



(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

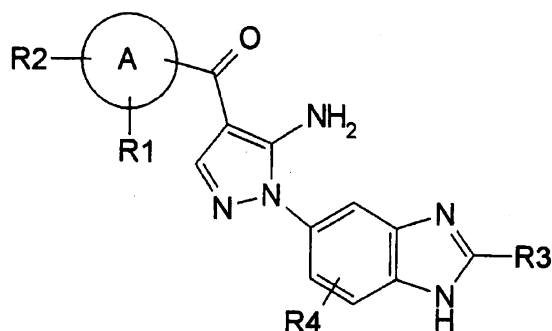
(11) 
1-0021205

(51)⁷ **C07D 401/14, A61K 31/4184, 31/437, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/4709, 31/496, 31/501, 31/5377, A61P 35/00, 35/02, 43/00, C07D 403/14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 471/04, 491/056**

- (21) 1-2012-00596 (22) 05.08.2010
(86) PCT/JP2010/063315 05.08.2010 (87) WO2011/016528 10.02.2011
(30) 2009-184822 07.08.2009 JP
(45) 25.07.2019 376 (43) 27.08.2012 293
(73) 1. CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 1158543, Japan
2. F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, Basel, CH4070, Switzerland
(72) TAKA, Naoki (JP), OHMORI, Masayuki (JP), TAKAMI, Kyoko (JP),
MATSUSHITA, Masayuki (JP), HAYASE, Tadakatsu (JP), HYODO, Ikumi (JP),
KOCHI, Masami (JP), NISHII, Hiroki (JP), EBIKE, Hirosato (JP), NAKANISHI,
Yoshito (JP), MIO, Toshiyuki (JP), WANG, Lisha (CN), ZHAO, Weili (CN)
(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) **HỢP CHẤT AMINOPYRAZOL, CHẤT ỨC CHẾ HOẠT TÍNH THỤ THỂ NHÂN TỔ SINH TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) muối được dụng của nó, chúng có thể ức chế kinaza họ thụ thể nhân tổ sinh trưởng nguyên bào sợi (FGFR) trong các mô ung thư. Trong công thức (I), A là nhóm heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc nhóm C₆₋₁₀ aryl; R₁ và R₂ độc lập là H, OH, X, CN, NO₂, nhóm C₁₋₄ haloalkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc các nhóm tương tự, R₁ và R₂ cùng nhau tạo ra nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh (được thể) hoặc nhóm heteroaryl có 5 đến 10 cạnh (được thể); R₃ là H, nhóm C₁₋₅ alkyl, nhóm C₆₋₁₀ aryl, nhóm C₁₋₅ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₄ haloalkyl; và R₄ là H, X, nhóm C₁₋₃ alkyl, nhóm C₁₋₄ haloalkyl, OH, CN, NO₂, hoặc các nhóm tương tự.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất aminopyrazol.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phần lớn các thuốc đích phân tử triển vọng hiện nay nhằm chống lại bệnh ung thư là các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza như erlotinib và lapatinib. Phần lớn trong số đó có hiệu quả chống lại bệnh ung thư ở mức độ cao với sự đột biến, khuếch đại, hoặc biểu hiện quá mức của các gen đích. Tuy nhiên, các chất đích phân tử này có thể không hiệu quả để chống lại bệnh ung thư trong đó các gen mà không phải là đích của chúng bị biến đổi. Vì vậy, vẫn không có cách chữa bệnh ổn định nào có hiệu quả chống lại các bệnh ung thư này. Các chất ức chế đối với các gen mới bị biến đổi trong bệnh ung thư được cho là tạo ra đóng góp lớn vào việc điều trị cho các bệnh nhân ung thư mà đối với họ các thuốc thông thường không có tác dụng.

Các thụ thể nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGFRs) là các kinaza thuộc họ thụ thể kinaza tyrosin. FGFR1, FGFR2, FGFR3, và FGFR4 tạo thành họ FGFR. Phối tử là nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF), và 22 loại protein tương tự về mặt cấu trúc tạo ra họ. Đã biết rằng mỗi FGFR được hoạt hóa nhờ sự biểu hiện quá mức, khuếch đại gen, đột biến hoặc chuyển đoạn, và được coi là nguyên nhân của bệnh ung thư. Tín hiệu FGFR kể theo

con đường MAPK hoặc PI3K/AKT. Trong bệnh ung thư, tín hiệu được biết có liên quan đến sự sinh trưởng của tế bào, sự tạo mạch, sự di trú tế bào, sự xâm lấn, sự di căn, và các quá trình tương tự (Tài liệu phi sáng chế 1).

