (2H, m), 3,49 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,80 (1H, dt, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,49 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,28-7,33 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,96 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,14 (0,6H, br s).

Ví dụ 125

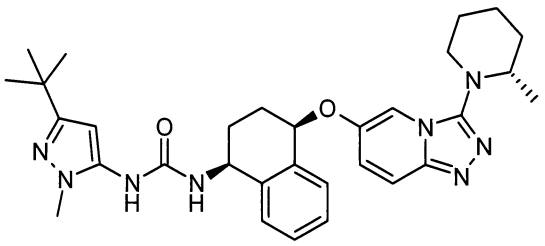


1-[3-tert-Butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

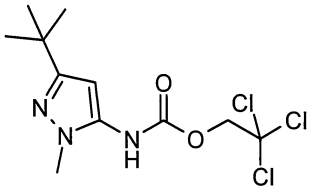
Thêm dimetylamin (2M trong MeOH, 1,3mL, 2,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 124c (0,13mmol) trong THF (2,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 2 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (26 mg, 29%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,68 phút, m/z 694 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,20 (9H, s), 1,34-1,54 3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,23 (6H, br s), 2,77 (2H, br s), 3,08-3,18 (2H, m), 4,22 (2H, br s), 4,80 (1H, dt, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,49 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,28-7,33 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,02 (1H, s).

Ví dụ 126

1-(5-tert-Butyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure



a. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit (5-tert-butyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Hợp chất trung gian 126a)



Xử lý dung dịch chứa 5-tert-butyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-ylamin (0,5g, 3,26mmol) trong EtOAc (10mL) bằng dung dịch nước NaOH (1M, 5,87mmol), tiếp theo xử lý bằng 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,54mL, 3,92mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phân bố hỗn hợp giữa EtOAc (10 mL) và nước (2 x 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu da cam nhạt (0,915g, 86%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,88 phút, m/z 328/330 [MH^+].

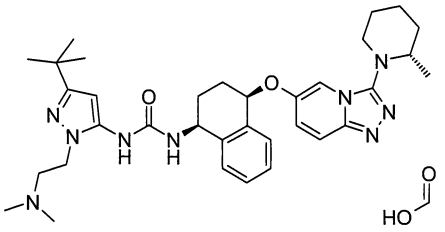
b. 1-(5-tert-Butyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 126)

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 126a (70mg, 0,21mmol), hợp chất trung gian 81d (80mg, 0,21mmol) và DIPEA (55µL, 0,32mmol) trong dioxan (1mL) ở 70°C trong 18 giờ. Nghiền hỗn hợp bằng dietyl ete (1mL) và tinh chế chất rắn thu được bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng thuỷ tinh (25 mg, 21%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,19 phút, m/z 557,3 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,20 (9H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,87-2,03

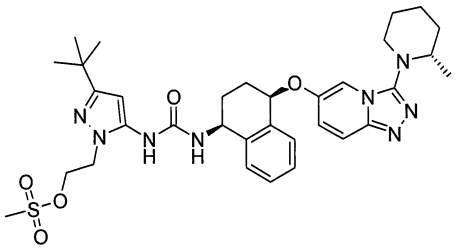
(2H, m), 2,03-2,22 (2H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,13-3,20 (1H, m,), 3,39 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 3,57 (3H, s), 4,83-4,91 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,02 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,35-7,42 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,7, 1,0 Hz), 7,70-7,73(1H, m), 8,28 (1H, s).

Ví dụ 127

Muối 1-[5-tert-Butyl-2-(2-dimetylamino-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format



a. 2-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 127a)



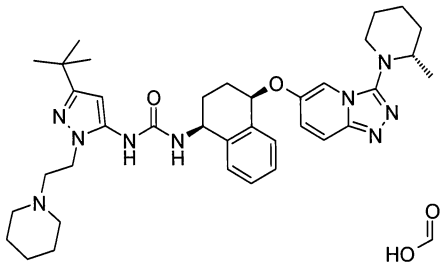
Bổ sung metansulfonyl clorua (0,047mL, 0,600mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 110 (176 mg, 0,300mmol) và DIPEA (0,157mL, 0,900mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C và dung dịch màu da cam thu được được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Thêm nước (2mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (2mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (5mL) sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng (199mg, 100%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,59 phút, m/z 665 [MH^+].

b. Muối 1-[5-tert-Butyl-2-(2-dimetylamino-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-

((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 127)

Khuấy dung dịch màu vàng chứa hợp chất trung gian 127a (0,100mmol) và dimetylamin (2M trong THF, 1,0mL, 2,0mmol) trong THF (1mL) trong lọ bịt kín ở 60°C trong 16 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2mL), đổ vào cột SCX-2 (5 g) và rửa bằng MeOH (15mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (15mL); cô đặc trong chân không để thu được màng màu vàng. MDAP (Phương pháp 7) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (42mg, 62%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,43 phút, m/z 614,4 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,61 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,2, 9,2, 4,0 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,2, 4,3 Hz), 3,28-3,36 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,87 (1H, td, J = 8,5, 6,2 Hz), 5,53 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,03 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,3, 2,0 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,17 (1,4H, s), 8,48 (1H, s).

Ví dụ 128

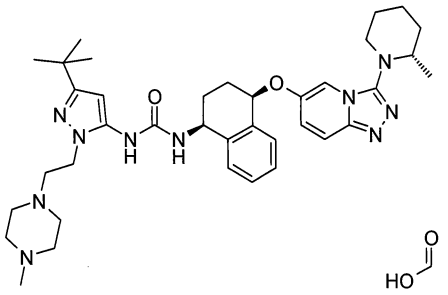


Muối 1-[5-tert-Butyl-2-(2-piperidin-1-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch màu vàng chứa hợp chất trung gian 127a (0,100mmol) và piperidin (0,049mL, 0,50mmol) trong DMF khan (2mL) ở 75°C trong 2,5 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2 mL), đổ vào cột SCX-2 (2 g) và rửa bằng MeOH (20 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung

dịch 2M NH_3 trong MeOH (15 mL); cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. MDAP (Phương pháp 7) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (37 mg, 52%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,68 phút, m/z 654.5 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,20 (9H, s), 1,33-1,38 (2H, m), 1,45-1,55 (6H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,40 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,2, 9,2, 4,2 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,0, 4,3 Hz), 3,32 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, td, J = 8,5, 5,7 Hz), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,04 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,2, 1,8 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,16 (1,4H, s), 8,29 (1H, s).

Ví dụ 129



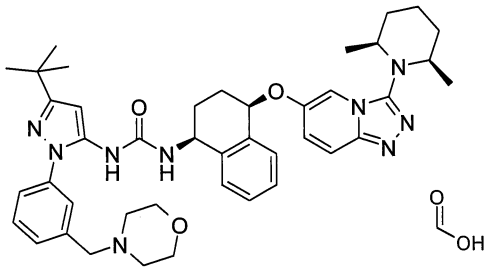
Muối 1-{5-tert-Butyl-2-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch màu vàng chứa hợp chất trung gian 127a (0,100mmol) và N-metyl piperazin (0,056mL, 0,50mmol) trong DMF khan (2mL) ở 75°C trong 2,5 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (2mL), đổ vào cột SCX-2 (5 g) và rửa bằng MeOH (20 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (15 mL); cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu da cam. MDAP (Phương pháp 7) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (12mg, 17%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,36 phút, m/z 669,5 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,20 (9H, s), 1,49-1,56 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,14-2,21 (1H, m), 2,29 (4H, br s), 2,40

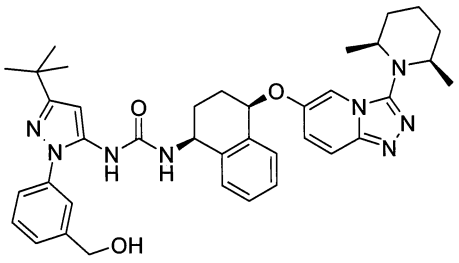
(4H, br s), 2,60 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,0, 4,3 Hz), 3,28-3,36 (1H, m), 3,97 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, td, J = 8,5, 5,7 Hz), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,04 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,2, 1,7 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,20 (1H, s), 8,27 (1H, s).

Ví dụ 130

Muối 1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format



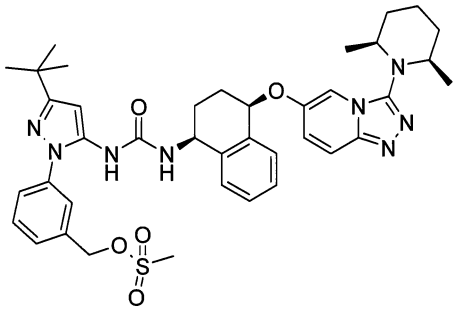
a. 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 130a)



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 96c (150mg, 0,38mmol), hợp chất trung gian 29c (161mg, 0,38mmol) và DIPEA (133µL, 0,77mmol) trong dioxan (4mL) ở 80°C trong 7 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và DCM. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 1 đến 10% MeOH trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (364mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng

thuỷ tinh%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,50 phút, m/z 663 [MH^+].

b. 3-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-benzyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 130b)



Bổ sung DIPEA (184µL, 1,0mmol) vào dung dịch được làm lạnh trong bể nước đá chứa hợp chất trung gian 130a (175mg, 0,26mmol) trong DCM (2,5mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (41µL, 0,52mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,72 phút, m/z 741 [MH^+].

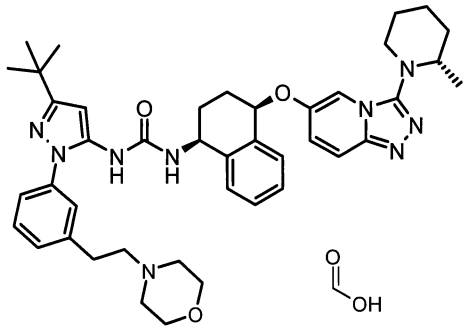
c. Muối 1-[5-tert-butyl-2-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 130)

Bổ sung DIPEA (122µL, 0,70mmol) và morpholin (62µL, 0,70mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 130b (0,17mmol) trong THF (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (25mg, 19%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,75 phút, m/z 732 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J

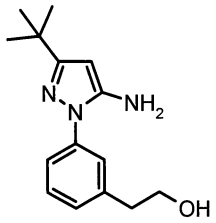
= 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,35-1,53 3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,32 (4H, t, J = 4,1 Hz), 308-3,20 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,50 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,78 (1H, td, J = 8,6, 5,9 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,12 (1,6H, s).

Ví dụ 131

Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format



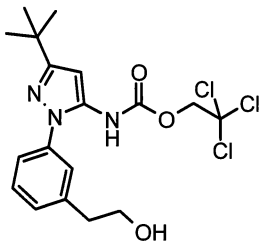
a. 2-[3-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl-phenol]-etanol (Hợp chất trung gian 131a)



Khử khí hỗn hợp gồm 5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-ylamin (629mg, 4,52mmol), 2-(3-bromophenyl)-etanol (1g, 4,52mmol), đồng(I) iodua (43mg, 0,23mmol), (1S,2S)-N.N'-dimetyl xyclohexan-1,2-diamin (129mg, 0,90mmol) và kali carbonat (1,31g, 9,50mmol) trong toluen (8mL) và xục bằng argon (3x). Sau đó, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng chiếu vi sóng, ở 150°C trong 3 giờ và sau đó ở 160°C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (10 mL) và rửa bằng nước (10mL). Chiết lớp nước bằng 10mL EtOAc nữa và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối (10mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC,

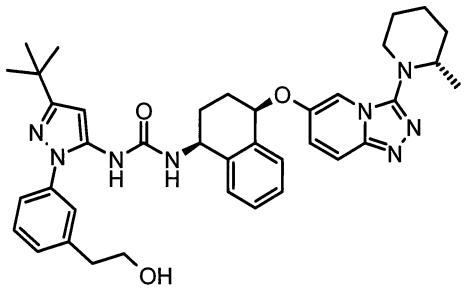
bằng cách sử dụng từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (364mg, 31%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 0,43/2,00/2,24 phút, m/z 260 [MH^+].

b. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit {5-tert-butyl-2-[3-[2-(hydroxyetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-carbamic (Hợp chất trung gian 131b)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 131a (364mg, 1,40mmol) trong EtOAc (5mL) bằng dung dịch nước NaOH (1M, 2,53mmol), tiếp theo xử lý bằng 2,2,2-tricloetyl cloroformat (231µL, 1,68mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phân bố hỗn hợp giữa EtOAc (5mL) và nước (5mL). Tách các lớp và chiết lớp nước bằng 5mL EtOAc nữa. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (MgSO4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 50% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu đỏ (516mg, 85%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,03 phút, m/z 434/436 [MH^+].

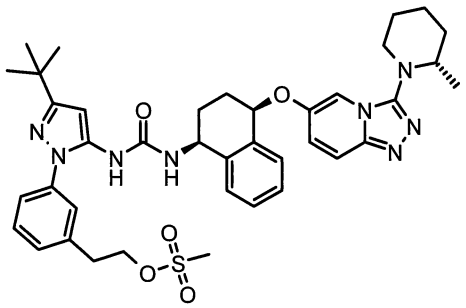
c. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-(hydroxyetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 131c)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm có hợp chất trung gian 131b (328mg, 0,75mmol), hợp chất trung gian 81d (285mg, 0,75mmol) và DIPEA (197µL, 1,13mmol) trong dioxan (4,5mL) ở 70°C trong 20 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng,

pha loãng bằng DCM (10mL) và rửa bằng nước (2 x 10 mL). Cho lớp hữu cơ đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn có màu be (358 mg, 72%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,67 phút, m/z 663 [MH^+].

d. 2-{3-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-phenyl}-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 131d)



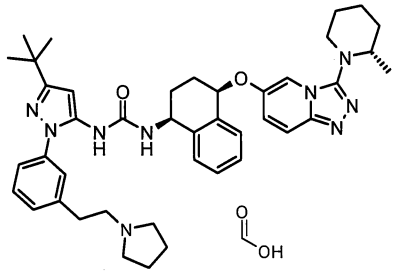
Bổ sung nhỏ giọt mesyl clorua (0,084mL, 1,1mmol) vào dung dịch màu vàng chứa hợp chất trung gian 131c (358mg, 0,540mmol) và DIPEA (0,28mL, 1,6mmol) trong DCM ở 0°C trong 30 giây, sau đó dung dịch được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Thêm nước (10mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (10mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,91 phút, m/z 741 [MH^+].

e. Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 131)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 131d (44,5mg, 0,06mmol) và morpholin (25,9µL, 0,30mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (12 mg, 27%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,64 phút, m/z 732.6 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,28 (9H, s), 1,50

(2H, m), 1,66 (2H, m), 1,76-2,18 (6H, xếp chồng m), 2,40 (4H, m), 2,53 (m, bị che khuất bởi dung môi), 2,80 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m, bị che khuất bởi dung môi), 3,31 (m, bị che khuất bởi dung môi), 3,54 (4H, m), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 7,24-7,44 (8H, m), 7,63 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, s).

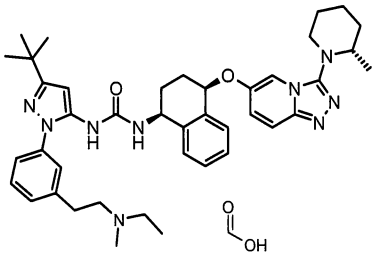
Ví dụ 132



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 131d (44,5mg, 0,06mmol) và pyrolidin (24,8µL, 0,30mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (15mg, 35%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,70 phút, m/z 716.6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,28 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,61-1,72 (6H, m), 1,76-2,18 (6H, xếp chồng m), 2,53 (m, bị che khuất bởi dung môi), 2,72 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, bị che khuất bởi dung môi), 3,31 (m, bị che khuất bởi dung môi), 4,82 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 7,24-7,44 (8H, m), 7,64 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, s).

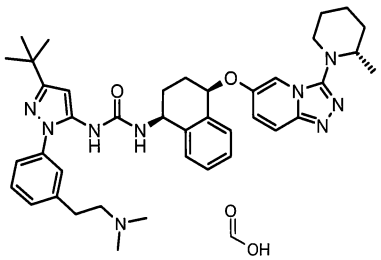
Ví dụ 133



Muối 1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(etyl-metyl-amino)-etyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 131d (44,5mg, 0,06mmol) và N-etylmetylamin (25,8µL, 0,30mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm được nêu ở đề mục này được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (10mg, 24%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,68 phút, m/z 704,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,76-2,17 (6H, xếp chồng m), 2,20 (3H, s), 2,42 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,60 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, bị che khuất bởi dung môi), 3,31 (m, bị che khuất bởi dung môi), 4,82 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,7, 2,2 Hz), 7,24-7,43 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,69 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ví dụ 134

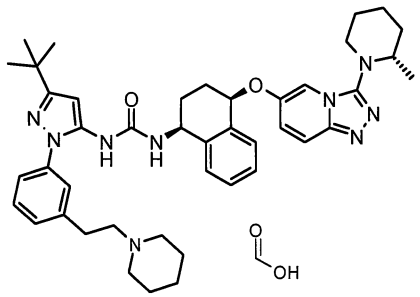


Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 131d (44,5mg, 0,06mmol) và dung

dịch dimetylamin (2M trong THF, 0,6mL, 1,2mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (18mg, 41%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,63 phút, m/z 690.6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,19 (6H, s), 2,53 (2H, t, J = 8,1 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 3,31 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,12 (1H, s), 8,19 (1H, s).

Ví dụ 135

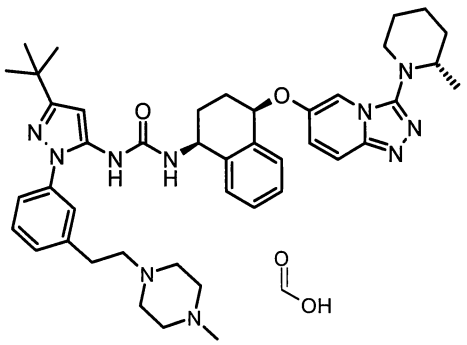


Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-piperidin-1-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 131d (44,5mg, 0,06mmol) và piperidin (30µL, 0,30mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (26 mg, 55%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,75 phút, m/z 730.7 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,31-1,37 (2H, m), 1,43-1,55 (6H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,17 (2H, m), 2,41 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,52-2,56 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,1, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 11,8, 4,1 Hz), 3,28-3,35 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19

(1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,19 (1,4H, s).

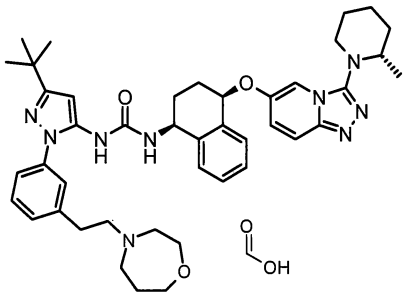
Ví dụ 136



Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 131d (44,5mg, 0,06mmol) và N-metylpiperazin (33µL, 0,30mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (16 mg, 33%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,54 phút, m/z 745.6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12-2,17 (1H, m), 2,29 (4H, br s), 2,42 (4H, br s), 2,51-2,55 (2H, m), 2,76-2,80 (2H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,1, 4,1 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 11,9, 4,2 Hz), 3,28-3,34 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (1,4H, s).

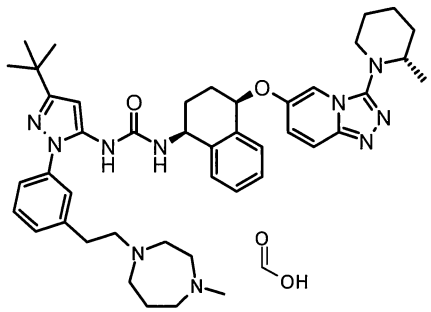
Ví dụ 137



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 131d (44,5mg, 0,06mmol) và homomorpholin (30,4mg, 0,30mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (15 mg, 31%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,66 phút, m/z 746.6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,73-1,97 (6H, m), 2,00-2,17 (2H, m), 2,66-2,81 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 4,4 Hz), 3,28-3,34 (1H, m), 3,56-3,59 (2H, m), 3,63 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,1, 0,9 Hz), 8,09 (1H, s), 8,18 (1,3H, s).

Ví dụ 138



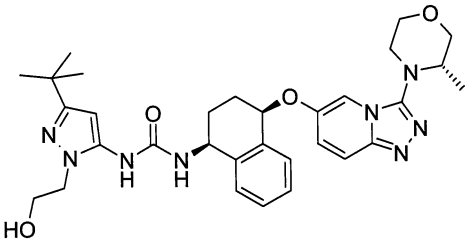
Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-etyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-

yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

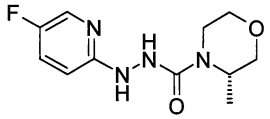
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 131d (44,5mg, 0,06mmol) và N-metylhomopiperazin (34,3mg, 0,300mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được chất rắn màu trắng ngà (22mg). HPLC điều chế (Gemini C18, từ 20 đến 60% MeCN trong nước, 0,1% HCO_2H, 20 phút) và cô đặc các phân đoạn mong muốn để loại bỏ MeCN. Rửa lớp nước bằng DCM (30mL), sau đó bazơ hoá bằng dung dịch NaOH bão hoà (1M, 0,5mL) và chiết bằng DCM (2 × 10 mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước, sau đó thêm HCO_2H (0,01mL) và cô đặc hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng màng trong suốt mà trở thành dạng rắn khi để yên (10,6mg, 23%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,19 phút, m/z 759.7 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,64-1,74 (4H, m), 1,77-1,96 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,58-2,62 (4H, m), 2,69-2,80 (8H, m), 2,91 (1H, ddd, J = 12,4, 9,3, 4,3 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 11,9, 4,3 Hz), 3,28-3,34 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 9,0, 5,7 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (1,4H, s).

Ví dụ 139

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure



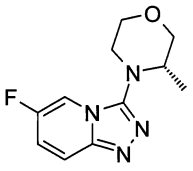
a. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit (*S*)-3-metyl-morpholin-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 139a)



Thêm nhỏ giọt pyridin (1,60mL, 19,8mmol) vào huyền phù được làm lạnh bằng nước đá chứa triphosgen (2,94g, 9,90mmol) trong DCM (20,0mL). Thêm (S)-3-metylmorpholin (1,00mL, 9,90mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt HCl (1M trong nước, 20mL). Chiết hỗn hợp bằng DCM (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không để thu được (S)-3-metylmorpholin-carbamoylclorua (1,25g, 77%). Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hoà tan (S)-3-metylmorpholin-carbamoylclorua (766mg, 4,33mmol) trong DCM (35,0mL) và thêm DIPEA (1,03mL, 5390mmol) vào tiếp theo bổ sung (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (WO2010022076, 500mg, 3,94mmol) vào và phản ứng được gia nhiệt đến 45°C qua đêm. Để nguội hỗn hợp phản ứng và đổ vào nước để dập tắt phản ứng. Chiết hỗn hợp bằng DCM (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (574mg, 57%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,36 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,30 (1H, td, J = 12,5, 3,9 Hz), 3,47-3,74 (4H, m), 3,89-4,03 (2H, m), 6,41 (1H, br s), 6,45 (1H, br s), 6,73 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz), 7,29 (1H, ddd, J = 9,0, 7,9, 2,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,9 Hz).

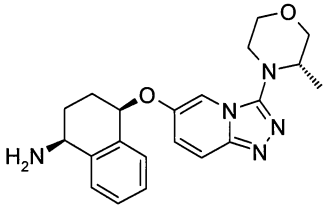
b. 6-Flo-3-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 139b)



Lần lượt bổ sung triphenylphosphin (1,18g, 4,52mmol), trietylamin (1,26mL, 9,04mmol) và hexacloetan (1,07g, 4,52mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất trung gian 139a (574mg, 2,26mmol) trong THF (23,0mL). Nhấc bể

làm lạnh ra và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C qua đêm. Để nguội hỗn hợp phản ứng và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hấp thu phần cặn trong MeOH và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH và rửa giải bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Cô đặc phần cặn trong chân không và sau đó đưa hỗn hợp trở lại các điều kiện phản ứng trên đây qua đêm. Để nguội hỗn hợp phản ứng và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 ×). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (154 mg, 29%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,13 (1H, dt, J = 12,2, 3,1 Hz), 3,32 (1H, ddd, J = 12,4, 9,5, 3,2 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 11,1, 8,6 Hz), 3,56-3,68 (1H, m), 3,84 (1H, ddd, J = 12,1, 9,4, 2,7 Hz), 3,92-4,01 (2H, m), 7,16 (1H, ddd, J = 9,9, 7,5, 2,3 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 10,0, 4,8, 0,8 Hz), 7,85 (1H, m).

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-Metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 139c)



Bổ sung hợp chất trung gian A (191mg, 1,17mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 187mg, 4,68mmol) trong DMF (6,0mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Bổ sung thêm hợp chất trung gian 139b (276mg, 1,17mmol) trong DMF (2,00mL) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol, trước khi được pha loãng bằng metanol và nạp vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH. Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (250mg, 56%). LCMS

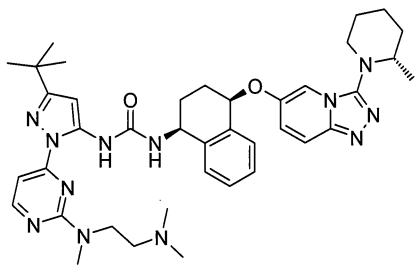
(Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 1,83, m/z 380 [MH^+].

d. 1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 139)

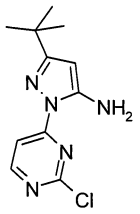
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 139c (125mg, 0,33mmol), hợp chất trung gian 110b (115mg, 0,33mmol) và DIPEA (115µL, 0,66mmol) trong dioxan (3mL) ở 80°C qua đêm. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và DCM. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (94mg, 48%). Tinh chế tiếp mẫu hỗn hợp này (40,0mg) bằng tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (20mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,64 phút, m/z 589 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,83 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,16 (9H, s), 1,83-1,96 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,95 (1H, ddd, J = 12,0, 7,2, 4,9 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,2, 3,3 Hz), 3,36-3,44 (2H, m), 3,62 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,72-3,80 (2H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 3,88-3,92 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,5, 6,1 Hz), 4,96 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,02 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,30-7,37 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,16 (1H, s).

Ví dụ 140

1-(5-tert-Butyl-2-{2-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

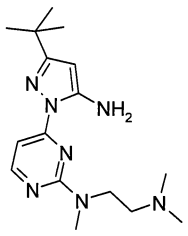


a. 5-tert-Butyl-2-(2-clo-pyrimidin-4-yl)-2H-pyrazol-3-ylamin (Hợp chất trung gian 140a)



Xử lý hỗn hợp gồm 2,4-diclopyrimidin (1,0g, 6,7mmol), 3-(tert-butyl)-1H-pyrazol-5-amin (1,03g, 7,4mmol) và natri carbonat (1,42g, 13,4mmol) trong 1,4-dioxan bằng 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (xantphos) (58mg, 0,10mmol) tiếp theo xử lý bằng tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (31mg, 0,03mmol). Khử khí hỗn hợp sau đó gia nhiệt đến 70°C trong môi trường N_2 trong 5 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp và cô đặc phần dịch lọc trong chân không. Phân bố phần cặn giữa EtOAc và nước và tách các pha. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x2) và rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 15% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (0,59g, 35%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,97 phút, m/z 252,2 [MH^+].

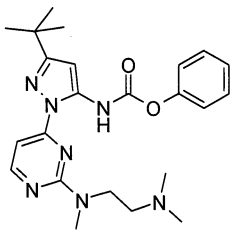
b. N-[4-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin (Hợp chất trung gian 140b)



Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 140a (250mg, 0,99mmol) và N,N,N'-trimetyletylendiamin (0,32mL, 2,48mmol) trong IPA (2,5mL) đến 120°C trong 10 phút dưới sự chiếu vi sóng. Cô đặc hỗn hợp phản ứng đã nguội trong chân không và phân bố phần cặn giữa EtOAc và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng EtOAc (x2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (0,31g, lượng định

lượng) dưới dạng dầu màu vàng mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,51 phút, m/z 318,3 [MH^+].

c. Phenyl este của axit (5-tert-butyl-2-{2-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Hợp chất trung gian 140c)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 140b (129mg, 0,41mmol) trong DCM (4,1mL) bằng pyridin (0,046mL, 0,57mmol) và làm lạnh hỗn hợp 0°C. Thêm phenyl cloroformat (0,066mL, 0,53mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và xử lý bằng pyridin (0,013mL, 0,16mmol) sau đó xử lý bằng phenyl cloroformat (0,015mL, 0,12mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,75 giờ nữa. Làm lạnh hỗn hợp lần nữa đến 0°C và xử lý bằng pyridin (0,013mL, 0,16mmol) sau đó bằng phenyl cloroformat (0,015mL, 0,12mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,75 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và tách các pha. Chiết lớp nước bằng DCM (x 2) và rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu vàng (236mg). Việc nghiền với ete và lọc chất rắn thu được, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (75mg, 39%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,21 phút, m/z 438,4 [MH^+].

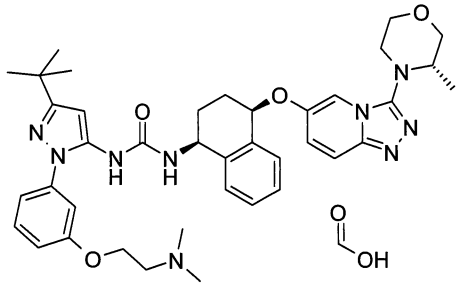
d. 1-(5-tert-Butyl-2-{2-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 140)

Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 81d (25mg, 0,066mmol) trong 1,4-dioxan (0,7mL) bằng hợp chất trung gian 140c (32mg, 0,073mmol) và DIPEA (0,014mL, 0,083mmol) và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 18 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, và phân bố phần cặn giữa DCM và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối,

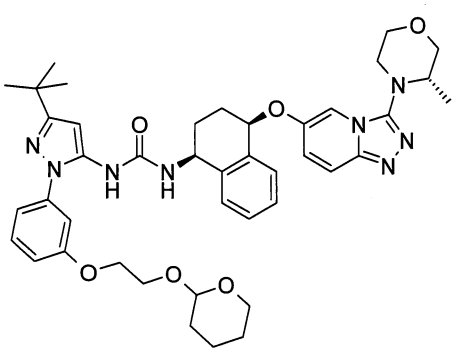
làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 8% MeOH trong DCM, thu được thuỷ tinh không màu (27mg). Tinh chế tiếp thuỷ tinh bằng HPLC (cột Phenomenex Gemini C18, từ 5 đến 95% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) trong 30 phút. Cô đặc các phân đoạn trong chân không thu được thuỷ tinh không màu, hòa tan thủy tinh này trong ete. Chất rắn được kết tủa ra khỏi dung dịch bằng cách bổ sung thêm xyclohexan. Lọc tách chất rắn để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (8mg, 17%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 4,07 phút, m/z 721,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO, 353K): 0,92 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,29 (9H, s), 1,49-1,58 (2H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,99 (6H, s), 2,00-2,14 (4H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 3,12-3,19 (5H, m), 3,30-3,39 (1H, m), 3,58-3,72 (2H, m), 4,94-5,02 (1H, m), 5,42 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,41-7,45 (1H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 7,70 (1H, br s), 8,35 (1H, d, J = 5,5 Hz), 10,18 (1H, br s).

Ví dụ 141

Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((S)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

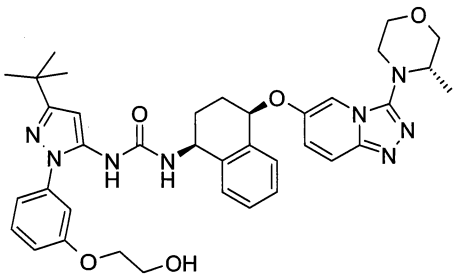


a. 1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 141a)



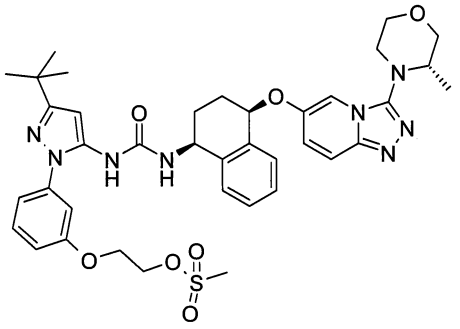
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 139c (125mg, 0,33mmol), hợp chất trung gian 39b (177mg, 0,33mmol) và DIPEA (115µL, 0,66mmol) trong dioxan (3mL) ở 80°C qua đêm. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và DCM. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (214mg, 85%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,65 phút, m/z 765 [MH^+].

b. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 141b)



Bổ sung pyridini p-toluensulfonat (141mg, 0,56mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 141a (214mg, 0,28mmol) trong MeOH (3,0mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp thu được vào nước và thêm dung dịch nước $NaHCO_3$bão hoà vào. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (132mg, 69%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,04 phút, m/z 681 [MH^+].

c. 2-{3-[3-tert-Butyl-5-(3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-phenoxy}-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 141c)



Bổ sung DIPEA (135µL, 0,78mmol) vào dung dịch được làm lạnh trong bể nước đá chứa hợp chất trung gian 141b (132mg, 0,19mmol) trong DCM (2,0mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (30µL, 0,39mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,30 phút, m/z 759 [MH^+].

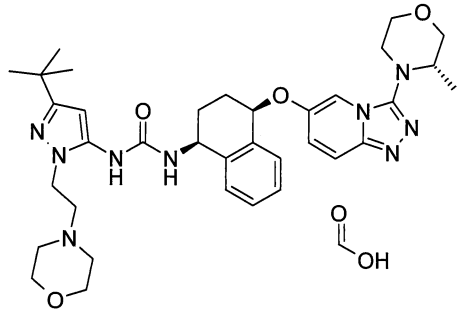
d. Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((S)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 141)

Bổ sung dimetylamin (2M trong MeOH, 1,9mL, 3,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 141c (0,19mmol) trong THF (2,0mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C trong ống được bịt kín qua đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng thô giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (50mg, 34%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,33 phút, m/z 708 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,83 (3H, d, J = 5,7 Hz), 1,23 (9H, s), 1,78-1,92 (2H, m), 1,94-2,04 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,16

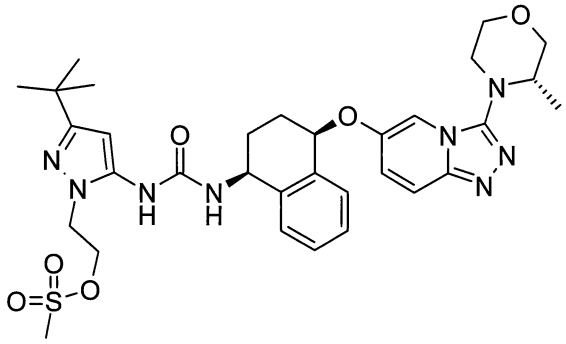
(6H, s), 2,59 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,94 (1H, ddd, J = 12,2, 7,3, 4,7 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 3,3), 3,35-3,43 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 3,81-3,87 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,77 (1H, td, J = 8,5, 5,9 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,28 (1H, s), 6,90-6,94 (1H, m), 7,01-7,09 (3H, m), 7,14-7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,09 (1H, s), 8,12 (1,4H, s).

Ví dụ 142

Muối 1-[5-tert-butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format



a. 2-[3-tert-butyl-5-(3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 142a)



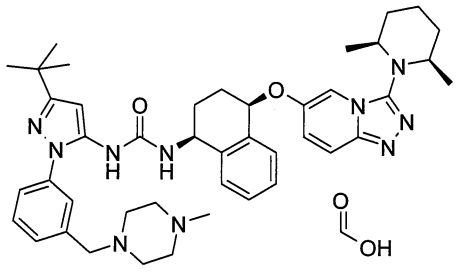
Bổ sung DIPEA (65µL, 0,37mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng bể nước đá chứa hợp chất của ví dụ 139 (54mg, 0,092mmol) trong DCM (2,0mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (14µL, 0,18mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các

lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,04 phút, m/z 667 [MH^+].

b. Muối 1-[5-tert-butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 142)

Bổ sung DIPEA (64µL, 0,37mmol) và morpholin (21µL, 0,37mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 142a (0,092mmol) trong THF (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (21mg, 34%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,16 phút, m/z 658 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,83 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,16 (9H, s), 1,83-1,96 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 3,34 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,95 (1H, ddd, J = 12,0, 7,2, 4,9 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,2, 3,3 Hz), 3,36-3,43 (2H, m), 3,50 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,72-3,80 (2H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 3,92-3,98 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,5, 6,1 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,2 Hz), 5,99 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,30-7,38 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,16 (1H, s), 8,16 (0,2H, s).

Ví dụ 143

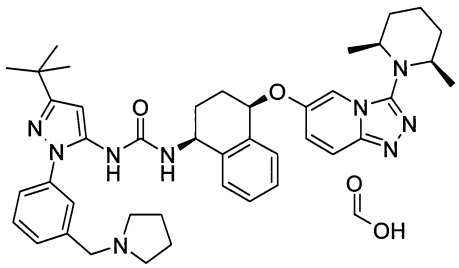


Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-

{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung *N*-metylpiperazin (277µL, 2,50mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 130b (0,25mmol) trong THF (2,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (37mg, 19%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,77 phút, m/z 745 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,35-1,54 (3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,01-2,06 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,26 (4H, br s), 2,34 (4H, br s), 3,08-3,20 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,78 (1H, td, J = 8,6, 5,9 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,12 (1,1H, s).

Ví dụ 144

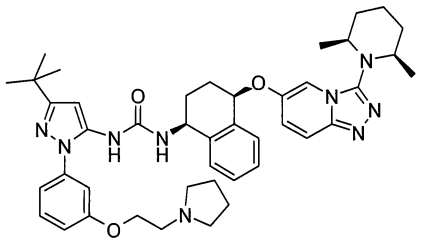


Muối 1-[5-tert-butyl-2-(3-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung pyrolidin (530µL, 6,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 130b (0,32mmol) trong THF (3,0mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô

đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (60 mg, 24%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,79 phút, m/z 716 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,35-1,54 (3H, m), 1,60-1,68 (6H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,01-2,06 (2H, m), 2,38-2,44 (4H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,58 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,6, 5,9 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,26-7,35 (4H, m), 7,37 (1H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,13 (1,2H, s).

Ví dụ 145

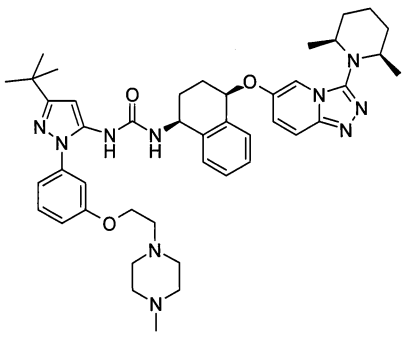


1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

Bổ sung pyrolidin (36μL, 0,43mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 96f (111mg, 0,14mmol) trong THF (2mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong lọ bịt kín qua đêm. Để nguội hỗn hợp, làm bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 15% MeOH trong DCM, sau đó nghiền bằng Et_2O để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (27mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,87 phút, m/z 746.6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,58 (3H, d, J 6,0 Hz), 1,23 (9H, s), 1,32-1,54 (3H, m), 1,53-1,78 (7H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 1,96-2,10 (2H, m), 2,49-2,60 (2H, m), 2,68-2,94 (2H, m), 3,06-3,20 (3H, m), 3,27 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 4,03-4,14 (2H, m), 4,74-4,83 (1H, m), 5,49 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,29 (1H, s), 6,90-6,96 (1H, m), 7,01-7,09 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J = 9,7, 2,0 Hz),

7,19-7,25 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,84 (1H, m), 8,06 (1H, s).

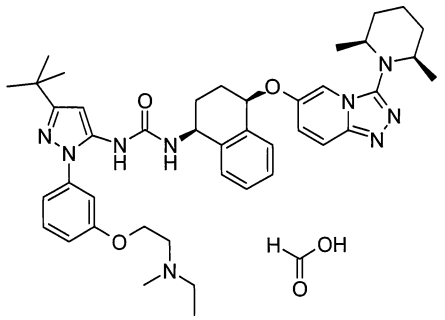
Ví dụ 146



1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl }-ure

Bổ sung1-metylpiperazin (48μL, 0,43mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 96f (111mg, 0,14mmol) trong THF (2mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong lọ bịt kín qua đêm. Thêm 1-metylpiperazin (48μL, 0,43mmol) vào và phản ứng được tiếp tục trong 24 giờ nữa. Để nguội hỗn hợp, làm bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 15% MeOH trong DCM, sau đó nghiền bằng Et_2O để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (42 mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,76 phút, m/z 775,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,60 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,63 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,28 (9H, s), 1,36-1,62 (3H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,76-1,99 (3H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,14-2,26 (3H, m), 2,34-2,61 (5H, m, bị che khuất bởi dung môi), 2,63-2,74 (3H, m), 3,11-3,24 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 4,1 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,78-4,87 (1H, m), 5,50-5,56 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,93-7,00 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,20 (1H, dd, J = 9,9, 2,4 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,34 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,87-7,91 (1H, m), 8,11 (1H, s).

Ví dụ 147

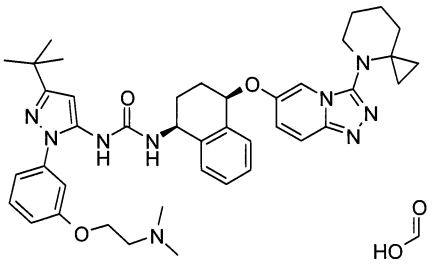


Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[2-(etyl-metyl-amino)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

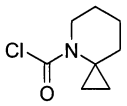
Bổ sung *N*-etylmetylamin (37μL, 0,43mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 96f (111mg, 0,14mmol) trong THF (2mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong lọ bịt kín qua đêm. Bổ sung thêm *N*-etylmetylamin (37μL, 0,43mmol) vào và phản ứng được tiếp tục trong 24 giờ nữa. Để nguội hỗn hợp, làm bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 15% MeOH trong DCM, sau đó nghiền bằng Et_2O. Tinh chế tiếp bằng HPLC (cột Gemini C18, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% axit formic) tiếp theo làm bay hơi các phân đoạn và nghiền bằng Et_2O thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (12mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,85 phút, m/z 734.6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23 (9H, m), 1,33-1,57 (3H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,71-1,95 (3H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,35 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,63 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,06-3,20 (3H, m), 3,21-3,36 (2H, m, bị che khuất bởi dung môi), 4,03 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,74-4,83 (1H, m), 5,48 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,28 (1H, s), 6,88-6,94 (1H, m), 7,00-7,10 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,0 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,81-7,86 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,37 (0,2H, s).

Ví dụ 148

Muối 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure format

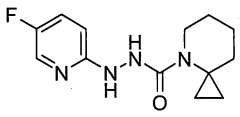


a. 4-Aza-spiro[2.5]octan-4-carbonyl clorua (Hợp chất trung gian 148a)



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa triphosgen (594mg, 2,00mmol) trong DCM (5mL) vào dung dịch màu vàng nhạt được khuấy mạnh chứa 4-azaspiro[2.5]octan hydroclorua (ABCR, 443mg, 3,00mmol), pyridin (0,36mL, 4,5mmol) và DIPEA (0,52mL, 3,0mmol) trong DCM (10mL) ở 0°C trong 5 phút. Khuấy dung dịch màu da cam thu được ở 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Thêm dung dịch HCl (1M, 15mL) vào và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Chiết lớp nước bằng DCM (4 ×15 mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu-đỏ (100% hiệu suất). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): tỷ lệ rotame khoảng 2:1, 0,71-0,76 (1,33H, m), 0,82 (0,67H, br s), 1,00-1,04 (1,33H, m), 1,09 (0,67H, br s), 1,53-1,59 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 3,61-3,74 (2H, m).