Gen FGFR1 đã biết được khuếch đại trong bệnh ung thư vú và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (các Tài liệu phi sáng chế 2 và 3); đột biến trong u nguyên bào xốp (Tài liệu phi sáng chế 4); chuyển đoạn để tạo ra protein dung hợp trong bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (Tài liệu phi sáng chế 5); và biểu hiện quá mức trong bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và bệnh ung thư thực quản. Ngoài ra, FGFR1 được biết là biểu hiện trong các mạch mới và góp phần rất lớn vào sự tạo mạch (Tài liệu phi sáng chế 6). Gen FGFR2 được biết là khuếch đại trong bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư vú (Các Tài liệu phi sáng chế 7 và 8); đột biến trong bệnh ung thư màng trong tử cung (Tài liệu phi sáng chế 9); và biểu hiện quá mức trong bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, u não và bệnh ung thư ruột kết. Gen FGFR3 đã biết là được chuyển đoạn trong u tủy nhiều chỗ (Tài liệu phi sáng chế 10); đột biến trong bệnh ung thư bàng quang (Tài liệu phi sáng chế 11); và biểu hiện quá mức trong bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, và caxinom tế bào gan. Cuối cùng, FGFR4 được biết là bị đột biến trong bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, v.v.; và biểu hiện quá mức trong bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư buồng trứng, v.v..

Như được mô tả ở trên, tất cả các kinaza họ FGFR được đề xuất một

cách chắc chắn là có liên quan đến bệnh ung thư. Vì vậy, việc ức chế các kinaza họ FGFR trong các mô ung thư có thể là một phương pháp chữa bệnh đầy triển vọng để điều trị các loại bệnh ung thư nêu trên.

Các giải pháp kỹ thuật đã biết

Tài liệu phi sáng chế 1: Cytokine & Growth Factor Reviews 16 (2005) 139-149;

Tài liệu phi sáng chế 2: Breast Research 2007, 9:R23;

Tài liệu phi sáng chế 3: Cancer Res 2005; 65(13): 5561-70;

Tài liệu phi sáng chế 4: PNAS (2005), 102(40), 14344-14349;

Tài liệu phi sáng chế 5: Acta Haematol 2002;107:101-107;

Tài liệu phi sáng chế 6: Nature Medicine 3, 887-89, 1997;

Tài liệu phi sáng chế 7: J Pathol. 2003 Nov;201(3):439-50;

Tài liệu phi sáng chế 8: Anal Cell Pathol. 2001;22(4):229-34;

Tài liệu phi sáng chế 9: Cancer Res 2008;68(17):6902-7;

Tài liệu phi sáng chế 10: Blood. 2003;101: 4569-4575;

Tài liệu phi sáng chế 11: Nat Genet. 1999 Sep;23(1):18-20.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

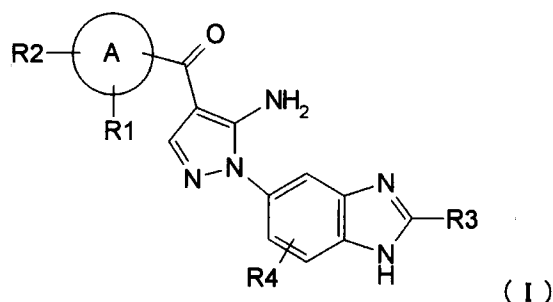
Các vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất phân tử lượng thấp có khả năng ức chế các kinaza họ thụ thể nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGFR) trong các mô ung thư.

Phương pháp giải quyết các vấn đề

Cụ thể, sáng chế đề cập đến:

[1] Hợp chất có công thức chung (I) dưới đây, hoặc muối được dùng của nó:



trong đó mỗi R_1 , R_2 , R_3 , và R_4 độc lập là nhóm liệt kê dưới đây:

R_1 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SOR_{15}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, $-COR_{19}$, $-COOR_{20}$, $-OC(O)R_{21}$, $-NR_{22}C(O)R_{23}$, $-NR_{24}C(S)R_{25}$, $-C(S)NR_{26}R_{27}$, $-SO_2NR_{28}R_{29}$, $-OSO_2R_{30}$, $-SO_3R_{31}$, hoặc $-Si(R_{32})_3$;

R_2 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SOR_{15}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, $-COR_{19}$, $-COOR_{20}$, $-OC(O)R_{21}$, $-NR_{22}C(O)R_{23}$, $-NR_{24}C(S)R_{25}$, $-C(S)NR_{26}R_{27}$,