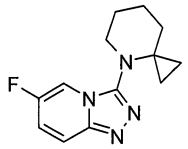
b. N'-(5-Flo-pyridin-2-yl)-hydrazit của axit 4-aza-spiro[2.5]octan-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 148b)



Khuấy dung dịch màu đỏ chứa (5-flo-pyridin-2-yl)-hydrazin (477mg, 3,75mmol), hợp chất trung gian 148a (3,00mmol) và DIPEA (0,78mL, 4,5mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 40 giờ. Thêm nước (20mL) vào dung dịch đã nguội và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (2 × 10mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân

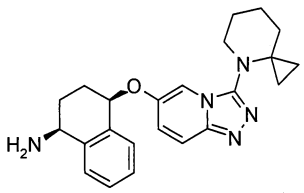
không. Sắc ký nhanh (silic oxit 40g, từ 1 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (587mg, 74%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,66 phút, m/z 265 [MH^+].

c. 3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (Hợp chất trung gian 148c)



Bổ sung hexacloetan (1,05g, 4,44mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 148b (587mg, 2,22mmol), triphenyl phosphin (1,17g, 4,44mmol) và trietylamin (1,24mL, 8,88mmol) trong dioxan (25mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch đục thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Lọc dung dịch sau khi đã để nguội, và bánh lọc được rửa bằng THF (5mL). Đổ các phần hữu cơ gom lại vào cột SCX-2, mà được rửa bằng MeOH (100 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (75 mL); cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu. Sắc ký nhanh (silic oxit 40g, từ 1,5 đến 4,5% MeOH trong DCM) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (82%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,92 phút, m/z 247 [MH^+].

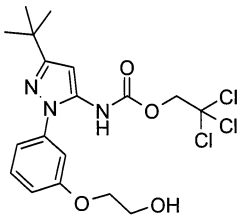
d. (1S,4R)-4-[3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 148d)



Bổ sung natri hydrua (60% dung dịch phân tán trong dầu khoáng, 273mg, 6,83mmol) vào dung dịch màu nâu mờ chứa hợp chất trung gian A (371mg, 2,28mmol) trong DMF khan (5mL) trong môi trường N_2 và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. (Thận trọng: khí thoát ra) Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 148c (448mg, 1,82mmol) trong DMF khan (5mL) vào và dung dịch màu nâu sẫm thu được được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Để nguội dung

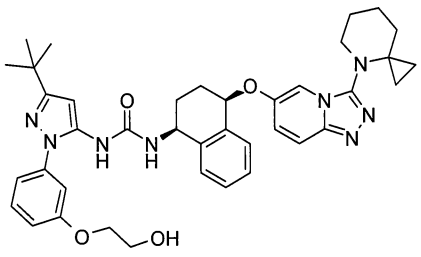
dịch đến nhiệt độ trong phòng, sau đó thêm nước (0,2mL) vào (Thận trọng: khí thoát ra) và cô đặc hỗn hợp trong chân không. Hoà tan lại phần cặn trong MeOH (10mL), đổ vào cột SCX-2 (25g) và rửa bằng MeOH (100 mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (75 mL); cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu sẫm. Sắc ký nhanh (silic oxit 40g, từ 4 đến 7% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu nhạt (446mg, 63%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,31 phút, m/z 390 [MH^+].

e. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit {5-tert-butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-carbamic (Hợp chất trung gian 148e)



Khuấy dung dịch không màu chứa hợp chất trung gian 39b (120mg, 0,224mmol) và pyridin p-toluensulfonat (169mg, 0,673mmol) trong MeOH (5mL) ở 40°C trong 90 phút. Cô đặc dung dịch trong chân không, tạo huyền phù trong nước (3mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (3mL), sau đó chiết bằng DCM (2 × 5mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước, cô đặc trong chân không và chưng cất đồng sôi bằng toluen (2 × 5mL) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (100mg, 99%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,01 phút, m/z 450, 452 [MH^+].

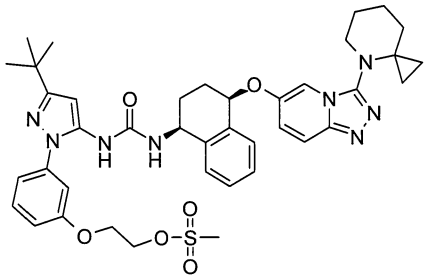
f. 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure (Hợp chất trung gian 148f)



Khuấy dung dịch màu vàng-nâu chứa hợp chất trung gian 148d (87,2mg,

0,224mmol), hợp chất trung gian 148e (100mg, 0,224mmol) và DIPEA (0,049mL, 0,28mmol) trong dioxan khan (3mL) ở 75°C trong 16 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (5mL) và chiết bằng DCM (2 × 5mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. Sắc ký nhanh (silic oxit 12g, từ 4 đến 8% MeOH trong DCM) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (138mg, 89%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,57 phút, m/z 691 [MH^+].

g. 2-{3-[5-(3-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-phenoxy}-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 148g)



Khuấy dung dịch màu vàng-cam chứa hợp chất trung gian 148f (137mg, 0,198mmol), DIPEA (0,10mL, 0,60mmol) và metansulfonyl clorua (45mg, 0,40mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm DIPEA (0,052mL, 0,30mmol) và MsCl (23mg, 0,20mmol) vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm nước (2mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (2mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (5mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được chuyển qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (100%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,80 phút, m/z 769 [MH^+].

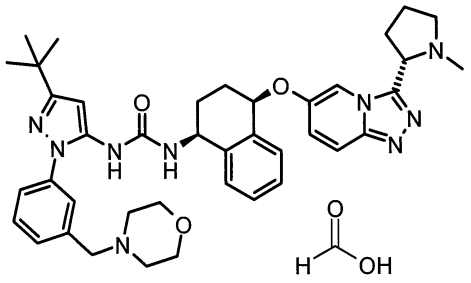
h. Muối 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure format. (Ví dụ 148)

Khuấy dung dịch màu nâu chứa hợp chất trung gian 148g (0,099mmol) và

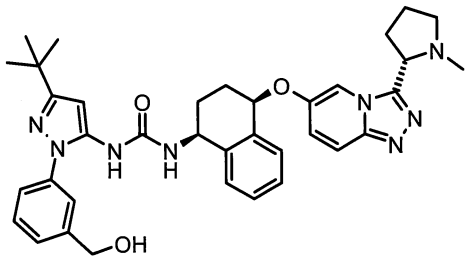
dimetylamin (2M trong THF, 0,99mL, 1,98mmol) trong THF (1mL) trong lọ bịt kín ở 60°C trong 16 giờ. Gạn và cô đặc dung dịch. MDAP (Phương pháp 7) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (50mg, 65%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,62 phút, m/z 718,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,42-0,53 (4H, m), 1,27 (9H, s), 1,53-1,61 (2H, m), 1,74-1,96 (6H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,20 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,22-3,29 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,98 (1H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,42 (5H, m), 7,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,17 (1,4H, s).

Ví dụ 149

Muối 1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-yl-metyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}-ure format



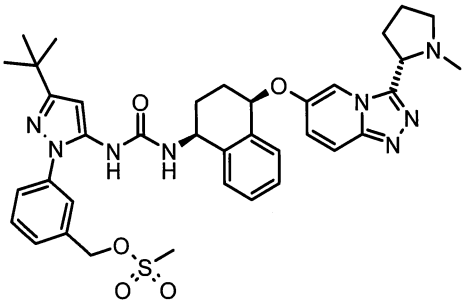
a. 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-{1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 149a)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 5c (1,60g, 4,40mmol) và hợp chất trung gian 29c (1,85g, 4,40mmol) trong dioxan (20mL) bằng DIPEA (1,15mL,

6,60mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 36 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và hoà tan phần cặn trong DCM (150mL) và rửa bằng nước (2 x 75mL) và nước muối (75mL). Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không và chất bọt thu được được tinh chế bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 5% MeOH trong DCM sau đó từ 0 đến 5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng bọt màu vàng (0,94g, 85%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,76 phút, m/z 635 [MH^+].

b. 3-[3-tert-Butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-{1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-benzyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 149b)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 149a (200mg, 0,32mmol) và DIPEA (164µL, 0,95mmol) trong DCM (4mL) bằng metansulfonyl clorua (32µL, 0,41mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng DCM (5mL) và rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL). Tách các lớp và cho lớp hữu cơ đi qua bộ tách pha và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (208mg, 92%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,02 phút, m/z 713 [MH^+].

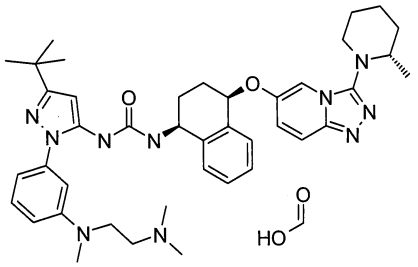
c. Muối 1-[5-tert-butyl-2-(3-morpholin-4-yl-metyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 149)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 149b (104mg, 0,15mmol) và morpholin (64µL, 0,73mmol) trong THF (2mL) ở 60°C trong 18 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM (5mL) và rửa bằng nước (5mL) và nước muối (5mL). Chuyển lớp hữu cơ qua bộ tách pha và cô

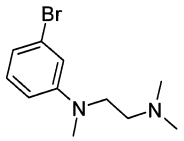
đặc trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế, bằng cách sử dụng dung dịch từ 5 đến 50% CH_3CN trong nước, được đệm bằng axit formic, trên cột Gemini C_{18}, trong 20 phút để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (22mg, 21%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 2,66 phút, m/z 704,6 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,84-2,11 (6H, m), 2,13 (3H, s), 2,15-2,26 (2H, m), 2,31-2,40 (5H, m), 3,10-3,17 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 3,51 (2H, s, bị che khuất bởi nước), 3,55 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,99 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,39 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,49 (9H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (0,6H, br s), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ví dụ 150

Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure của axit formic



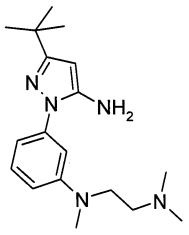
a. N-(3-Bromo-phenyl)-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin (Hợp chất trung gian 150a)



Dung dịch chứa N'-(3-bromo-phenyl)-N,N-dimetyl-etan-1,2-diamin (400mg, 1,6mmol) được tạo ra trong 1,2-dicloetan (10mL). Thêm formaldehyt (250µL, 37% trong nước, 3,3mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Thêm natri triaxetoxybohydrua (700mg, 3,3mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm tiếp formaldehyt (250µL, 37% trong nước, 3,3mmol) và natri triaxetoxybohydrua (700mg, 3,3mmol) vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà và

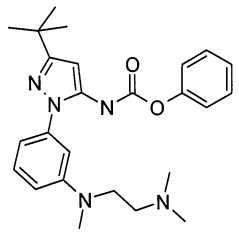
chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ gom lại (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (200mg, 47%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,35 phút, m/z 257, 259 [MH^+].

b. N-[3-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin (Hợp chất trung gian 150b)



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 150a (200 mg, 0,78mmol), 3-(tert -butyl)-1H-pyrazol-5-amin (130mg, 0,93mmol) và trans-N,N-dimetylxyclohexan diamin (22mg, 0,16mmol) được tạo ra trong toluen (2mL). Thêm kali carbonat (226mg, 1,6mmol) vào và hỗn hợp được khử khí bằng cách sục nitơ qua đó. Thêm đồng (I) iodua (15mg, 0,08mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến 150°C trong 24 giờ dưới sự chiếu vi sóng. Cô đặc hỗn hợp phản ứng đã nguội trong chân không và phân bố phần cặn giữa EtOAc và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (50mg, 20%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 1,84 phút, m/z 316 [MH^+].

c. Phenyl este của axit (5-tert-butyl-2-{3-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Hợp chất trung gian 150c)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 150b (50mg, 0,16mmol) trong DCM (2mL) bằng pyridin (26µL, 0,32mmol) và phenyl cloroformat (32µL, 0,25mmol).

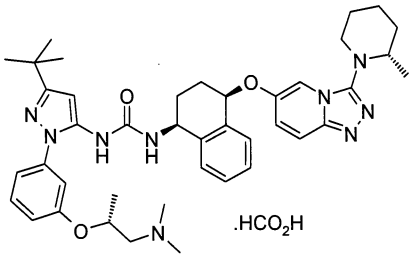
Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm tiếp pyridin (26µL, 0,32mmol) và phenyl cloroformat (32µL, 0,25mmol) vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và các pha được tách. Chiết lớp nước bằng DCM và rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (30 mg, 43%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,97 phút, m/z 436 [MH^+].

d. Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure của axit formic (Ví dụ 150)

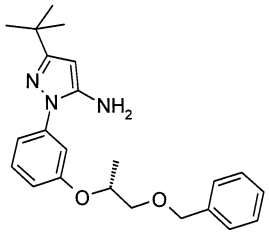
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 81d (26mg, 0,07mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) bằng hợp chất trung gian 150c (30mg, 0,07mmol) và DIPEA (24µL, 0,13mmol) và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, sau đó bằng HPLC điều chế (cột C18, từ 10 đến 98% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) trong 20 phút. Cô đặc các phân đoạn trong chân không thu được thuỷ tinh màu vàng nhạt. Nghiền bằng Et_2O thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (20mg, 40%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,70 phút, m/z 719,6 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,27 (9H, s), 1,47-1,53 (2H, m), 1,64-1,71 (2H, m), 1,77-1,97 (4H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,87-2,92 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,13-3,21 (4H, m), 3,35-3,46 (4H, m), 4,80-4,87 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,32 (1H, s), 6,68-6,72 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,7, 2,2 Hz), 7,24-7,38 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,69 (1H, m), 8,11 (1H, s).

Ví dụ 151

Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-((R)-2-dimetylamino-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

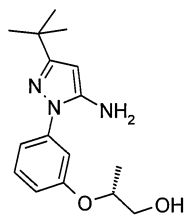


a. 2-[3-((R)-2-Benzyloxy-1-metyl-etoxy)-phenyl]-5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-ylamin (Hợp chất trung gian 151a)



Xử lý hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 95a (0,50g, 2,2mmol) trong THF khan (17mL) bằng triphenylphosphin (1,13g, 4,32mmol) và (S)-(+)-1-benzyloxy-2-propanol (0,52mL, 3,24 mmol). Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C sau đó thêm nhỏ giọt diisopropylazodicarboxylat (0,85mL, 4,32mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1,75 giờ, xử lý hỗn hợp bằng nước (0,2mL) sau đó đổ vào hộp SCX-2 đã được xử lý sơ bộ (với MeOH). Rửa giải hộp bằng MeOH sau đó bằng dung dịch 2N NH_3 trong MeOH. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô đặc trong chân không thu được dầu màu nâu dạng nhớt. Tinh chế dầu này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 30% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu có màu vàng (0,37g, 45%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,71 phút, m/z 380,3 [MH^+].

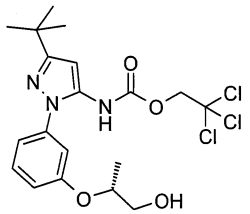
b. (R)-2-[3-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-phenoxy]-propan-1-ol (Hợp chất trung gian 151b)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 151a (0,37g, 0,97mmol) trong etanol

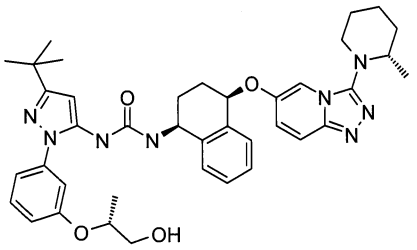
(chủng loại IMS, 8mL) bằng nước (1mL) và amoni format (0,61g, 9,7mmol). Hỗn hợp được sục khí N_2 sau đó thêm 10% Pd/C (0,31g, 0,29mmol Pd) vào. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ sau đó lọc qua xelit và cô đặc phần dịch lọc trong chân không. Phân bố phần cặn giữa EtOAc và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng EtOAc (x2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 75% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (0,22g, 79%) dưới dạng gôm màu hồng. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,44 phút, m/z 290,3 [MH^+].

c. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit {5-tert-butyl-2-[3-((R)-2-hydroxy-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-carbamic (Hợp chất trung gian 151c)



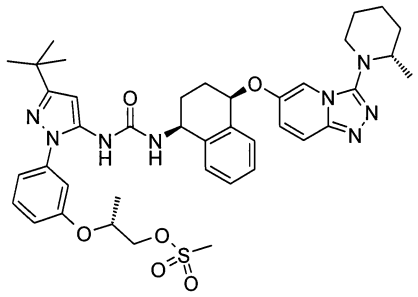
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 151b (112mg, 0,39mmol) trong EtOAc (2,1mL) bằng dung dịch nước 1N NaOH (0,7mL, 0,70mmol) sau đó bằng 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,056mL, 0,41mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Xử lý hỗn hợp bằng một phần khác của 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,015mL, 0,11mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và nước và tách các pha. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 2) và rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu đỏ nhạt (195mg). Tinh chế gôm này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 40% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng nhạt (134mg, 74%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,15 phút, m/z 464,2, 466,2 [MH^+].

d. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-((R)-2-hydroxy-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 151d)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 151c (102mg, 0,22mmol) trong 1,4-dioxan (2,0mL) bằng hợp chất trung gian 81d (75mg, 0,20mmol) và DIPEA (0,043mL, 0,25mmol) và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 7,5 giờ sau đó ở 50°C trong 64 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, và phân bố phần cặn giữa DCM và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không, thu được gôm màu nâu. Tinh chế gôm này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh màu vàng (84mg, 61%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,75 phút, m/z 693,5 [MH^+].

e. (R)-2-{3-[3-tert-Butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-phenoxy}-propyl ure của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 151e)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 151d (81mg, 0,12mmol) trong DCM (2,7mL) bằng DIPEA (0,061mL, 0,35mmol) sau đó bằng metansulfonyl clorua (0,012mL, 0,15mmol). Sau 30 phút, xử lý hỗn hợp bằng metansulfonyl clorua (0,012mL, 0,15mmol) và sau đó, sau 30 phút nữa, bằng DIPEA (0,030mL, 0,18mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm phần khác của metansulfonyl clorua (0,012mL, 0,15mmol) vào và sau đó sau 30 phút, thêm phần khác của metansulfonyl clorua (0,012mL, 0,15mmol) và DIPEA (0,030mL,

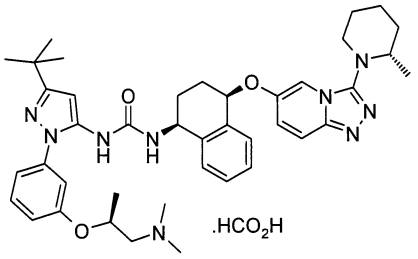
0,18mmol) vào. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp bằng DCM và dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước, dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh màu nâu (92mg, quant.). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,97 phút, m/z 771,5 [MH^+].

f. Muối 1-{5-tert-Butyl-2-[3-((R)-2-dimetylamino-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 151)

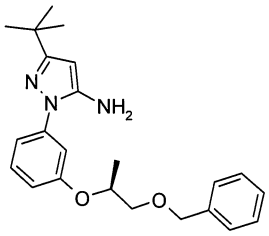
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 151e (89mg, 0,12mmol) trong THF (0,8mL) bằng dung dịch 2M dimetylamin trong THF (1,2mL, 2,3mmol) và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 42 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, và phân bố phần cặn giữa DCM và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không, thu được thuỷ tinh màu nâu. Tinh chế thuỷ tinh này bằng HPLC (cột Phenomenex Gemini C18, từ 5 đến 95% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) trong 25 phút. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không, thu được thuỷ tinh màu vàng nhạt. Nghiền thuỷ tinh này bằng ete để thu được chất rắn mà chất rắn này được lọc ra để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (16mg, 19%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,68 phút, m/z 720,5 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,32-2,39 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,13-3,19 (1H, m), 3,29-3,34 (1H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 4,79-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,32 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,24-7,41 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ví dụ 152

Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-((S)-2-dimetylamino-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

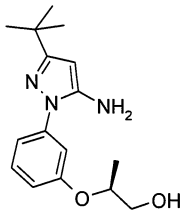


a. 2-[3-((S)-2-Benzyloxy-1-metyl-etoxy)-phenyl]-5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-ylamin (Hợp chất trung gian 152a)



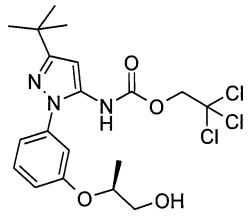
Xử lý hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 95a (0,50g, 2,2mmol) trong THF khan (17mL) bằng triphenylphosphin (1,13g, 4,32mmol) và (R)-(-)-1-benzyloxy-2-propanol (0,52mL, 3,24mmol) sau đó thêm nhỏ giọt diisopropylazodicarboxylat (0,85mL, 4,32mmol) vào [hỗn hợp phản ứng trở nên rất ấm]. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1,75 giờ, xử lý hỗn hợp bằng nước (0,2mL) sau đó cô đặc trong chân không thu được dầu màu da cam dạng nhớt. Tinh chế dầu này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 7% EtOAc trong DCM. Tinh chế tiếp dầu thu được bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 30% EtOAc trong xyclohexan. Sản phẩm được đổ vào cột SCX-2 đã được xử lý sơ bộ (với MeOH) và rửa giải bằng MeOH sau đó bằng dung dịch 2N NH_3 trong MeOH. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng dạng nhớt (0,39g, 48%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,77 phút, m/z 380,4 [MH^+].

b. (S)-2-[3-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-phenoxy]-propan-1-ol (Hợp chất trung gian 152b)



Sục khí N_2 vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 152a (0,39g, 1,0mmol) trong etanol (loại IMS, 10mL) sau đó thêm 10% Pd/C (0,11g, 0,1mmol Pd) vào. Sục khí H_2 vào hỗn hợp sau đó khuấy trong môi trường khí H_2 (bình cầu) ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, sau đó ở 50°C trong 1,5 giờ và 45°C trong 30 phút. Thêm phần khác Pd/C (0,11g, 0,1mmol Pd) vào và khuấy hỗn hợp ở 45°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được sục bằng N_2 và xử lý bằng nước (2mL) sau đó bằng amoni format (0,65g, 10,3mmol) và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ. Thêm phần khác amoni format (0,65g, 10,3mmol) và Pd/C (0,11g, 0,1mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp qua celite và cô đặc phần dịch lọc trong chân không. Phân bố phần cặn giữa EtOAc và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng EtOAc (x2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 75% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (0,25g, 83%) dưới dạng gôm màu hồng. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,44 phút, m/z 290,3 [MH^+].

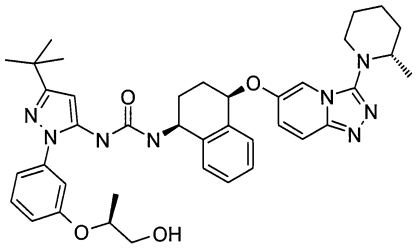
c. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit {5-tert-Butyl-2-[3-((S)-2-hydroxy-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-carbamic (Hợp chất trung gian 152c)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 152b (69mg, 0,24mmol) trong EtOAc (1,2mL) bằng dung dịch 1N NaOH trong nước (0,4mL, 0,43mmol) sau đó bằng 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,034mL, 0,25mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Xử lý hỗn hợp bằng phần khác 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,010mL, 0,07mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,75 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp

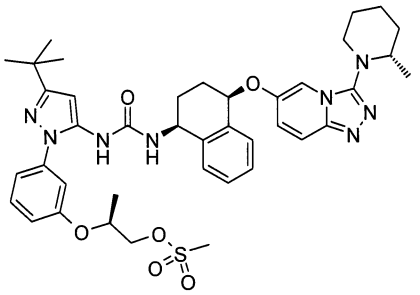
bằng EtOAc và nước và tách các pha. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 2) và rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu đỏ nhạt (121mg). Tinh chế gôm bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 40% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng nhạt (62mg, 56%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,15 phút, m/z 464,2, 466,2 [MH^+].

d. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-((S)-2-hydroxy-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 152d)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 152c (59mg, 0,13mmol) trong 1,4-dioxan (1,3mL) bằng hợp chất trung gian 81d (44mg, 0,12mmol) và DIPEA (0,025mL, 0,14mmol) và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 6,75 giờ sau đó ở 50°C trong 64 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, và phân bố phần cặn giữa DCM và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. Tinh chế gôm này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh màu vàng nhạt (49mg, 61%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,74 phút, m/z 693,5 [MH^+].

e. (S)-2-{3-[3-tert-Butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-phenoxy}-propyl ure của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 152e)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 152d (46mg, 0,066mmol) trong DCM (1,5mL) bằng DIPEA (0,035mL, 0,20mmol) sau đó bằng metansulfonyl clorua (0,0067mL, 0,086mmol). Sau 30 phút, xử lý hỗn hợp bằng metansulfonyl clorua (0,0067mL, 0,086mmol) và sau đó, sau 30 phút nữa, bằng DIPEA (0,018mL, 0,10mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm phần khác metansulfonyl clorua (0,0067mL, 0,086mmol) vào và sau đó sau 30 phút, thêm phần khác metansulfonyl clorua (0,0067mL, 0,086mmol) và DIPEA (0,018mL, 0,10mmol) vào. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp bằng DCM và dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà. Tách các pha và chiết lớp nước with DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước, dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh màu nâu (54mg, quant.). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,99 phút, m/z 771,5 [MH^+].

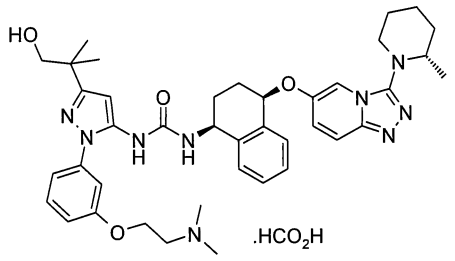
f. Muối 1-{5-tert-Butyl-2-[3-((S)-2-dimetylamino-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 152)

Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 152e (51mg, 0,066mmol) trong THF (0,4mL) bằng dung dịch 2M chứa dimetylamin trong THF (0,66mL, 1,32mmol) và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 42 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, và phân bố phần cặn giữa DCM và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được thuỷ tinh màu nâu. Tinh chế thuỷ tinh này bằng HPLC (cột Phenomenex Gemini C18, từ 5 đến 95% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) trong 25 phút. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không để thu được thuỷ tinh màu vàng nhạt. Nghiền thuỷ tinh này bằng dietyl ete để thu được hợp chất

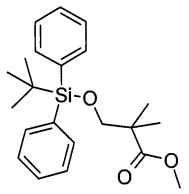
được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (2,5mg, 5%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,68 phút, m/z 720,5 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,32-2,38 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,32 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,03-7,11 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 7,24-7,41 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ví dụ 153

Muối 1-[2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-5-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format



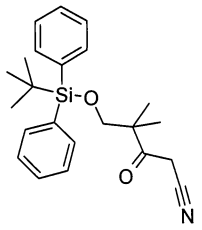
a. Metyl este của axit 3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-dimetyl-propionic (Hợp chất trung gian 153a)



Làm lạnh dung dịch chứa metyl 2,2-dimetyl-3-hydroxypropionat (5,0g, 37,8mmol) trong DMF (75mL) đến 0°C và xử lý bằng imidazol (3,86g, 56,7mmol) sau đó bằng tert-butyl diphenylclosilan (11,8mL, 45,4mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ sau đó cô đặc trong chân không. Phân bố phần cặn giữa EtOAc và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng EtOAc (x2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng 10% dung dịch nước axit xitric, dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất

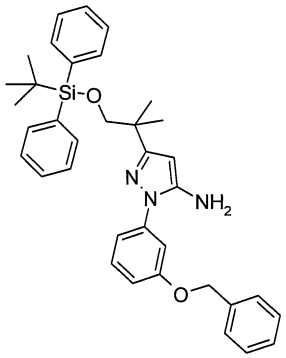
được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (15,93g, quant.). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,32 phút, m/z 393,3 [M+Na^+].

b. 5-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-4,4-dimetyl-3-oxo-pentannitril (Hợp chất trung gian 153b)



Bổ sung dung dịch chứa hợp chất trung gian 153a (15,93g, khoảng 37,8mmol) và axetonitril (2,87mL, 54,9mmol) trong toluen (31mL) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% dung dịch phân tán trong dầu) (2,12g, 52,9mmol) trong toluen (65mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong N_2 trong 55 phút. Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu trong 67 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội được axit hóa từ từ đến độ pH=5 bằng dung dịch 1N HCl trong nước và chiết bằng EtOAc. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x2) và rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 50% ete trong pentan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (3,52g, 25%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,94 phút, m/z 402,3 [M+Na^+].

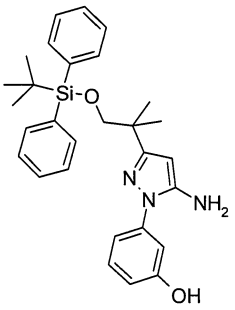
c. 2-(3-Benzyloxy-phenyl)-5-[2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-1,1-dimetyl-etyl]-2H-pyrazol-3-ylamin (Hợp chất trung gian 153c)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 153b (1,00g, 2,63mmol) trong etanol (loại IMS, 20mL) bằng 3-benzyloxyphenylhydrazin hydroclorua (0,66mL, 2,63mmol) sau đó bằng DIPEA (0,46mL, 2,63mmol) và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu

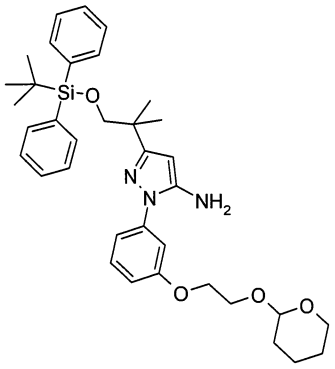
trong 114 giờ. Hỗn hợp phản ứng nguội được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà và hỗn hợp được lọc và các pha được tách. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 2) và rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu da cam (1,62g). Tinh chế gôm bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 20% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (1,21g, 80%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,40 phút, m/z 576,5 [MH^+].

d. 3-{5-Amino-3-[2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-1,1-dimetyl-etyl]-pyrazol-1-yl}-phenol (Hợp chất trung gian 153d)



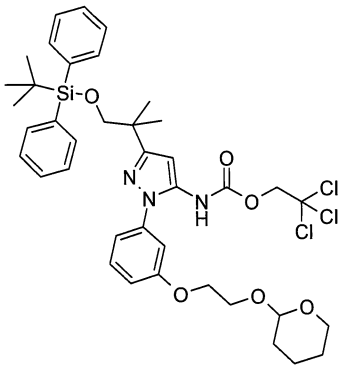
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 153c (1,21g, 2,1mmol) trong etanol (loại IMS, 20mL) bằng nước (1mL) và amoni format (1,33g, 21mmol). Hỗn hợp được sục khí N_2 sau đó thêm 10% Pd/C (0,67g, 0,63mmol Pd). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ sau đó lọc qua xelit và cô đặc phần lọc trong chân không. Phân bố phần cặn giữa EtOAc và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng EtOAc (x2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 40% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (0,53g, 41% trong 2 bước) dưới dạng gôm màu vàng. LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,55 phút, m/z 486,5 [MH^+].

e. 5-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-1,1-dimetyl-etyl]-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-ylamin (Hợp chất trung gian 153e)



Xử lý hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 153d (0,53g, 1,09mmol) trong THF khan (8mL) bằng triphenylphosphin (0,57g, 2,18mmol) và 2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etanol (0,22mL, 1,64mmol). Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C sau đó thêm nhỏ giọt diisopropylazodicarboxylat (0,43mL, 2,18mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ, xử lý hỗn hợp bằng nước (0,1mL) và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu vàng. Tinh chế dầu này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 30% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu da cam (0,41g, 61%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,25 phút, m/z 614,6 [MH^+].

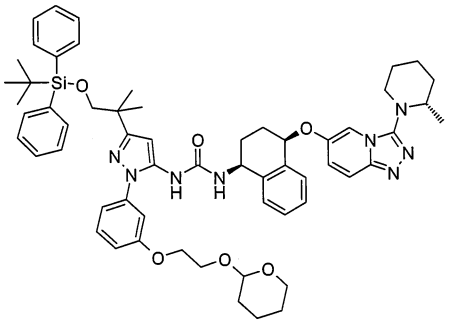
f. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit (5-[2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-1,1-dimetyl-etyl]-2-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic (Hợp chất trung gian 153f)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 153e (0,41g, 0,67mmol) trong EtOAc (3,6mL) bằng dung dịch 1N NaOH trong nước (1,2mL, 1,2mmol) sau đó bằng 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,10mL, 0,74mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và nước và tách các pha. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x 2) và rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và

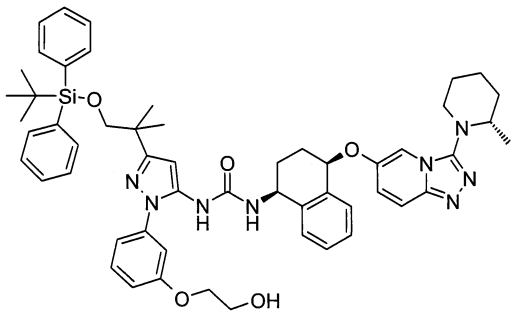
cô đặc trong chân không để thu được dầu màu đỏ nhạt (0,67g). Tinh chế dầu này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 25% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng nhạt (0,38g, 72%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,86 phút, m/z 788,3, 790,3 [MH^+].

g. 1-[3-(1-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2-metylpropan-2-yl)-1-{3-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy]phenyl}-1H-pyrazol-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metylpiperidin-1-yl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]ure (Hợp chất trung gian 153g)



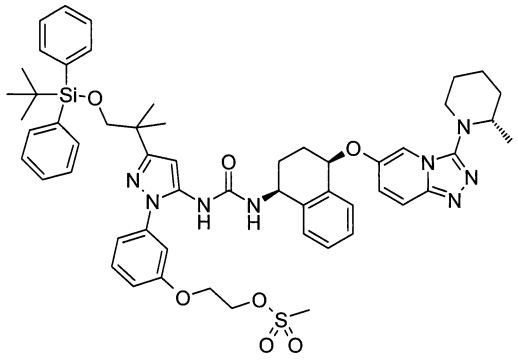
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 153f (377mg, 0,48mmol) trong 1,4-dioxan (4,8mL) bằng hợp chất trung gian 81d (164mg, 0,43mmol) và DIPEA (0,095mL, 0,54mmol) và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 30 phút sau đó ở 50°C trong 64 giờ sau đó ở 70°C trong 22 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, và phân bố phần cặn giữa DCM và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. Tinh chế gôm này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 7% MeOH trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh màu nâu (320mg, 72%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,66 phút, m/z 1017,7 [MH^+].

h. 1-{3-(1-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2-metylpropan-2-yl)-1-[3-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-1H-pyrazol-5-yl}-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metylpiperidin-1-yl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]ure (Hợp chất trung gian 153h)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 153g (317mg, 0,31mmol) trong MeOH (3,1mL) bằng pyridini para-toluensulfonat (235mg, 0,93mmol) và khuấy hỗn hợp ở 45°C trong 19 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, và phân bố phần cặn giữa DCM và dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước, dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà, và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được bọt màu kem. Tinh chế bọt bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh không màu (217mg, 75%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,06 phút, m/z 933,7 [MH^+].

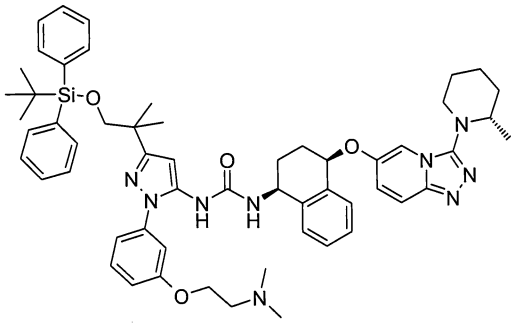
i. 2-{3-[3-(1-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2-metylpropan-2-yl)-5-({[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metylpiperidin-1-yl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]carbamoyl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]phenoxy}etyl metansulfonat (Hợp chất trung gian 153i)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 153h (214mg, 0,23mmol) trong DCM (2,3mL) bằng DIPEA (0,12mL, 0,69mmol) sau đó bằng metansulfonyl clorua (0,037mL, 0,48mmol). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp bằng DCM và dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha

hữu cơ gom lại bằng nước, dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu da cam. Tinh chế gôm này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 8% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh màu nâu nhạt (134mg, 58%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 5,18 phút, m/z 1011,7 [MH^+].

j. 1-[3-(1-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2-metylpropan-2-yl)-1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]phenyl}-1H-pyrazol-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metylpiperidin-1-yl][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]ure (Ví dụ 153j)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 153i (131mg, 0,13mmol) trong THF (0,8mL) bằng dung dịch dimetylamin 2M trong THF (1,3mL, 2,6mmol) và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 18 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, và phân bố phần cặn giữa DCM và nước. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. Tinh chế gôm này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 8% (2N NH_3/MeOH) trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng (93mg, 75%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,91 phút, m/z 960,6 [MH^+].

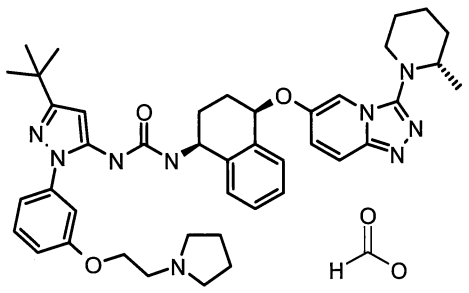
Muối 1-[2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-5-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 153)

Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 153j (90mg, 0,09mmol) trong THF (0,5mL) bằng dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (0,5mL, 0,5mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó ở 50°C trong 16

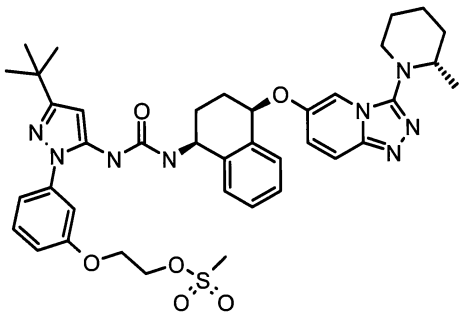
giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, và phân bố phần cặn giữa DCM và dung dịch nước natri bicarbonat bão hoà. Tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM (x 2). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. Tinh chế gôm này bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, và sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC (cột Phenomenex Gemini C18, từ 5 đến 95% MeCN trong H_2O, 0,1% HCO_2H) trong 25 phút để thu được thuỷ tinh không màu. Nghiền thuỷ tinh bằng dietyl ete để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (11 mg, 16%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,17 phút, m/z 722,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (6H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,62-1,73 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,27-3,36 (1H, m), 3,44 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,32 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,06-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,24-7,43 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,68-7,71 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ví dụ 154

Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format



2-{3-[3-tert-Butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-phenoxy}-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 154a)



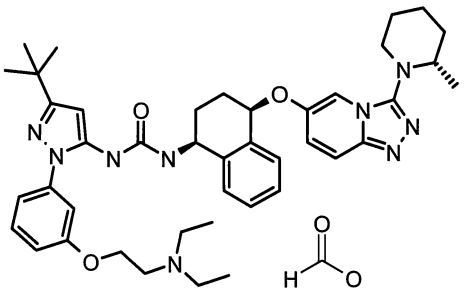
Bổ sung metansulfonyl clorua (81µL, 1,05mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất trung gian 95e (545mg, 803mmol) và DIPEA (420µL, 2,41mmol) trong DCM (20mL), trong môi trường argon và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Tiếp theo bổ sung tiếp 25µL, 0,32mmol metansulfonyl clorua vào và hỗn hợp phản ứng được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm nước (20mL) vào và lắc kỹ hai lớp trước khi được tách. Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 20mL) và cho các phần hữu cơ gom lại đi qua bộ tách pha và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh màu da cam (690mg, >100%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,89 phút, m/z 757 [MH^+].

Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 154)

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 0,067mmol) và pyrolidin (27µL, 0,33mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm được nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (29mg, 59%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,72 phút, m/z 732,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,28 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (6H, m), 1,75-1,98 (4H, m), 1,99-2,18 (2H, m), 2,52 (4H, m, bị che khuất bởi dung môi), 2,80 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 3,27-3,35 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 4,11 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,05-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H,

m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,14 (1H, s), 8,18 (1,3H, s).

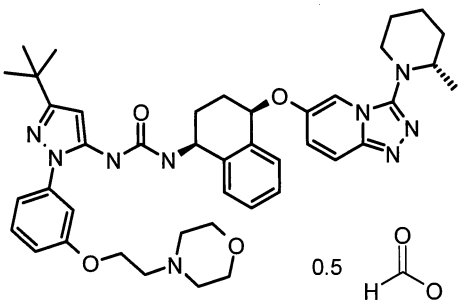
Ví dụ 155



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dietylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 0,067mmol) và dietylamin (34µL, 0,33mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Bổ sung tiếp dietylamin (102µL, 0,99mmol) vào và sau đó khuấy hỗn hợp ở 60°C trong ống được bịt kín trong 24 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm được nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (22mg, 45%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,74 phút, m/z 734,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,89-0,96 (9H, m), 1,28 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,62-1,73 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,18 (2H, m), 2,52 (4H, m, bị che khuất bởi dung môi), 2,76 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,87-2,94 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, bị che khuất bởi nước), khoảng 3,30 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 4,05 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,05-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s).

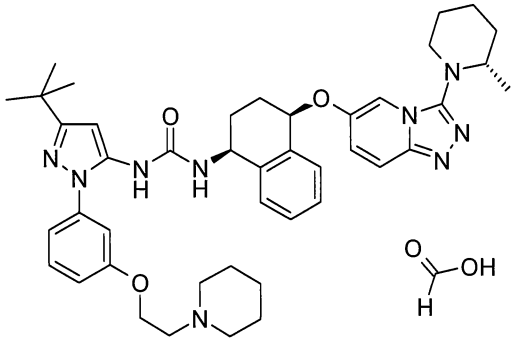
Ví dụ 156



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format một phần

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 0,067mmol) và morpholin (29µL, 0,33mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Một lượng morpholin nữa (29µL, 0,33mmol) được bổ sung và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong ống được bịt kín trong 24 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm được nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (25mg, 50%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,66 phút, m/z 748,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,75-1,98 (4H, m), 1,99-2,19 (2H, m), 2,42 (4H, t, J = 4,0 Hz), 2,67 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m, bị che khuất bởi nước), khoảng 3,30 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 3,53 (4H, t, J = 8,0 Hz), 4,12 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,07-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,25-7,43 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,21 (0,5H, s).

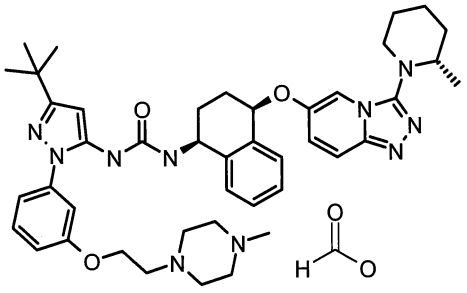
Ví dụ 157



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-piperidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (66mg, 88µmol) và piperidin (44µL, 0,45mmol) trong THF (2mL) ở 60°C qua đêm trong bình bịt kín. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (31mg, 46%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,77 phút, m/z 746 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,24-1,34 (11H, m), 1,39-1,55 (6H, m), 1,61-2,18 (8H, m), 2,34-2,43 (4H, m), 2,63 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,86-2,94 (1H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,27-3,36 (1H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,77 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,32 (1H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 2,6 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,17 (1,5H, s).