$-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$; hoặc

R_1 và R_2 , cùng với nguyên tử liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng halogen;

R_3 là hydro, C_{1-5} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_4 là hydro, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy, xyano, nitro, C_{1-4} alkoxy, $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{SOR}_{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$, $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$, COOH , $-\text{COR}_{19}$, $-\text{COOR}_{20}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$;

A là vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng aryl C_{6-10} ;

R_5 là C_{1-5} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl, hoặc heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} monohydroxy alkyl, C_{1-6} dihydroxy alkyl, hoặc C_{1-6} trihydroxy alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_6 và R_7 , là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} monohydroxy alkyl, C_{1-6} dihydroxy alkyl, C_{1-6} trihydroxy alkyl,

heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, hoặc xyano(C_{1-3} alkyl); hoặc R_6 và R_7 , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

n là 1 đến 3;

R_8 và R_9 , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc halogen; hoặc theo cách khác, R_8 và R_9 , cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng, tạo ra vòng xycloaliphatic;

Z_1 là hydro, $NR_{10}R_{11}$, -OH, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{10} và R_{11} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, xyano(C_{1-3} alkyl), hoặc C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl; hoặc theo cách khác, R_{10} và R_{11} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{12} và R_{13} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{12} và R_{13} , cùng với

nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{14} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{15} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{16} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{17} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R_{18} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{19} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{20} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{21} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{22} là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_{23} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{24} là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_{25} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{26} và R_{27} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, hoặc vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{26} và R_{27} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{28} và R_{29} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, hoặc vòng

xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{28} và R_{29} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{30} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{31} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{32} là C_{1-4} alkyl hoặc C_{6-10} aryl;

<nhóm P>

halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, -OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, heteroxyclylamino có 3 đến 10 cạnh, $-SO_2R_{16}$, -CN, $-NO_2$, và heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

<nhóm Q>

halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, -OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-6} monohydroxy alkyl, C_{1-6} dihydroxy alkyl, C_{1-6} trihydroxy alkyl, heteroxyclyl amino có 3 đến 10 cạnh, $-SO_2R_{16}$, -CN, $-NO_2$, C_{3-7} xycloalkyl, $-COR_{19}$, và heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl.

[2] Hợp chất theo mục [1] hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là benzen, indol, azaindol, benzofuran, benzothiophen, benzothiazol, quinolin, hoặc pyrol.

[3] Hợp chất theo mục [1] hoặc [2], hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_3 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-3} perfloalkyl.

[4] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], hoặc

muối được dụng của nó, trong đó R_4 là hydro, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} perfloalkyl, xyano, metansulfonyl, hydroxyl, alkoxy, hoặc amino.

[5] Hợp chất theo mục [1] hoặc muối được dụng của nó, trong đó chúng được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(2) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(3) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(4) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2-yl)-metanon;

(5) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(6) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(7) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(8) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(9) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-1H-indol-2-yl)-metanon;

(10) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(11) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-cacbonitril;

(12) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-brom-5-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(13) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-etynyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(14) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(15) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(16) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(17) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(18) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(19) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(20) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(21) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(22) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(23) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-brom-1H-indol-2-yl)-metanon;

(24) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-flo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(25) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(26) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(27) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(28)(2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-carboxylic;

(29) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-triflo metyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(30) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(31) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-clo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(32) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-metyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(33) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3-clo-4-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(34) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(35) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(36) [5-amino-1-(6-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-
4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(37) axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-
cacbonyl]-1H-indol-6-carboxylic;

(38) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-hydroxymetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(39) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
{6-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(40) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(41) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(42) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-[[bis(2-metoxy-etyl)amino]-metyl]-1H-indol-2-yl)-metanon;

(43) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
{6-[(metyl-prop-2-ynyl-amino)metyl]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(44) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

- (45) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (46) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,3-difluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (47) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-((S)-3-methyl-morpholin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (48) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-bromo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (49) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (50) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-metanon;
- (51) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-bromo-6-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (52) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (53) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-methyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (54) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (55) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2-fluoro-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (56) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-benzyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(57) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(2-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(58) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3-flophenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(59) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(60) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-etylnyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(61) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon;

(62) [5-amino-1-(7-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-
4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(63) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(4-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(64) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-butoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(65) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(66) N-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-
cacbonyl]-1H-indol-6-yl}-metansulfonamit;

(67) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(68) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(69) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(70) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-metoxypyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(71) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-metoxypyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(72) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-cyclopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(73) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-metoxyphenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(74) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-phenyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(75) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-metansulfonylpyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(76) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(77) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridin-2-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(78) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-cyclopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(79) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-pyridazin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(80) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(81) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(2-metoxo-etoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(82) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-xyclopropylmetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(83) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(2,2-diflo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon;