Ví dụ 158

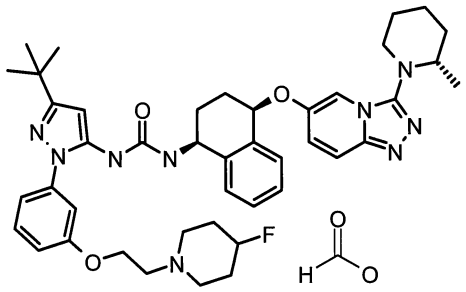


Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 0,067mmol) và 1-metylpiperazin (37µL, 0,33mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm được nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (28mg, 55%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,62 phút, m/z 761,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,28 (9H,

s), 1,47-1,56 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,74-1,97 (4H, m), 2,00-2,19 (5H, m), 2,21—2,35 (4H, m,), 2,36-2,49 (4H, m), 2,66 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 3,27-3,35 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 4,10 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,98 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,17 (1,4H, s).

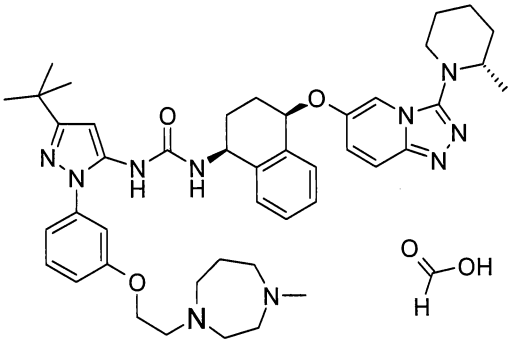
Ví dụ 159



Muối 1-{5-tert-butyl-2-{3-[2-(4-flopiperidin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 0,067mmol) và 4-flopiperdin (34mg, 0,33mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Thêm tiếp 4-flopiperidin (34mg, 0,33mmol) vào và tiếp theo khuấy hỗn hợp ở 60°C trong ống được bịt kín trong 24 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm được nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (24mg, 47%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,75 phút, m/z 764,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,44-1,64 (2H, m), 1,59-1,72 (4H, m), 1,72-1,98 (6H, m), 1,99-2,19 (2H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,55-2,64 (2H, m,), 2,68 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,87-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, bị che khuất bởi nước), khoảng 3,30 (1H, m, bị che khuất hoàn toàn bởi nước), 4,10 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,51-4,59 (0,5H, m), 4,64-4,71 (0,5H, m), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,06-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,25-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,12 (1H, s), 8,18 (1H, s).

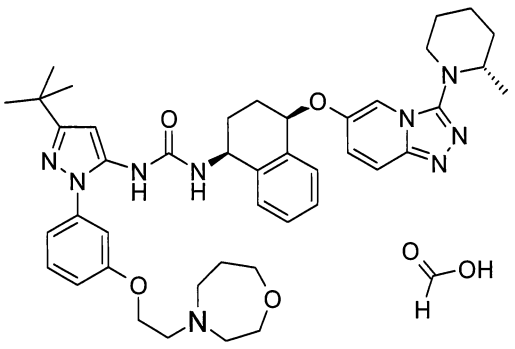
Ví dụ 160



Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[2-(4-metyl-[1,4]-diazepan-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 0,066mmol) và N-metyl homopiperazin (39mg, 0,34mmol) trong THF (1mL) ở 60°C qua đêm trong bình bịt kín. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được chất rắn màu trắng của hợp chất được nêu ở đề mục này (28mg, 54%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,28 phút, m/z 775 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,47-1,56 (2H, m), 1,62-1,73 (4H, m), 1,75-2,18 (6H, m), 2,28 (3H, s), 2,56-2,63 (4H, m), 2,70-2,77 (4H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,87-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,32 (1H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,20 (2H, s).

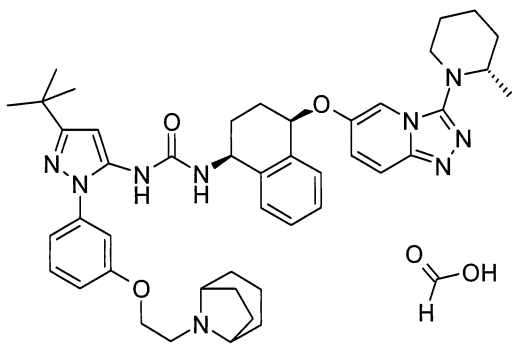
Ví dụ 161



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 66µmol) và [1,4]oxazepin (70mg, 0,68mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 48 giờ trong bình được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (27mg, 53%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,68 phút, m/z 762 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,62-2,17 (12H, m), 2,67-2,72 (3H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,88-2,94 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,28-3,34 (1H, m, bị che khuất bởi đỉnh của nước), 3,53-3,58 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,12 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,18 (1H, s).

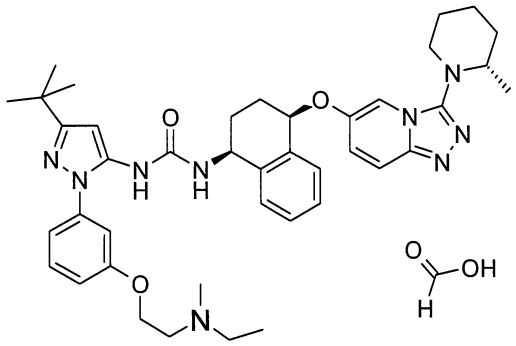
Ví dụ 162



Muối 1-(2-{3-[2-(8-aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-etoxy]-phenyl}-5-tert -butyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 66µmol) và 8-aza-bixyclo[3.2.1]octan (38mg, 0,34mmol) trong THF (1mL) ở 60°C qua đêm trong bình được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (32mg, 62%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,84 phút, m/z 772 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,21-1,36 (11H, m), 1,37-1,54 (4H, m), 1,58-1,72 (4H, m), 1,74-2,18 (8H, m), 2,72 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,22-3,36 (5H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 2,1 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,19 (1,6H, s).

Ví dụ 163

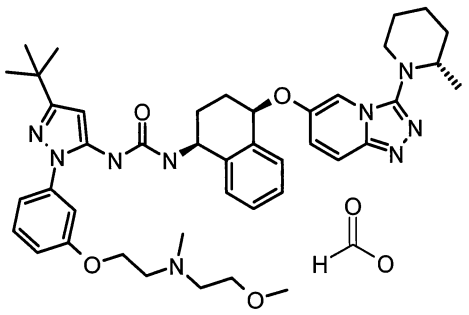


Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[2-(etyl-metyl-amino)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 66µmol) và N-etylmetylamin (40mg, 0,68mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 48 giờ trong bình được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục

này dưới dạng chất rắn màu trắng (24mg, 50%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,69 phút, m/z 720 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,55 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 1,76-2,09 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,41 (2H, vạch bốn, J = 7,0 Hz), 2,68 (2H, t, J = 4,7 Hz), 2,86-2,94 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,29-3,34 (1H, m, bị che khuất bởi đỉnh của nước), 4,08 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,98 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 2,2 Hz), 7,23-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,13 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Ví dụ 164

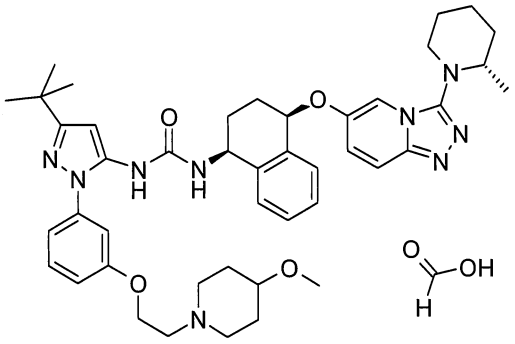


Muối 1-{5-tert-butyl-2-(3-{2-[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-etoxy}-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 0,067mmol) và N-(2-metoxyetyl)metylamin (35µL, 0,33mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Thêm tiếp N-(2-metoxyetyl)metylamin (35µL, 0,33mmol) vào và tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong ống được bịt kín trong 24 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7). Sản phẩm được nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (24mg, 48%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,72 phút, m/z 750,6 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,44-1,56 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,73-1,98 (4H, m), 1,98-2,22 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,74 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,18 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 3,19 (3H, s, bị che khuất bởi nước), khoảng 3,30 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 3,38

(2H, t, J = 8,0 Hz, bị che khuất bởi nước), 4,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s).

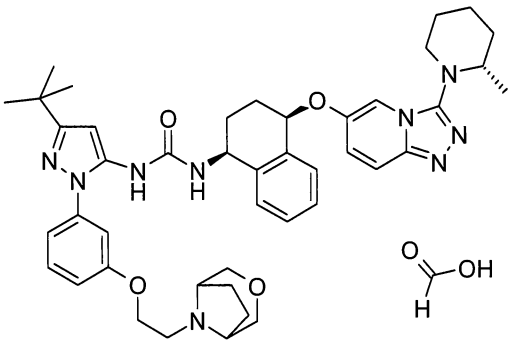
Ví dụ 165



Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[2-(4-metoxy-piperidin-1-yl-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 0,066mmol) và 4-metoxypiperidin (39µL, 0,34mmol) trong THF (1mL) ở 60°C qua đêm trong bình được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được chất rắn màu trắng của hợp chất được nêu ở đề mục này (31 mg, 60%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,75 phút, m/z 776 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,27 (9H, s), 1,30-1,42 (2H, m), 1,45-1,57 (2H, m), 1,61-2,18 (13H, m), 2,66 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,68-2,76 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,04-3,19 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,28-3,34 (1H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,77-4,85 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04-7,13 (3H, m), 7,18 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 2,3 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, s), 8,16 (1,7H, s).

Ví dụ 166

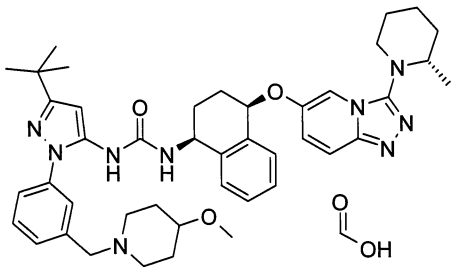


Muối 1-(5-tert-butyl-2-{3-[2-(3-oxa-8-aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

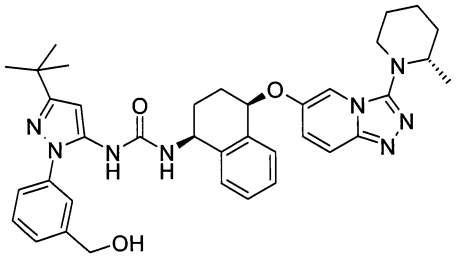
Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 154a (50,5mg, 66µmol) và 3-oxa-8-aza-bixyclo[3.2.1]octan (76mg, 0,68mmol) trong THF (1mL) ở 60°C trong 48 giờ trong bình được bịt kín. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (24mg, 46%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,72 phút, m/z 774 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,64-1,71 (4H, m), 1,75-2,17 (8H, m), 2,59 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,28-3,34 (3H, m, bị che khuất bởi đỉnh của nước), 3,49 (2H, d, J = 9,6 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,78-4,85 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 2,4 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ví dụ 167

Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(4-metoxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

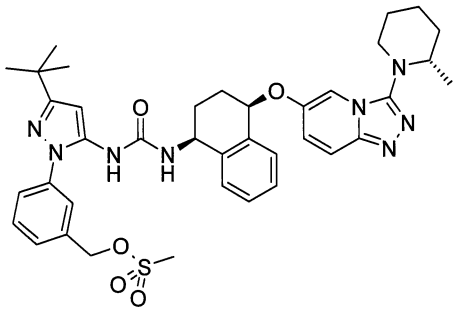


a. 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 167a)



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 81d (319mg, 0,85mmol), hợp chất trung gian 29c (335mg, 0,85mmol) và DIPEA (294µL, 1,69mmol) trong dioxan (10mL) ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi để nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và DCM. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (362 mg, 66%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,29 phút, m/z 649 [MH^+].

b. 3-[3-tert-Butyl-5-(3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-benzyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 167b)



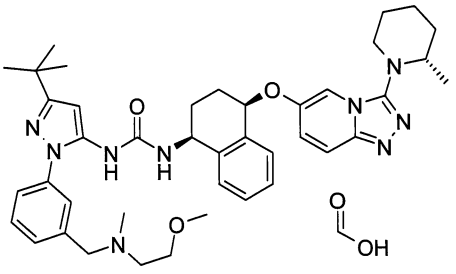
Bổ sung DIPEA (339µL, 1,95mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng bể

nước đá chứa hợp chất trung gian 167a (316mg, 0,49mmol) trong DCM (5,0mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (76µL, 0,97mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng, khoảng 0,49mmol). Sản phẩm được tách được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,61 phút, m/z 727 [MH^+].

c. Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(4-metoxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 167)

Thêm DIPEA (130µL, 0,75mmol) và 4-metoxypiperidin (86mg, 0,75mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 167b (0,19mmol) trong THF (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (20mg, 14%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,66 phút, m/z 746 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,30-1,40 (2H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,70-1,83 (5H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 1,96-2,12 (4H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,05-3,12 (3H, m), 3,13 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,30 (4H, m), 7,30-7,37 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,23 (0,3H, s).

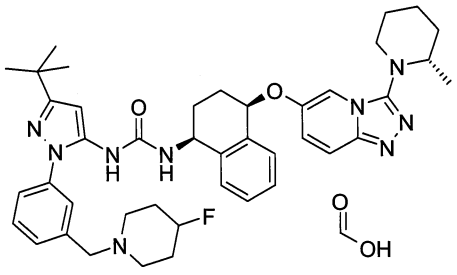
Ví dụ 168



Muối 1-[5-tert-butyl-2-(3-{[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-metyl}-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung DIPEA (130µL, 0,75mmol) và *N*-(metoxyetyl)metylamin (81µL, 0,75mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 167b (0,19mmol) trong THF (2mL) và phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (20mg, 14%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,65 phút, m/z 720 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,48 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,72-1,92 (4H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,49 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 12,1, 4,3 Hz), 3,16 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,50 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,28 (0,2H, s).

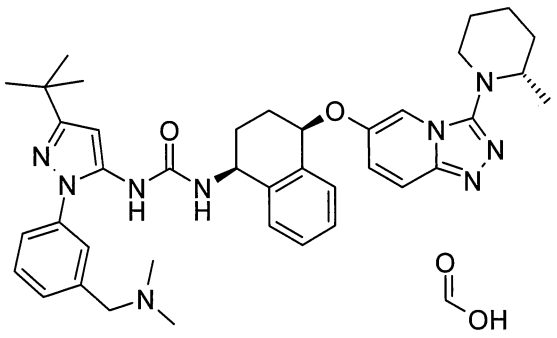
Ví dụ 169



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung DIPEA (260µL, 1,5mmol) và 4-flopiperidin hydroclorua (104mg, 0,75mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 167b (0,19mmol) trong THF (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (25 mg, 16%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,68 phút, m/z 734 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,70 (4H, m), 1,70-1,92 (6H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,23-2,31 (2H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 12,2, 4,3 Hz), 3,24-3,30 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,60 (1H, dsp, J = 48,9, 3,5 Hz), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,25-7,34 (3H, m), 7,35-7,38 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,10 (1,8H, s).

Ví dụ 170

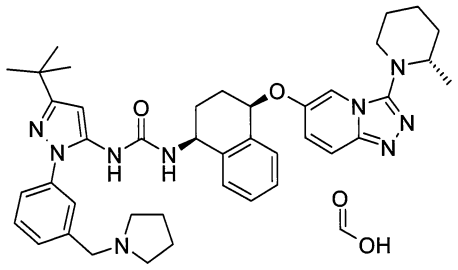


Muối 1-[5-tert-butyl-2-(3-dimetylaminometyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung dung dịch dimetylamin (2M THF, 1,6mL, 3,27mmol) vào dung dịch

chứa hợp chất trung gian 167b (0,16mmol) trong THF (2,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ trong bình được bịt kín. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân chia giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (20 mg, 16%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,58 phút, m/z 676 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,70-1,90 (4H, m), 1,94-2,03 (1H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,11 (6H, s), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,39 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,46 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,27 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,29 (4H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,35-7,41 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,25 (0,3H, s).

Ví dụ 171

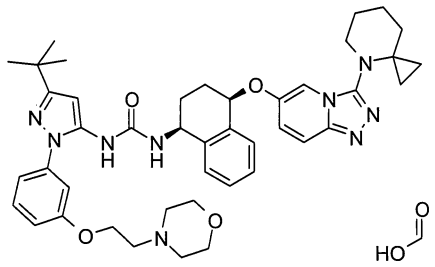


Muối 1-[5-tert-butyl-2-(3-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung pyrolidin (273µL, 3,27mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 167b (0,16mmol) trong THF (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục

này (26 mg, 22%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,64 phút, m/z 702 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,66 (6H, m), 1,70-1,84 (3H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,36-2,42 (4H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,58 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,46 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26-7,34 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,19 (0,7H, s).

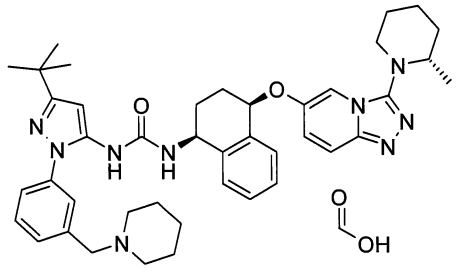
Ví dụ 172



Muối 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure format

Khuấy dung dịch màu nâu chứa hợp chất trung gian 148g (0,099mmol) và morpholin (43mg, 0,50mmol) trong THF (1mL) trong lọ bịt kín ở 60°C trong 18 giờ. Gạn dung dịch này và cô đặc. MDAP (Phương pháp 7) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (44mg, 54%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,64 phút, m/z 760,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,41-0,54 (4H, m), 1,27 (9H, s), 1,52-1,62 (2H, m), 1,72-1,81 (3H, m), 1,83-1,96 (3H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,42 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,66 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,22-3,29 (2H, m), 3,52 (4H, t, J = 4,58 Hz), 4,11 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,98 (1H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,42 (5H, m), 7,57 (1H, dd, J = 2,1, 0,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 8,11 (1H, s), 8,16 (1,3H, s).

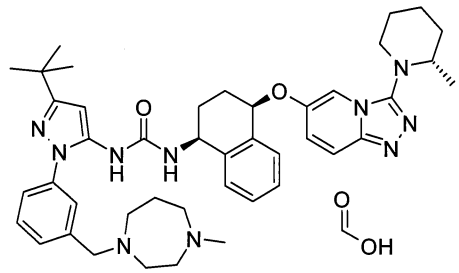
Ví dụ 173



Muối 1-[5-tert-butyl-2-(3-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung piperidin (424µL, 4,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 167b (0,22mmol) trong THF (2,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (44 mg, 25%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,69 phút, m/z 716 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,28-1,33 (2H, m), 1,38-1,48 (6H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 1,70-1,92 (4H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,26-2,34 (4H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,23-3,29 (1H, m), 3,44 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,46 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,29-7,36 (3H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,06 (1H, s), 8,12 (1,8H, s).

Ví dụ 174

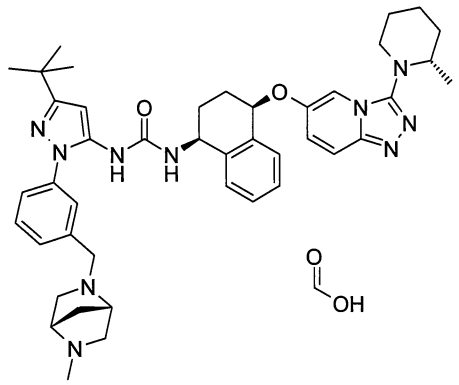


Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-

yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung 1-metylhomopiperazin (534µL, 4,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 167b (0,22mmol) trong THF (2,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (28 mg, 15%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,27 phút, m/z 745 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 1,68-1,84 (5H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,58-2,66 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,23-3,29 (1H, m), 3,62 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,16 (2,4H, s).

Ví dụ 175



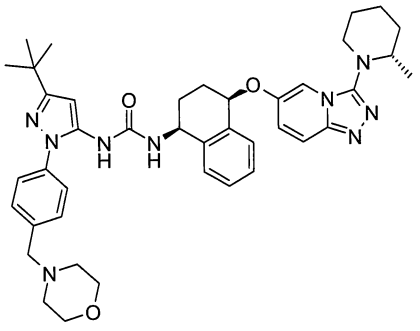
Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]hept-2-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung (1S,4S)-2-metyl-2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]heptan (366mg, 3,3mmol)

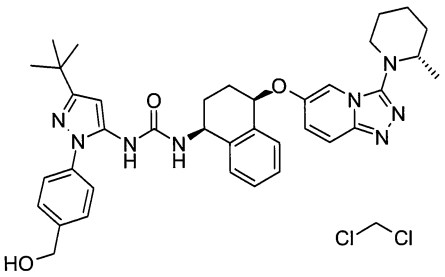
vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 167b (0,15mmol) trong THF (20mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng thô và phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC (cột chọn lọc C18 X, từ 10 đến 75% MeCN trong H_2O, 0,1% axit formic) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (11 mg, 9%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,45 phút, m/z 743 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,54-1,66 (4H, m), 1,72-1,84 (3H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,46-2,48 (1H, m), 2,52 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 2,59 (1H, d, J = 9,7 Hz), 2,71 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,09-3,13 (2H, m), 3,22 (1H, s), 3,28-3,32 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,11 (1H, s), 8,25 (0,7H, s).