(84) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3-clo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(85) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(5-flo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(86) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(6-morpholin-4-yl-pyridazin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(87) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-clo-6-xyclopropylmetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(88) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(2,4-diflo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(89) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-pyridazin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(90) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(3-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (91) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-6-triflometyl-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (92) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-cacbonitril;
- (93) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (94) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperidin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (95) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((R)-3-flo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (96) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-flo-5-piperidin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (97) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (98) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (99) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (100) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (101) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (102) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-pyridin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(103) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(104) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(105) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-flo-5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(106) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-flo-5-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(107) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(108) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(109) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridin-5'-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(110) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(111) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-metoxi-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(112) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-((S)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(113) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

- (114) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (115) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3-fluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (116) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (117) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{6-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-1H-indol-2-yl}-metanon;
- (118) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (119) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-fluoropiperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (120) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (121) [5-amino-1-(2-difluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (122) [5-amino-1-(2-difluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (123) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (124) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (125) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(1-cyclohexyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(126) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-brom-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(127) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(128) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-phenyl-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(129) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(3-chloro-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(130) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(4-fluoro-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(131) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(3-fluoro-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(132) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl]-metanon;

(133) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(134) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(135) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(136) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(137) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(2-methoxy-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(138) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(139) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(2-pyridin-4-yl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(140) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-methoxy-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(141) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(142) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(143) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(144) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(145) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(morpholin-4-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(146) [5-amino-1-(2-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-
4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(147) [5-amino-1-(2-propyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(148) [5-amino-1-(1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-

indol-2-yl)-metanon;

(149) [5-amino-1-(2-triflometyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(150) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(151) [5-amino-1-(2-benzyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(152) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-ylmetyl}-piperazin-1-yl)-etanon;

(153) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(154) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(155) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-ylmetyl} piperazin-1-yl)-etanon;

(156) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(157) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(158) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(159) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (160) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (161) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (162) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-2-yl)-metanon;
- (163) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-flo-6-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (164) axit 2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-carboxylic;
- (165) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-metoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (166) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-di metoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (167) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-meto xy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (168) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-meto xy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (169) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-di metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (170) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (171) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(172) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(173) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(174) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5,6-dimetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(175) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(176) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-flo-4-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(177) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-phenoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(178) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-metylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(179) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(180) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(181) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-etyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(182) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-flo-6-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(183) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-flo-5-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(184) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-clo-5-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(185) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-clo-6-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(186) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(187) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(188) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(189) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(2,3-dihydro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-yl)-metanon;

(190) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,6-di-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(191) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-
pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-4-cacbonitril;

(192) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(193) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-triflometylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(194) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-metylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(195) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(196) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(197) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(198) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(oxetan-3-yloxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(199) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-hydroxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(200) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(201) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,5-di brom-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(202) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,5-diphenyl-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(203) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,5-dipyridin-3-yl-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(204) [5-amino-1-(2-metyl-3H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(205) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(206) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(1H-indol-3-yl)-metanon;

(207) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(1H-indol-6-yl)-metanon;

(208) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-brom-6-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(209) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-brom-6-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(210) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(211) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(212) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,6-di clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(213) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-brom-4-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(214) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(215) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(216) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(217) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5,6-di clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(218) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-brom-5-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(219) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,5-di clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(220) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,6-di flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(221) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-clo-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(222) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-metyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(223) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-flo-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(224) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-tri flometyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(225) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-clo-2-metoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(226) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-clo-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(227) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-thiophen-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(228) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-clopyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(229) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-thiophen-2-yl-1H-indol-2-yl]-metanon;

(230) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-fluoropyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(231) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-trifluoromethylpyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(232) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3,3-difluoropyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(233) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(2,6-dimethylmorpholin-4-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(234) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-([1,4']bipiperidiny-1'-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(235) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
{5-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-carbonyl]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(236) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-carbonyl]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(237) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(238) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-((R)-3-fluoropyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(239) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-((S)-3-fluoropyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(240) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(4-metoxo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(241) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(3-metoxo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(242) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4,5-bis-(3-flo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(243) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4,5-bis-(4-metoxo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(244) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(2,4-diflo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(245) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(4-tri flometoxo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(246) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4,5-bis-(3-metoxo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(247) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

benzofu ran-2-yl-metanon;

(248) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

benzo[b] thiophen-2-yl-metanon;

(249) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

benzothiazol-2-yl-metanon;

(250) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-flo-phenyl)-metanon;

(251) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(3-clo-phenyl)-metanon;

(252) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-3-yl-metanon;

(253) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-7-yl-metanon; và

(254) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-6-yl-metanon.