Ví dụ 176

1-[5-tert-Butyl-2-(4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

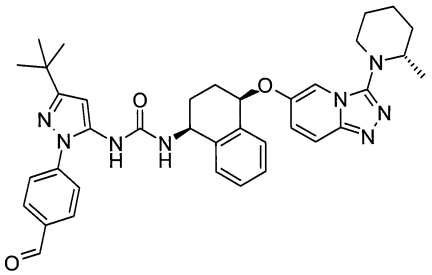


a. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure diclometan solvat (Hợp chất trung gian 176a)



Khuấy dung dịch màu nâu-đỏ chứa hợp chất trung gian 33a (883mg, 2,10mmol), hợp chất trung gian 81d (755mg, 2,00mmol) và DIPEA (0,44mL, 2,5mmol) trong dioxan khan (20mL) ở 70°C trong 16 giờ và ở 80°C trong 5 giờ. Dung dịch đã được để nguội được cô đặc trong chân không, tạo huyền phù trong nước (15mL) và chiết bằng DCM (2 × 15mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu. Sắc ký nhanh (silic oxit 80g, từ 4 đến 8% MeOH trong DCM) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu vàng nhạt (1,27g, 87%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,61 phút, m/z 649 [MH^+].

b. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-formyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 176b)



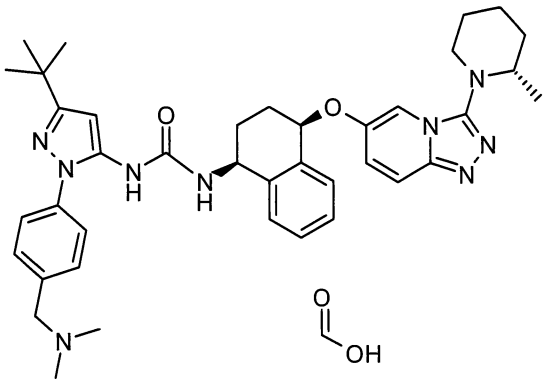
Bổ sung Dess-Martin periodinane (791mg, 1,86mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 176a (1,10g, 1,70mmol) trong DCM (25mL) ở 0°C và dung dịch màu nâu-đỏ thu được được khuấy ở 0°C trong 45 phút. Thêm natri metabisulfit (920mg), nước (10mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi không thấy khí thoát ra nữa (15 phút). Pha loãng hỗn hợp bằng nước (25mL) và chiết bằng DCM (2 × 25mL). Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu da cam dạng thuỷ tinh

(1,10g, 100%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,91 phút, m/z 647 [MH^+].

c. 1-[5-tert-Butyl-2-(4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Ví dụ 176)

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (31,8mg, 0,15mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 176b (0,10mmol) và morpholin (17,4mg, 0,200mmol) trong DCM (3mL) và dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (3mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (3mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu vàng sặc sỡ. Sắc ký nhanh (silic oxit 12g, từ 3,5 đến 4,5% [2M NH3 trong MeOH] trong DCM) thu được gôm màu vàng sặc sỡ (70mg). HPLC điều chế (Gemini C18, từ 25 đến 75% MeCN trong nước, 0,1% HCO_2H, 20 phút) và cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn để loại bỏ MeCN. Chiết lớp nước bằng DCM (3 × 15mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu da cam dạng thuỷ tinh (43,7mg). HPLC điều chế (Gemini C18, từ 25 đến 50% MeCN trong nước, 20 phút) và cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn để loại bỏ MeCN. Chiết lớp nước bằng DCM (3 × 5mL), sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (25,4mg, 35%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,61 phút, m/z 718,6 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,76-1,95 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,3 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,0, 3,9 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 4,3 Hz), 3,29-3,34 (1H, m, bị che khuất bởi tín hiệu nước), 3,50 (2H, s), 3,56 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,34 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,37 (4H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,08 (1H, s).

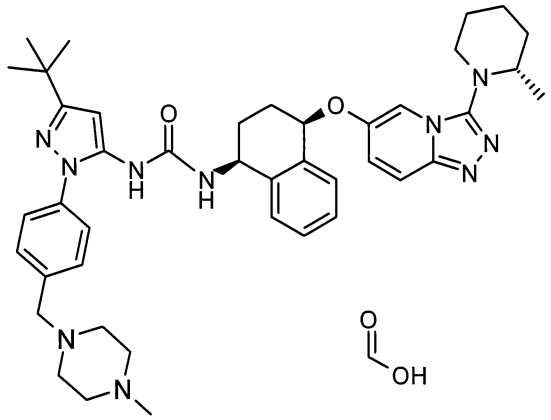
Ví dụ 177



Muối 1-[5-tert-butyl-2-(4-dimetylaminometyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format một phần

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (60mg, 0,28mmol) vào dung dịch màu da cam chứa hợp chất trung gian 176b (0,188mmol) và dung dịch dimetylamin (2M trong THF, 0,19mL, 0,38mmol) trong DCM (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (3mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (3mL) sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. Sắc ký nhanh (silic oxit 12g, từ 4 đến 6,5% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM) thu được chất rắn màu vàng (88mg). HPLC điều chế (Gemini C18, từ 25 đến 50% MeCN trong nước, 0,1% HCO_2H, 20 phút) và cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm trong chân không để thu được màng màu vàng nhạt. Bằng cách nghiền với dietyl ete thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (48,4mg, 36%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,99 phút, m/z 676 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,45-1,56 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,96 (4H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,90 (1H, dd, J = 12,3, 9,1, 3,9), 3,16 (1H, dt, J = 12,3, 4,3 Hz), 3,28-3,34 (1H, m bị che khuất bởi đỉnh của nước), 3,44 (2H, s), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,7 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,34 (1 H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (0,7H, s).

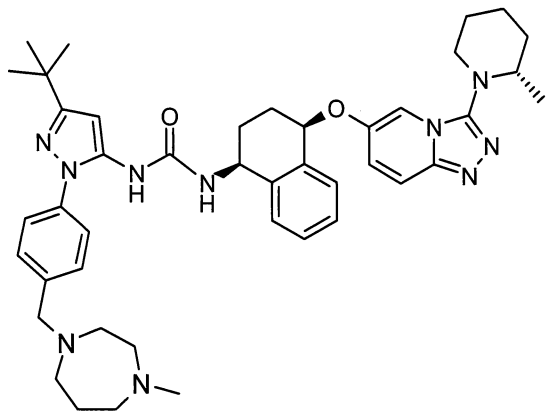
Ví dụ 178



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format một phần

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (60mg, 0,28mmol) vào dung dịch màu da cam chứa hợp chất trung gian 176b (0,188mmol) và N-metyl piperazin (38mg, 0,38mmol) trong DCM (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (3mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (3mL) sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. Sắc ký nhanh (silic oxit 12g, từ 5 đến 8% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM) thu được chất rắn màu vàng (47mg). HPLC điều chế (Gemini C18, từ 25 đến 50% MeCN trong nước, 0,1% HCO_2H, 20 phút) và cô đặc trong chân không các phân đoạn liên quan thu được màng màu vàng nhạt. Bằng cách nghiền bằng dietyl ete thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (20,6mg, 14%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,98 phút, m/z 731 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,45-1,56 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,95 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,26-2,45 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 4,2 Hz), 3,28-3,34 (1H, m, bị mờ bởi tín hiệu trong nước), 3,49 (2H, s), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,25-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,17 (0,6H, s).

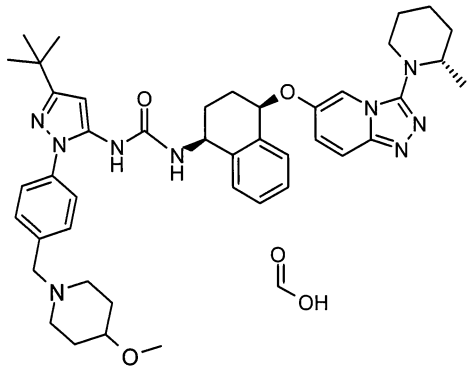
Ví dụ 179



1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (60mg, 0,28mmol) vào dung dịch màu da cam chứa hợp chất trung gian 176b (0,188mmol) và N-metyl homopiperazin (43mg, 0,38mmol) trong DCM (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (3mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (3mL) sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. Sắc ký nhanh (silic oxit 12g, từ 7 đến 11% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (102mg, 73%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,84 phút, m/z 745 [MH^+]. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,34 (9H, s), 1,40-1,55 (2H, m), 1,62-1,99 (7H, m), 2,15-2,02-2,14 (2H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,55-2,69 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,3, 4,1), 3,04 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 3,23-3,32 (1H, m), 3,58 (2H, s), 5,09 (1H, td, J = 8,9, 5,2 Hz), 5,19 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,04 (1 H, br d, J = 8,6 Hz), 6,33 (1 H, s), 6,94 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,22 (1H, br s), 7,25-7,39 (7H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (2H, m).

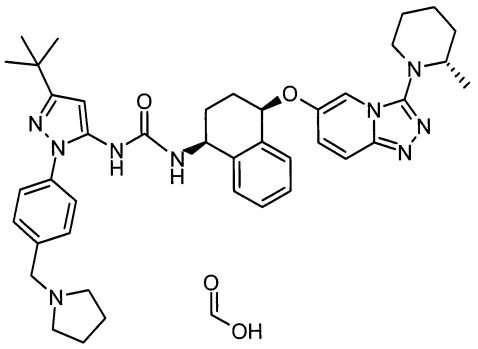
Ví dụ 180



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[4-(4-metoxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format một phần

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (60mg, 0,28mmol) vào dung dịch màu da cam chứa hợp chất trung gian 176b (0,188mmol) và 4-metoxypiperidin (43mg, 0,38mmol) trong DCM (3mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (3mL) vào và hỗn hợp được lắc. Chiết lớp nước bằng DCM (3mL) sau đó các phần hữu cơ gom lại được cho đi qua phối liệu thuỷ tinh kỵ nước và cô đặc trong chân không để thu được gôm màu nâu. Sắc ký nhanh (silic oxit 12g, từ 3,5 đến 6% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM) thu được chất rắn màu vàng (140mg). HPLC điều chế (Gemini C18, từ 25 đến 50% MeCN trong nước, 0,1% HCO_2H, 20 phút, × 2) và cô đặc trong chân không các phân đoạn thích hợp, thu được màng màu vàng nhạt. Bằng cách nghiền bằng dietyl ete thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (70,5mg, 48%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,69 phút, m/z 746,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,37-1,56 (4H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,95 (6H, m), 2,00-2,16 (4H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,1, 4,1 Hz), 3,12-3,18 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,29-3,34 (1H, m), 3,49 (2H, s), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,46 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (0,75H, s).

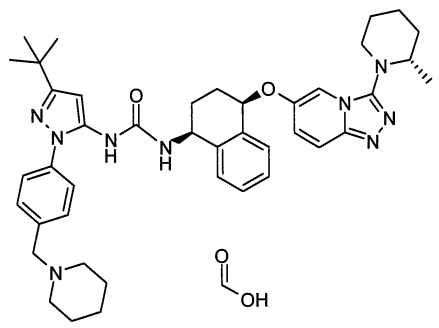
Ví dụ 181



Muối 1-[5-tert-Butyl-2-(4-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (59,8mg, 0,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 176b (0,188mmol) và pyrolidin (31,1µL, 0,38mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua bộ tách pha và cô đặc đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng RP-HPLC (C18, 18mL/phút, từ 20 đến 85% MeCN trong H_2O + 0,1% HCO_2H) và các phân đoạn thích hợp được gom lại và cô đặc đến khô. Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách dưới dạng chất rắn màu da cam nhạt (49,5mg). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,66 phút, m/z 702,6 [MH+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,69 (6H, m), 1,75-1,95 (4H, m), 1,98-2,17 (2H, m), 2,47 (4H, m, bị che khuất bởi dung môi), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m, bị che khuất bởi dung môi), 3,63 (2H, s, bị che khuất bởi dung môi), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,2 Hz), 7,24-7,38 (4H, m),7,43 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,09 (1H, s), 8,16 (1,4H, s).

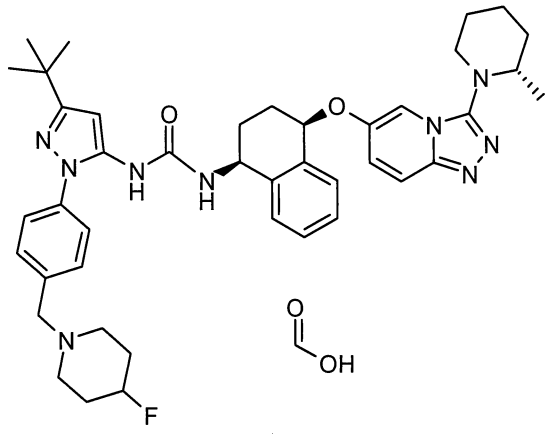
Ví dụ 182



Muối 1-[5-tert-butyl-2-(4-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (59,8mg, 0,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 176b (0,188mmol) và piperidin (37,2µL, 0,38mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua bộ tách pha và cô đặc đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng RP-HPLC (C18, 18mL/phút, từ 20 đến 85% MeCN trong H_2O + 0,1% HCO_2H) và các phân đoạn thích hợp được gom lại và cô đặc đến khô. Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (14mg). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,71 phút, m/z 716,6 [MH+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,27 (9H, s), 1,36 (2H, m), 1,47 (6H, m), 1,67 (2H, m), 1,76-1,96 (4H, m), 1,98-2,16 (2H, m), 2,33 (4H, m), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m, bị che khuất bởi dung môi), 3,46 (2H, s, bị che khuất bởi dung môi), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 10,0, 2,2 Hz), 7,24-7,46 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ví dụ 183

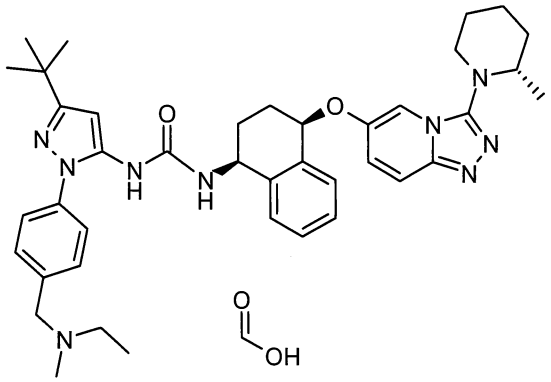


Muối 1-{5-tert-butyl-2-[4-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (59,8mg, 0,28mmol) vào dung dịch chứa hợp

chất trung gian 176b (0,188mmol) và 4-flopiperidin (38,8mg, 0,38mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua bộ tách pha và cô đặc đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng RP-HPLC (C18, 18mL/phút, từ 20 đến 85% MeCN trong H_2O + 0,1% HCO_2H) và các phân đoạn thích hợp được gom lại và cô đặc đến khô. Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (31mg). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,71 phút, m/z 734,6 [MH+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,67 (4H, m), 1,76-1,96 (6H, m), 1,98-2,17 (2H, m), 2,31 (2H, m), 2,54 (m, bị che khuất bởi dung môi), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, bị che khuất bởi dung môi), 3,51 (2H, s, bị che khuất bởi dung môi), 4,66 (1H, dm, J = 48 Hz), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,24-7,50 (8H, m), 7,63 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (1H, s).

Ví dụ 184

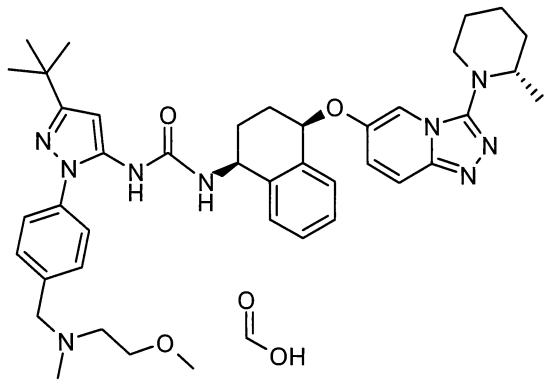


Muối 1-(5-tert-butyl-2-{4-[(etyl-metyl-amino)-metyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (59,8mg, 0,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 176b (0,188mmol) và N-etylmetylamin (32,3µL, 0,38mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua bộ tách pha và cô đặc đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng RP-HPLC (C18, 18mL/phút, từ 20 đến 85% MeCN trong H_2O + 0,1% HCO_2H) và các phân đoạn thích hợp được gom lại và

cô đặc đến khô. Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (26,1mg). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,65 phút, m/z 690,6 [MH+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,74-1,97 (4H, m), 1,98-2,11 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, bị che khuất bởi dung môi), 3,49 (2H, s, bị che khuất bởi dung môi), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,1 Hz), 7,24-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ví dụ 185



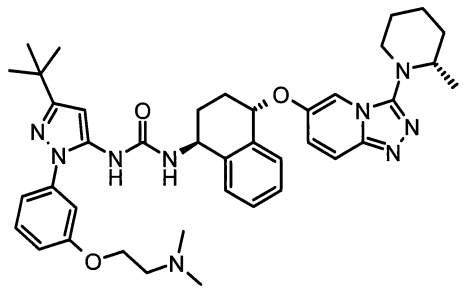
Muối 1-[5-tert-butyl-2-(4-{[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-metyl}-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (59,8mg, 0,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 176b (0,188mmol) và N-(2-metoxyetyl)metyl amin (32,7mg, 0,38mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Cho các phần hữu cơ gom lại đi qua bộ tách pha và cô đặc đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng RP-HPLC (C18, 18mL/phút, từ 20 đến 85% MeCN trong H_2O + 0,1% HCO_2H) và các phân đoạn thích hợp được gom lại và cô đặc đến khô. Sản phẩm nêu ở tiêu đề được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (23,9mg). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,68 phút, m/z 720,5 [MH+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,74-1,96 (4H, m), 1,98-2,16 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,54 (2H, t, J = 6,0 Hz, bị che khuất bởi dung môi), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m,

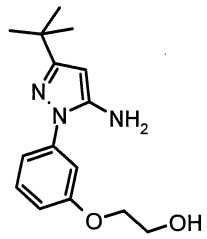
bị che khuất bởi dung môi), 3,23 (3H, s, bị che khuất bởi dung môi), 3,45 (2H, t, J = 6,0 Hz, bị che khuất bởi dung môi), 3,54 (2H, s, bị che khuất bởi dung môi), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,7, 2,2 Hz), 7,24-7,50 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ví dụ 186

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure



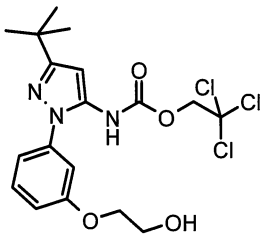
a. 2-[3-(5-Amino-3-tert-butyl-pyrazol-1-yl)-phenoxy]-etanol (Hợp chất trung gian 186a)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 95a (1,2g, 5,2mmol) và triphenyl phosphin (2,72g, 10,4mmol) trong THF (30mL), trong môi trường khí argon bằng 2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etanol (1,05mL, 7,78mmol), tiếp theo thêm nhỏ giọt diisopropylazodicarboxylat (1,64mL, 10,4mmol) vào. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rửa giải hỗn hợp phản ứng trên cột SCX-2 bằng cách sử dụng MeOH và dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Làm bay hơi các phân đoạn bazơ dưới áp suất giảm và sản phẩm được tinh chế bằng FCC, bằng cách sử dụng EtOAc/DCM từ 0 đến 60% để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (1,0g, 80%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,27 phút, m/z

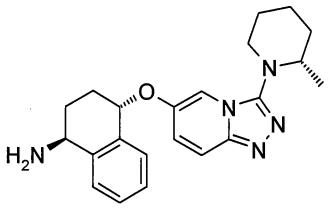
276 [MH^+].

b. 2,2,2-Triclo-etyl este của axit {5-tert-butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-carbamic (Hợp chất trung gian 148e)



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 186a (1,0g, 3,63mmol) trong EtOAc (20mL) bằng dung dịch nước NaOH (1M, 6,53mmol), tiếp theo xử lý bằng 2,2,2-tricloetyl cloroformat (0,529mL, 3,85mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phân bố hỗn hợp giữa EtOAc (20mL) và nước (20 mL). Tách các lớp và chiết lớp nước bằng 20mL EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 40% EtOAc trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn gom lại dưới áp suất giảm và sản phẩm được nghiền bằng DCM. Lọc chất rắn và rửa bằng dietyl ete để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,930g, 58%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 4,01 phút, m/z 450 [M].

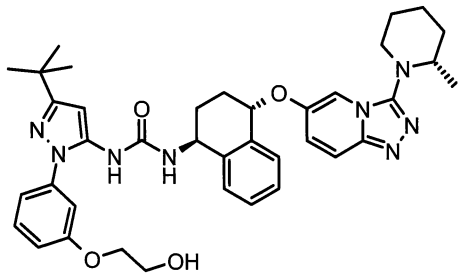
c. (1S,4S)-4-[3-((S)-2-Metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ylamin (Hợp chất trung gian 186b)



Bổ sung natri (60% dung dịch phân tán trong dầu, 320mg, 8,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B (232mg, 1,6mmol) trong DMF khan (10mL) trong môi trường khí N_2 và dung dịch màu nâu đục thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút (Thận trọng: khí thoát ra). Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 81c (342mg, 1,46mmol) trong DMF khan (7mL) vào và dung dịch màu nâu sẫm được khuấy ở 60°C trong môi trường khí N_2 trong 90 phút. Dung dịch đã được để

nguội được cô đặc trong chân không, hoà tan lại trong MeOH (3mL) và sau đó đổ vào cột SCX-2 (20g), rửa bằng MeOH (50mL). Rửa giải sản phẩm bằng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH (50mL); cô đặc trong chân không thu được chất dầu màu nâu sẫm. FCC, bằng cách sử dụng từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu nâu nhạt (262mg, 45%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 2,30 phút, m/z 378 [MH^+].

d. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 186c)



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 148e (313mg, 0,7mmol), hợp chất trung gian 186b (262mg, 0,7mmol) và DIPEA (182µL, 1,05mmol) trong dioxan (4mL) ở 70°C trong 20 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và rửa giải trực tiếp trên SCX-2 bằng cách sử dụng MeOH và dung dịch 2M NH_3 trong MeOH. Làm bay hơi các phân đoạn bazơ dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng FCC, bằng cách sử dụng dung dịch từ 0 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng thuỷ tinh màu vàng (293mg). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,63 phút, m/z 679 [MH^+].

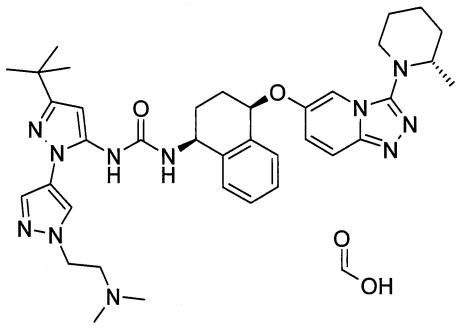
e. 1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure (Ví dụ 186)

Bổ sung metansulfonyl clorua (103µL, 1,33mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 186c (293mg, 0,44mmol) và DIPEA (304µL, 1,76mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không. Hấp thu phần cặn trong THF (2mL) và bổ sung dung dịch dimetylamin trong THF (2M, 3,3mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong

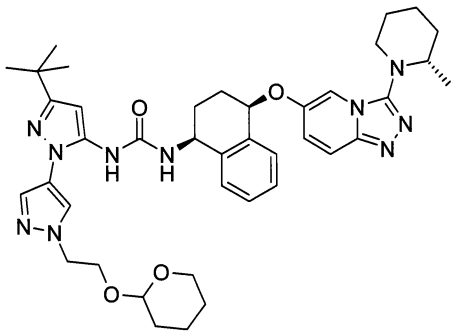
ống được bịt kín trong 72 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC bằng cách sử dụng cột Gemini C18 và bằng cách sử dụng gradient từ 20 đến 35% +0,1% axit formic trong 10 phút. Làm bay hơi các phân đoạn gom lại dưới áp suất giảm và được kết tinh bằng MeCN/Et2O để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (90mg, 30%). LCMS (Phương pháp 3): Thời gian lưu giữ 3,01 phút, m/z 706 [MH^+]. ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,23 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,76 (2H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,43 (6H, s), 2,66 (2H, t, J 5,8 Hz), 2,85-2,95 (2H, m), 3,12-3,20 (4H, m), 4,10 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (2H, m), 7,06-7,14 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 10,0Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 7,33-7,42 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,17 (1H, s).

Ví dụ 187

Muối 1-[3-tert-butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

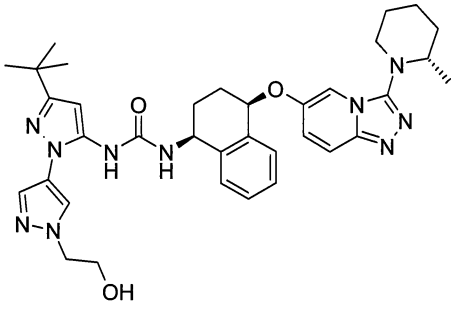


a. 1-{3-tert-Butyl-1'-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 187a)



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 81d (240mg, 0,64mmol), hợp chất trung gian 108b (325mg, 0,64mmol) và DIPEA (221µL, 1,27mmol) trong dioxan (6mL) ở 80°C qua đêm. Sau khi để nguội, phân chia hỗn hợp phản ứng giữa nước và EtOAc. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 10% MeOH trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (377mg, 80%). LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,48 phút, m/z 737 [MH^+].

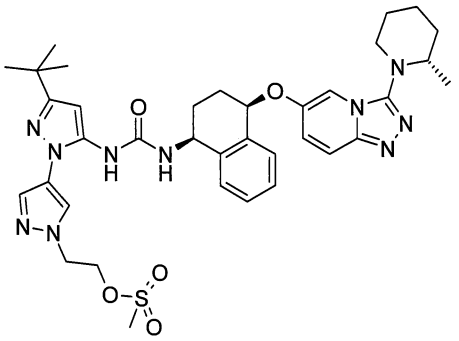
b. 1-[3-tert-Butyl-1'-(2-hydroxy-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure (Hợp chất trung gian 187b)



Bổ sung pyridin p-toluensulfonat (257mg, 1,02mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 187a (377mg, 0,51mmol) trong MeOH (5mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp thu được vào nước và bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà vào. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng

gradient từ 3 đến 10% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (250mg, 75%). LCMS (Phương pháp 1): Thời gian lưu giữ 3,09 phút, m/z 653 [MH^+].

c. 2-[3-tert-Butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-[1,4']bipyrazolyl-1'-yl]-etyl este của axit metansulfonic (Hợp chất trung gian 187c)



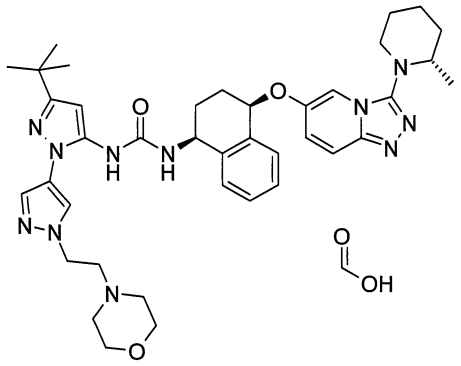
Bổ sung DIPEA (267µL, 1,53mmol) vào dung dịch được làm lạnh trong bể nước đá chứa hợp chất trung gian 187b (250mg, 0,38mmol) trong DCM (4mL) tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (60µL, 0,77mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4): Thời gian lưu giữ 3,25 phút, m/z 732 [MH^+].

d. Muối 1-[3-tert-butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format (Ví dụ 187)

Bổ sung dimetylamin (2Mtrong MeOH, 1,9mL, 3,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 187c (0,19mmol) trong THF (3mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong lọ bịt kín qua đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng thô giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến

10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (46 mg, 33%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,50 phút, m/z 680 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,87 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,20 (9H, s), 1,43-1,51 (2H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,13 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,87 (1H, ddd, J = 12,6, 9,1, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,80 (1H, td, J = 8,5, 5,8 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,28-7,36 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,96 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,13 (1H, s).

Ví dụ 188

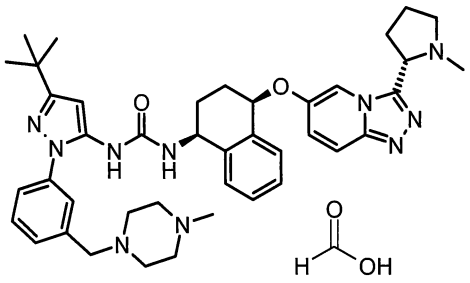


Muối 1-[3-tert-butyl-1'-(2-morpholin-4-yl-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format một phần

Bổ sung morpholin (166µL, 1,9mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 187c (0,19mmol) trong THF (3mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng thô giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (x 3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng FCC trên silic oxit, bằng cách sử dụng gradient từ 2,5 đến 10% [2M NH_3 trong MeOH] trong DCM tiếp theo tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 7), để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (49 mg, 35%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 3,53 phút, m/z 722 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0,87 (3H, d, J

= 6,4 Hz), 1,20 (9H, s), 1,43-1,51 (2H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,87 (1H, ddd, J = 12,6, 9,1, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 1H trong dung môi, 3,50 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,80 (1H, td, J = 8,5, 5,8 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,28-7,35 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,96 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,12 (0,5H, s).

Ví dụ 189



Muối 1-{5-tert-butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure format

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 149b (87mg, 0,12mmol) và 1-metylpiperazin (68µL, 0,61mmol) trong THF (2mL) ở 60°C trong 18 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM (5 mL) và rửa bằng nước (5 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (5mL). Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước (2 x 5mL) và được chuyển qua bộ tách pha. Cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế phần cặn thu được bằng MDAP (Phương pháp 7) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (23mg, 27%). LCMS (Phương pháp 5): Thời gian lưu giữ 2,69 phút, m/z 717,6 [MH^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,84-2,11 (6H, m), 2,13 (6H, br s), 2,15-2,26 (2H, m), 2,26-2,46 (8H, m), 3,13 (1H, m, bị che khuất bởi nước), 3,50 (2H, s, bị che khuất bởi nước), 3,99 (1H, t, J = 8,4 Hz), 4,82 (1H, m), 5,39 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24-7,48 (9H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (1,9H, br s), 8,24 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm ức chế enzym P38alpha

Hoạt tính ức chế của các hợp chất được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm hoạt tính kinaza dựa trên Alphascreen® (Perkin Elmer). Các phản ứng kinaza gồm có 25mM HEPES độ pH=7,5, 10mM $MgCl_2$, 100µM Na_3VO_4, 2mM DTT, 0,05mg/ml Tween 20, 100pM p38alpha (Invitrogen, PV3304), 1% DMSO và 0,3µg/ml ATF-2 protein dung hợp (New England Biolabs, 9224). Các hợp chất được ủ trong các điều kiện này trong 2 giờ, ở 25°C, trước khi khơi mào hoạt tính kinaza nhờ việc bổ sung 250µM ATP. Thể tích phản ứng là 20uL. Sau 1 giờ ở 25°C, phản ứng được ngừng bằng cách thêm 10uL 25mM HEPES độ pH=7,5 chứa 62,5mM EDTA, 0,05% Triton X-100, 10% BSA và 0,83ng/uL kháng thể kháng phospho-ATF2 (Abcam, ab28812). Việc dò được thực hiện bằng cách đo sự phát quang sau khi bổ sung hạt Alphascreen Donor (Perkin Elmer 6765300) và hạt Alphascreen Protein A Acceptor (Perkin Elmer 6760137), cả hai ở nồng độ cuối là 20ug/ml. Giá trị IC_{50} được xác định dựa trên các đường cong đáp ứng nồng độ.

Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây:

Ví dụ	Sự ức chế p38α
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130,	++++

131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 148, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 176, 178, 181, 182, 183, 184, 185	
21	+++
32	++

Trong bảng trên đây, khả năng gắn kết p38α (giá trị IC_{50}) được quy định như sau: 7000-500nM '+'; 500-100nM '++'; 100-10nM '+++'; <10nM '++++'.

Thử nghiệm giải phóng PBMC TNFα được kích thích bởi LPS

Tế bào đơn nhân của máu ngoại vi (PBMC) được phân lập từ máu của người tình nguyện khoẻ mạnh bằng cách sử dụng kỹ thuật ly tâm gradient mật độ tiêu chuẩn. Máu đã được xitrat hoá được đặt vào Histopaque™ và ly tâm. PBMC được loại khỏi bề mặt phân cách gradient mật độ và được rửa trong nước muối được đệm phosphat (PBS). PBMC được tạo huyền phù trong môi trường RPMI 1640 (mà không có huyết thanh), được phân tán vào đĩa 96 giếng và ủ ở 37°C trong 3 giờ trong thiết bị ủ được tạo độ ẩm. Sau khi ủ, môi trường được thay thế (bằng môi trường chứa 1% huyết thanh bào thai bò) và đĩa được ủ ở 37°C, trong 1 giờ với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm hoặc tá dược dạng lỏng thích hợp. LPS (10ng/ml), hoặc đối chứng tá dược dạng lỏng thích hợp, sau đó được bổ sung vào tế bào và đĩa được cho trở lại vào thiết bị ủ trong 18 giờ. Dịch nổi không chứa tế bào được loại bỏ và được xác định hàm lượng TNFα bằng cách sử dụng kit ELISA từ R&D Systems.

Đường cong đáp ứng liều đối với mỗi hợp chất thử nghiệm được thực hiện và hiệu quả của hợp chất trong mỗi thử nghiệm được thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế sự giải phóng TNFα đối chứng. Các đường cong đáp ứng liều được vẽ biểu đồ và hiệu lực của hợp chất (IC_{50}) được xác định. Các hợp chất được thử nghiệm trong ít nhất ba thử nghiệm riêng biệt.

Các kết quả được thể hiện trong bảng sau đây:

Ví dụ số	Sự ức chế p38α
3, 5, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130	++++
1, 2, 11, 14, 21, 57, 94, 119, 129	+++
4, 7, 9, 22	++

Trong bảng trên đây, hiệu lực p38α (giá trị IC_{50}) được chỉ định như sau: >1000 nM '+'; 1000-100nM '++'; 100-10nM '+++'; <10nM '++++'. Tất cả các hợp chất được thử nghiệm đều có các giá trị IC_{50} <1000nM.

Chuột mắc bệnh COPD cận lâm sàng – Viêm phổi do khói thuốc lá gây ra.

Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng nhiều tế bào viêm được thu hồi bởi dịch rửa phế quản-phế nang (BAL) là tăng một cách đáng kể 24 giờ sau khi kết thúc sự tiếp xúc với khói thuốc lá hàng ngày bốn ngày liên tiếp (TS). Thời điểm này được sử dụng trong các nghiên cứu được báo cáo ở đây.

Các quy định đối với sự tiếp xúc của chuột với TS, pha chế dịch rửa phế quản-phế nang (BALF) và việc chuẩn bị các tấm kính xytospin để đếm các tế bào khác nhau là như được nêu dưới đây.

Sự tiếp xúc hàng ngày của chuột với TS trong 4 ngày liên tiếp

Trong các quy định tiếp xúc này, chuột được để theo các nhóm gồm 5 con trong các khoang polycarbonat trong suốt riêng rẽ (27cm x 16cm x 12cm). TS từ

điếu thuốc lá được cho phép đi vào khoang tiếp xúc ở tốc độ dòng chảy 100ml/phút. Để giảm thiểu các vấn đề tiềm năng bất kỳ do sự tiếp xúc lặp lại với hàm lượng cao của TS gây ra, sự tiếp xúc của chuột với TS được gia tăng một cách từ từ trong thời gian tiếp xúc tối đa đến 6 điếu thuốc lá. Lịch trình tiếp xúc được sử dụng trong bốn ngày là như sau:

Ngày 1: 5 điếu thuốc lá	(tiếp xúc khoảng 25 phút)
Ngày 2: 7 điếu thuốc lá	(tiếp xúc khoảng 35 phút)
Ngày 3: 9 điếu thuốc lá	(tiếp xúc khoảng 45 phút)
Ngày 4: 9 điếu thuốc lá	(tiếp xúc khoảng 45 phút)

Nhóm chuột khác được cho tiếp xúc với không khí theo ngày trong khoảng thời gian tương đương để làm đối chứng (không có sự tiếp xúc với TS).

Phân tích dịch rửa phế quản-phế nang (BAL)

Dịch rửa phế quản-phế nang được thực hiện như sau: khí quản được đặt ống thông dò bằng cách sử dụng ống thông bằng thép không gỉ khớp Luer dài 10mm. Nước muối được đệm phosphat (PBS) được sử dụng làm dịch rửa. Thể tích 0,4ml được truyền dẫn một cách nhẹ nhàng và rút 3 lần, bằng cách sử dụng ống tiêm 1ml và sau đó được đặt vào ống Eppendorf và giữ trên nước đá trước lần xác định tiếp theo.

Số lượng tế bào:

Dịch rửa được tách ra khỏi tế bào nhờ ly tâm và dịch nổi được gạn và được làm đông lạnh để phân tích tiếp. Viên tế bào được tạo huyền phù trong thể tích đã biết của PBS và tổng số tế bào được tính toán bằng cách đếm dịch lỏng được nhuộm (nhuộm Turks) dưới kính hiển vi bằng cách sử dụng huyết tốc kế.

Số lượng tế bào khác nhau được thực hiện như sau:

Viên tế bào còn lại được pha loãng đến khoảng 10^5 tế bào/ml. Thể tích 500µl được đặt vào phễu của tấm kính xytospin và được ly tâm trong 6 phút ở 800 vòng/phút, RCF = 72,26 x g (Shandon Cytospin 3). Tấm kính được làm khô trong không khí và được nhuộm bằng cách sử dụng thuốc nhuộm Wrights/Giemsa

như các chỉ dẫn của chủ sở hữu. Khi được làm khô và được trượt phủ, số lượng tế bào khác nhau được thực hiện bằng cách sử dụng kính hiển vi quang học. Khoảng bốn trăm tế bào được đếm nhờ bộ thao tác không sai lệch sử dụng kính hiển vi quang học. Tế bào được phân biệt bằng cách sử dụng các kỹ thuật đo lường hình thái tiêu chuẩn.

Điều trị bằng thuốc

Loài gặm nhấm như chuột đồng và chuột nhà là sinh vật thở bằng mũi cưỡng bức, do đó sự phân phối qua đường miệng của các nguyên liệu thử nghiệm (như các chất điều trị) để xông sẽ không tạo ra sự tiếp xúc với phổi tốt. Kết quả là, việc phân phối các thuốc điều trị đến phổi ở loài gặm nhấm thường đạt được nhờ sự tiếp xúc trong mũi, trong khí quản hoặc xông hoặc bằng sự tiếp xúc sol khí qua mũi hoặc toàn bộ cơ thể.

Các phương pháp tiếp xúc sol khí chỉ qua mũi hoặc toàn bộ cơ thể sử dụng lượng lớn nguyên liệu thử nghiệm và thường được bảo tồn đối với các nghiên cứu độc tố xông tốt hơn là các nghiên cứu hiệu quả dược lý thông thường. Việc dùng trong khí quản là phương pháp phân phối rất có hiệu quả do hầu hết tất cả các nguyên liệu thử nghiệm được phân phối vào phổi nhưng nó là kỹ thuật xâm lấn. Đối với các nghiên cứu ở chuột một cách đặc biệt, nó cũng đòi hỏi khắt khe về mặt kỹ thuật như đường kính của khí quản là nhỏ. Đường trong mũi là ít xâm lấn hơn so với đường trong khí quản và do đó là đặt biệt thích hợp đối với các nghiên cứu dùng liều lặp lại như mô hình chuột bốn ngày được mô tả. Tiếp theo việc dùng trong mũi, khoảng 50% liều dùng được phân phối vào phổi (Eyles JE, Williamson ED and Alpar HO. 1999, Int J Pharm, 189(1):75-9).

Đối với đường thay thế đối với việc xông qua miệng, chuột được dùng liều trong mũi với tá dược dạng lỏng (Tween 80 0,2% trong nước muối) chứa hợp chất thử nghiệm. Các nhóm chuột đối chứng nhận tá dược dạng lỏng 1 giờ trước khi được tiếp xúc với không khí hoặc TS.

Quản lý dữ liệu và phân tích thống kê:

Tất cả các kết quả được thể hiện dưới dạng các điểm dữ liệu đơn lẻ đối với

mỗi động vật và giá trị trung bình được tính toán đối với mỗi nhóm. Do các thử nghiệm về độ chuẩn tắc là dương tính, các dữ liệu được cho vào sự phân tích phương sai một chiều (ANOVA), tiếp theo là sự hiệu chỉnh Bonferroni để so sánh đa chiều nhằm đánh giá sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê giữa các nhóm điều trị. Giá trị "p" < 0,05 được coi là có ý nghĩa về mặt thống kê. Phẩm trăm ức chế được tính toán một cách tự động trong bảng tính Excel đối với dữ liệu tế bào bằng cách sử dụng công thức dưới đây:

$$\% \text{ Ức chế} = \left(1 - \left(\frac{\text{Kết quả nhóm điều trị - kết quả nhóm không khí}}{\text{Kết quả nhóm tá dược dạng lỏng TS - kết qủa nhóm không khí}}\right)\right) \times 100$$

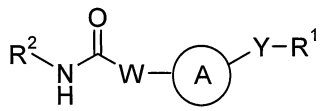
Các dữ liệu ức chế đối với các tham số khác nhau được tính toán theo cách thủ công bằng cách sử dụng công thức trên đây.

Hợp chất của ví dụ 5 của sáng chế được thử nghiệm trong mô hình được báo cáo trên đây và các kết quả được báo cáo dưới đây.

Như được minh hoạ trong Fig.1, hợp chất của ví dụ 5 ức chế một cách đáng kể dòng tế bào BAL được cảm ứng bởi TS ở 3, 30 hoặc 100μg/kg khi được dùng theo đường trong mũi. Các phát hiện tương tự được quan sát với bạch cầu trung tính BAL (Fig.2). Các kết quả chứng minh tác dụng chống viêm rõ ràng ở phổi của chuột được tiếp xúc với TS.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



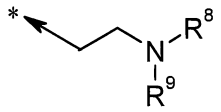
(I)

trong đó:

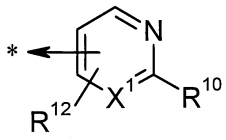
W là NH;

Y là O;

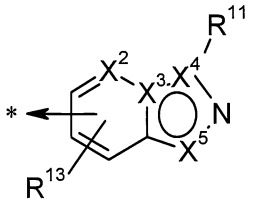
R^1 là nhóm được chọn từ hợp chất có công thức (IIa) - (IIc):



(IIa)



(IIb)



(IIc)

mỗi R^8 và R^9 độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc R^8 và R^9 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng no có từ 5 đến 11 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng ngưng tụ hoặc spiro tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại khác nữa là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl; trong đó các nhóm C_1-C_6 alkyl này có thể tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo;

X^1, X^2, X^3, X^4 và X^5 độc lập là nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nhóm -(CH)- hoặc nhóm -NH-; sao cho mỗi sự tổ hợp của chúng tạo ra hệ vòng thơm;

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, -CN, -NR^AR^B, -$N(R^C)(C_2$-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)(C_3$-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B,

-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -N(R^C)C(O)NR^AR^B, -C(O)NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -N(R^C)S(O)$_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)$_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S(O)$_2$N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S(O)$_2$N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S(O)$_2$N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -S(O)$_2$N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -N(R^C)S(O)$_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -N(R^C)S(O)$_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -S(O)$_2$N(R^AR^B), -N(R^C)S(O)$_2R^D$, -N(R^C)C(O)R^C, -OR^C, -SR^C, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)-, và C_3-C_7 heteroxycloalkylcarbonyl; trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -(C_1-C_6alkylen)- -(C_2-C_6alkylen)-, -(C_3-C_7xycloalkylen)-, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl), (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) và phần (C_3-C_7heteroxycloalkyl)carbonyl trong các nhóm được liệt kê trên đây có thể tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl hoặc halo;

R^{11} được liên kết với X^4 và được chọn từ nhóm bao gồm:

Hydro; -CN; C_1-C_6 alkyl mà được thế bằng nhóm được chọn từ -CN, -OR^C, -SR^C, halo; C_3-C_6xycloalkyl mà được thế bằng nhóm được chọn từ C_1-C_4 alkyl, -CN, -OR^C, -SR^D, halo; -NR^AR^B, -N(R^C)(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -N(R^C)C(O)N(R^AR^B), -C(O)N(R^AR^B), -

$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$ (C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^AR^B)$, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -$N(R^C)C(O)R^C$, OR^C, SR^C, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)(C_3-C_6xycloalkyl) và (C_3-C_7 heteroxycloalkyl)carbonyl, trong đó bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -(C_1-C_6alkylen)- -(C_2-C_6alkylen)-, -(C_3-C_7xycloalkylen)-, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl), (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) và phần (C_3-C_7heteroxycloalkyl)carbonyl trong các nhóm được liệt kê trên đây có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^{25} mà độc lập được chọn trong số các nhóm: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; hoặc

R^{11} được liên kết với X^4 và là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh này là được thế bằng nhóm được chọn trong số các nhóm: C_1-C_6 alkyl mà được thế bằng nhóm -CN; C_3-C_6 xycloalkyl mà được thế bằng nhóm được chọn từ: -CN, -OR^C, -SR^C hoặc halo; -$N(R^C)$(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-

C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)(C_3-C_6xycloalkyl) và (C_3-C_7heteroxycloalkyl)carbonyl, trong đó bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -(C_1-C_6alkylen)- -(C_2-C_6alkylen)-, -(C_3-C_7xycloalkylen)-, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl), (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) và phần (C_3-C_7heteroxycloalkyl)carbonyl trong các nhóm được liệt kê trên đây có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^{25} mà được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: C_1-C_6alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7xycloalkyl, hydroxyl và halo;

R^A và R^B với mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, mà C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^D, -CN hoặc halo; theo cách khác, R^A và R^B, có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng hoặc hai vòng dị vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR^D, -CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, mà nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^D, -CN hoặc halo; và hệ một vòng hoặc hai vòng dị vòng no có từ 5 đến 11 cạnh này tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại khác là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, -OR^D, -CN, hoặc halo; và/hoặc R^A và R^B có thể được liên kết với một nguyên tử cacbon của phần -(C_1-C_6alkylen)-, -(C_2-C_6alkylen)- hoặc -(C_3-C_7xycloalkylen)- của nhóm được liên kết với nitơ mà chúng được nối vào để

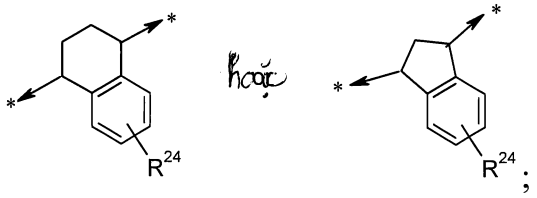
tạo ra vòng no có tối đa đến 6 nguyên tử trên vòng;

R^C với mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, mà C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -OR^D, -CN hoặc halo;

R^D với mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, -CH_3 hoặc -C_2H_5;

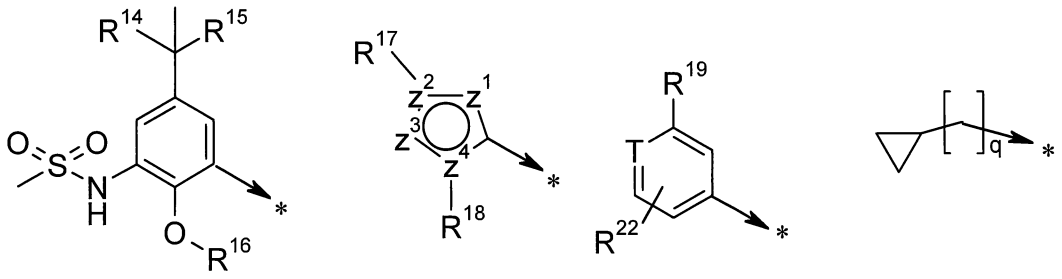
R^{12} và R^{13} độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc halogen;

A là gốc xycloalkylen hóa trị hai có 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng; vòng xycloalkylen này được gắn vào W và Y, và được ngưng tụ vào vòng phenyl, vòng phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^{24}; và trong đó gốc xycloalkylen hóa trị hai này có công thức:



R^{24} với mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_1-C_6 alkyl, halogen và xyano;

R^2 là gốc có công thức (IIIa), (IIIb), (IIIc) hoặc (IIId):



(IIIa) (IIIb) (IIIc) (IIId)

trong đó:

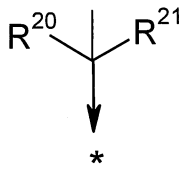
R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm: -F, -CH_3, -C_2H_5, -CH_2OH, -CH_2OMe, -CF_2CF_3, -CH_2SCH_3, -SCH_3 và -SC_2H_5;

R^{15} và R^{16} độc lập là -CH_3 hoặc -C_2H_5;

R^{17} được chọn từ nhóm bao gồm: cặp electron chưa liên kết, hydro, -CF_3, -

NR^ER^F, -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl trong đó nhóm bất kỳ trong số –(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc halo; hoặc

R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

trong đó:

R^{20} được chọn từ nhóm bao gồm: -F, -CH_3, -C_2H_5, -CH_2OH, -CH_2OMe, -CF_2CF_3, -CH_2SCH_3, -SCH_3 và -SC_2H_5;

R^{21} là -CH_3 hoặc -C_2H_5;

hoặc:

R^{20} và R^{21} như được xác định trên đây có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra hệ một vòng no có từ 3 đến 7 cạnh;

R^E và R^F độc lập là C_1-C_6 alkyl, tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -OR^G, -CN hoặc halo; theo cách khác, R^E và R^F có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR^G, -CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, mà nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^G, -CN hoặc halo; và hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại khác là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl;

R^G là hydro, -CH_3 hoặc -C_2H_5;

R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm: cặp electron chưa liên kết, hydro, aryl, heteroaryl, -(C_1-C_6alkyl), -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) và (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số aryl, heteroaryl, -(C_1-C_6alkyl), -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6alkyl) và (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) có thể tùy ý được thế bằng nhóm -CN, -OH, halo, -$COOR^M$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -O-(C_1-C_6alkyl), -O-(C_3-C_6xycloalkyl), -S-(C_1-C_6alkyl), -S-(C_3-C_6xycloalkyl), -NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -S-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -$N(R^L)$C(O)$N(R^HR^J)$, -C(O)$N(R^HR^J)$, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -O-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -S-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_1-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_2-C_6alkylen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7xycloalkylen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^HR^J)$, -$N(R^L)S(O)_2R^L$, -$N(R^L)C(O)R^L$, OR^L, SR^L, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl) và (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, -(C_1-C_6alkylen)- -(C_2-C_6alkylen)-, -(C_3-C_7xycloalkylen)-, -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), (C_5-C_7heteroxycloalkyl)-(C_1-C_6 alkyl) và phần (C_5-C_7 heteroxycloalkyl)-(C_3-C_6 xycloalkyl) trong các nhóm được liệt kê trên đây có thể tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, -OR^L hoặc halo;

R^H và R^J, với mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, mà C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -OR^M, CN hoặc halo;

theo cách khác, R^H và R^J cũng có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR^M, -CN, halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, mà nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_7xycloalkyl, -OR^M, CN hoặc halo; và hệ dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh này tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại khác là oxy hoặc nitơ, nguyên tử nitơ này tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm bất kỳ trong số C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, -OR^M, CN, hoặc halo;

và/hoặc R^H và R^J có thể được liên kết với một nguyên tử cacbon của phần -(C_1-C_6alkylen)-, -(C_2-C_6alkylen)- hoặc -(C_3-C_7xycloalkylen)- của nhóm được liên kết với nitơ mà chúng được nối vào để tạo ra vòng no có tối đa đến 6 nguyên tử trên vòng;

R^L với mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, mà nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_3 alkyl, -OR^M, -CN hoặc halo;

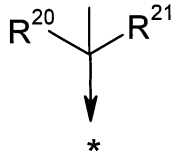
R^M với mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, mà nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, -CN hoặc halo;

z^1, z^2, z^3, và z^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C, N, S, O, nhóm -CH-, và nhóm -NH-, ở dạng tổ hợp sao cho vòng thu được là hệ thơm;

R^{19} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, -CF_3, -NR^ER^F, -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl trong đó nhóm bất kỳ trong số -(C_3-C_7xycloalkyl), -(C_3-C_7heteroxycloalkyl), aryl hoặc heteroaryl

này có thể tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc halo; hoặc

R^{19} là nhóm có công thức chung (V) :



(V)

trong đó R^{20}, R^{21}, R^E và R^F là như được xác định trên đây;

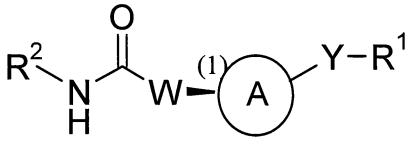
T là -N= hoặc -CR^{23}=;

R^{23} là H, halo, -CH_3, hoặc -CN;

R^{22} là H, halo, -CH_3, hoặc –CN;

q là 0, 1, 2 hoặc 3.

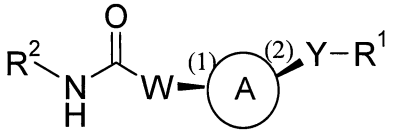
2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia) trong đó tâm cacbon không đối xứng trên phần xycloalkylen của vòng A mà được liên kết với nhóm W và được nhận dạng bằng chữ số (1) dưới đây, có cấu hình tuyệt đối được thể hiện dưới đây:



(Ia)

hoặc muối dược dụng của nó.

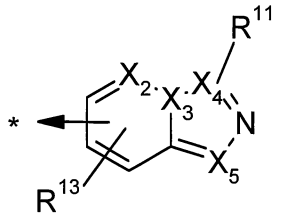
3. Hợp chất có công thức (I), theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ib) trong đó các tâm cacbon không đối xứng trên phần xycloalkylen của vòng A mà được liên kết với nhóm W và Y và được nhận dạng lần lượt bằng các chữ số (1) và (2) dưới đây, có cấu hình tuyệt đối được thể hiện dưới đây:



(Ib)

hoặc muối dược dụng của nó.

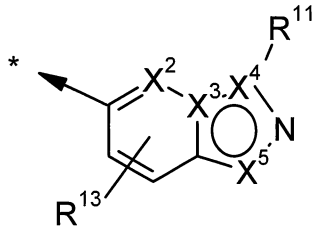
4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là nhóm có công thức (IIc):



(IIc)

hoặc muối dược dụng của nó.

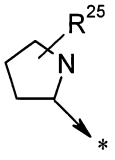
5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y qua cacbon liền kề với X^2



(IIca)

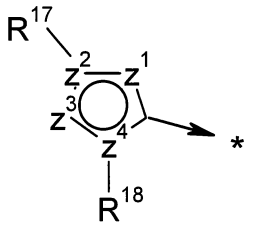
và trong đó X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nhóm -CH-, và R^{13} là hydro;

trong đó R^{11} là nhóm:



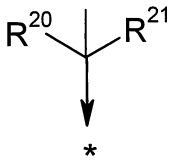
trong đó R^{25} tùy ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn của nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4;

trong đó R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

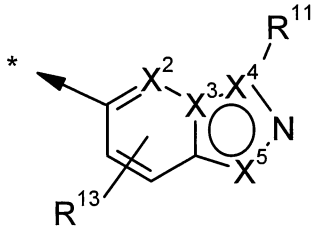
trong đó z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

và trong đó R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là như được xác định trong điểm 1.

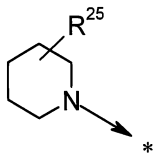
6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là nhóm có công thức (IIca) như được xác định trên đây mà được nối với nhóm Y qua cacbon liền kề với X^2



(IIca)

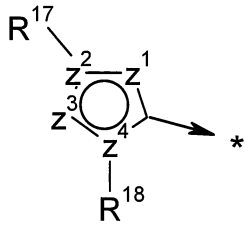
và trong đó X^4 là nguyên tử cacbon, X^5 là nguyên tử nitơ, X^3 là nguyên tử nitơ và X^2 là nhóm -CH-, và R^{13} là hydro;

trong đó R^{11} là nhóm:



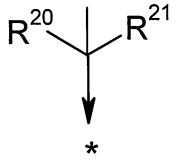
trong đó R^{25} tùy ý có mặt và là một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3) haloalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, hydroxyl và halo; và trong đó dấu hoa thị là điểm gắn của nhóm R^{11} vào phần còn lại của phân tử qua X^4;

trong đó R^2 là gốc có công thức (IIIb):



(IIIb) ;

trong đó z^1 = -CH-, z^2= C, z^3 và z^4 là N và R^{17} là nhóm có công thức chung (IV):



(IV)

và trong đó R^{20} là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, R^{21} là $-CH_3$ và R^{18} là như được xác định trong điểm 1.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-

naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-pyrolidin-2-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperazin-1-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-isopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-((R)-3-pyrolidin-2-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-morpholin-4-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-pyrolidin-1-ylmetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-morpholin-

4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[1-(2,2-diflo-etyl)-piperidin-4-ylmetyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-hydroxy-etyl)-metyl-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-

tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

Etyl este của axit 3-[3-tert-butyl-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-pyrazol-1-yl]-benzoic;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etylsulfanyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-(2-Hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,3S)-3-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-indan-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[metyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-

morpholin-4-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-dimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etoxymetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]oxazepan-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-hydroxy-etylsulfanyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4S)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-

[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-isopropyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-etyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxymetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxyetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-piperidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-pyrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetylamino-1-metyl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxymetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hydroxy-4-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-metyl-1-pyrolidin-1-yl-etyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-4-metyl-morpholin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-hydroxy-propyl)-pyrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hydroxymetyl-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetyl-

piperazin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-trimetyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-piperidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-flo-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl)-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-

1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-(cis-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetylamino-xyclopentyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[(1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-metyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

N-(5-tert-Butyl-2-metoxy-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-metansulfonamit;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[8-metyl-3-((S)-1-

metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-(3-tert-Butyl-1'-metyl-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

N-[5-tert-Butyl-2-metoxy-3-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ureido)-phenyl]-metansulfonamit;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-morpholin-4-yl-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(3-dimetylamino-propyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-Dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-(3-flo-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-Xyclopropyl-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl]-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-piperidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{(1S,4R)-4-[3-(8-Aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-morpholin-4-yl-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-

6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-dimetylamino-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-piperidin-1-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(etyl-metyl-amino)-etyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-piperidin-1-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-etyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-etyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-hydroxy-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{2-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-

yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl }-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(etyl-metyl-amino)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-yl-metyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-((R)-2-dimetylamino-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-((S)-2-dimetylamino-1-metyl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[2-[3-(2-Dimetylamino-etoxy)-phenyl]-5-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dietylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-piperidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-flopiperidin-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metyl-[1,4]-diazepan-1-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(2-{3-[2-(8-Aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-etoxy]-phenyl}-5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(etyl-metyl-amino)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-(3-{2-[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-etoxy}-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(4-metoxy-piperidin-1-yl-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{3-[2-(3-oxa-8-aza-bixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-etoxy]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metoxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-{[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-metyl}-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-dimetylaminometyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-

{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-spiro[2.5]oct-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-3-{5-tert-butyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]hept-2-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-dimetylaminometyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-metoxy-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-

yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[4-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-(5-tert-Butyl-2-{4-[(etyl-metyl-amino)-metyl]-phenyl}-2H-pyrazol-3-yl)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[5-tert-Butyl-2-(4-{[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-metyl}-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(2-dimetylamino-etoxy)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-dimetylamino-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-[3-tert-Butyl-1'-(2-morpholin-4-yl-etyl)-1'H-[1,4']bipyrazolyl-5-yl]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metyl-piperidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

1-{5-tert-Butyl-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-2H-pyrazol-3-yl}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metyl-pyrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}-ure;

và các muối dược dụng của chúng.

8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Fig. 1

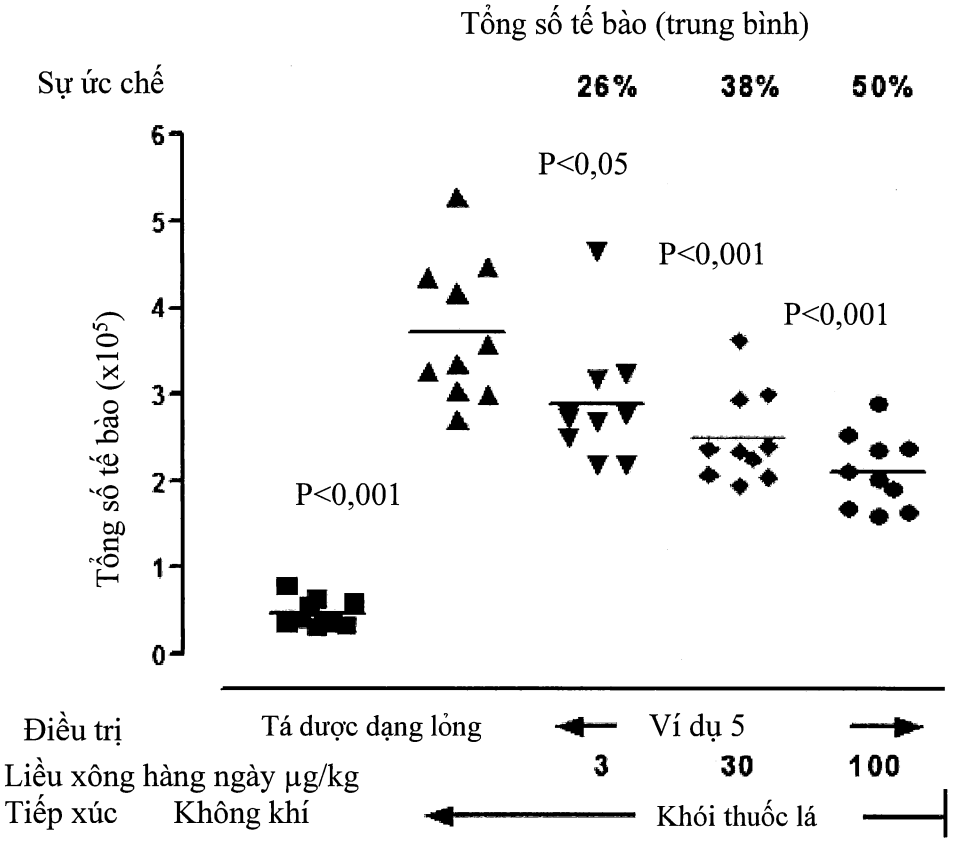
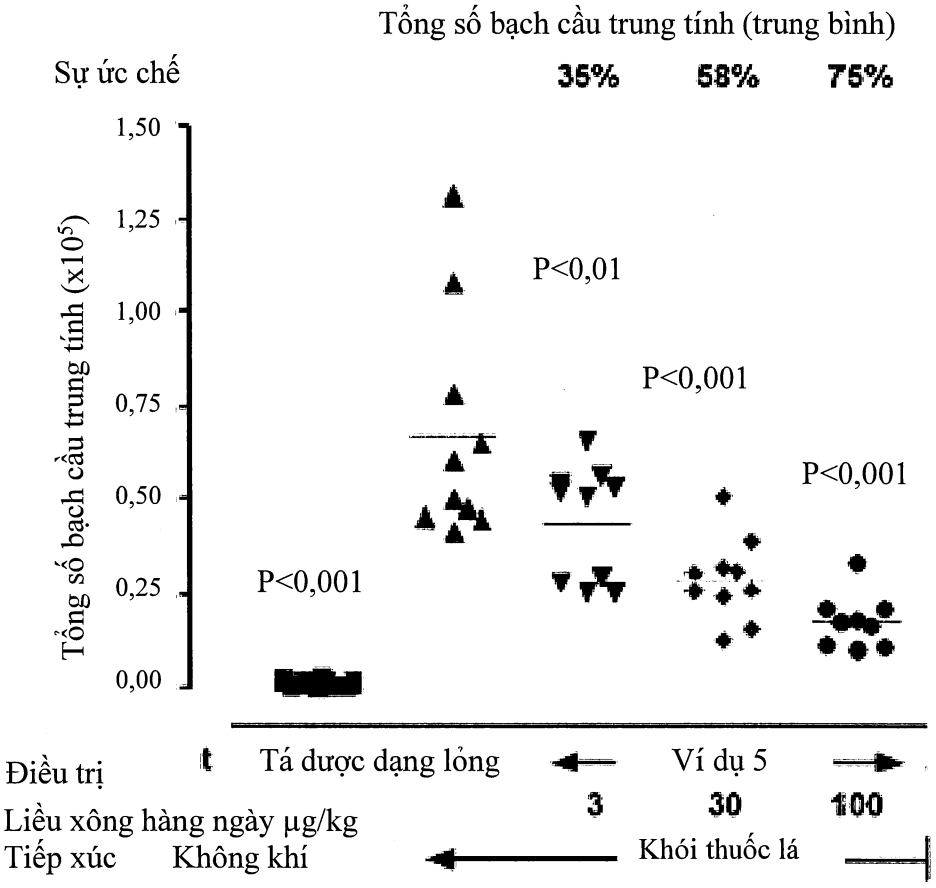

Tổng số tế bào (trung bình)
Sự ức chế
26%
38%
50%
P<0,05
P<0,001
P<0,001
P<0,001
Tổng số tế bào (x10⁵)
6
5
4
3
2
1
0
Điều trị
Tá dược dạng lỏng
Ví dụ 5
Liều xông hàng ngày µg/kg
3
30
100
Tiếp xúc
Không khí
Khói thuốc lá

Fig. 2


Tổng số bạch cầu trung tính (trung bình)
Sự ức chế
35%
58%
75%
1,50
1,25
1,00
0,75
0,50
0,25
0,00
Tổng số bạch cầu trung tính (x10⁵)
P<0,01
P<0,001
P<0,001
P<0,001
Điều trị
t
Tá dược dạng lỏng
Ví dụ 5
Liều xông hàng ngày µg/kg
3
30
100
Tiếp xúc
Không khí
Khói thuốc lá