[6] Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], hoặc muối dược dụng của nó; và chất mang.

[7] Chất ức chế hoạt tính FGFR, trong đó chất này chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

[8] Chất để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, trong đó chất này chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

[9] Chất để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư theo [8], trong đó bệnh ung thư là ít nhất một bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm:

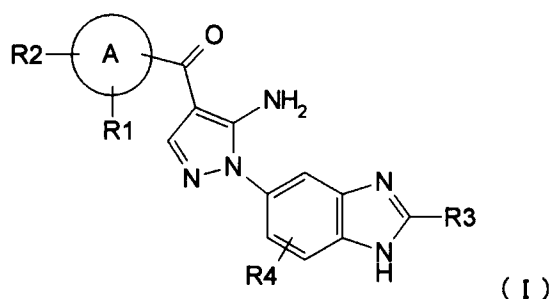
bệnh ung thư vú, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thực quản, sự tạo mạch, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thân tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, u não, bệnh ung thư ruột kết, u tủy nhiều chỗ, caxinom gan, bệnh ung thư phổi, và bệnh ung thư tuyến giáp.

[10] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung

thư.

Sáng chế còn đề cập đến:

[101] Hợp chất có công thức chung (I) dưới đây, hoặc muối được dùng của nó:



trong đó mỗi R_1 , R_2 , R_3 , và R_4 độc lập là nhóm liệt kê dưới đây:

R_1 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SOR_{15}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm Q, $-COR_{19}$, $-COOR_{20}$, $-OC(O)R_{21}$, $-NR_{22}C(O)R_{23}$, $-NR_{24}C(S)R_{25}$, $-C(S)NR_{26}R_{27}$, $-SO_2NR_{28}R_{29}$, $-OSO_2R_{30}$, $-SO_3R_{31}$, hoặc $-Si(R_{32})_3$;

R_2 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SOR_{15}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm Q, $-COR_{19}$, $-COOR_{20}$, $-OC(O)R_{21}$,

$-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$,
 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$; hoặc

R_1 và R_2 , cùng với nguyên tử liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng halogen;

R_3 là hydro, C_{1-5} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_4 là hydro, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy, xyano, nitro, C_{1-4} alkoxy, $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{SOR}_{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$, $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$, COOH , $-\text{COR}_{19}$, $-\text{COOR}_{20}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$;

A là vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng aryl C_{6-10} ;

R_5 là C_{1-5} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkoxy C_{2-4} alkyl, C_{2-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino C_{2-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{2-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl, hoặc heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} monohydroxy alkyl, C_{1-6} dihydroxy alkyl, hoặc C_{1-6} trihydroxy alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm Q;

R_6 và R_7 , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl

có 5 đến 10 cạnh, C_{2-6} monohydroxy alkyl, C_{2-6} dihydroxy alkyl, C_{2-6} trihydroxy alkyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{2-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino C_{2-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{2-4} alkyl, hoặc xyano(C_{1-3} alkyl); hoặc R_6 và R_7 , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

n là 1 đến 3;

R_8 và R_9 , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc halogen; hoặc theo cách khác, R_8 và R_9 , cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng, tạo ra vòng xycloaliphatic;

Z_1 là hydro, $NR_{10}R_{11}$, hydroxyl, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{10} và R_{11} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl, xyano(C_{1-3} alkyl), hoặc C_{1-3} alkylsulfonyl C_{2-4} alkyl; hoặc theo cách khác, R_{10} và R_{11} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{12} và R_{13} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{2-4} alkyl, vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc

heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{12} và R_{13} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm Q;

R_{14} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm Q;

R_{15} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm Q;

R_{16} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm Q;

R_{17} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R_{18} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng (các) nhóm được chọn từ nhóm Q;

R_{19} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý

được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm Q;

R_{20} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{21} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{22} là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_{23} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{24} là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_{25} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{26} và R_{27} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxyl C_{2-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{2-4} alkyl, hoặc vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{26} và R_{27} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{28} và R_{29} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxyl C_{2-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5

đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{2-4} alkyl, hoặc vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{28} và R_{29} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{30} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{31} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{32} là C_{1-4} alkyl hoặc C_{6-10} aryl;

<nhóm P>

hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, -OH, C_{1-3} alkoxy, heteroxyclylamino có 3 đến 10 cạnh, $-SO_2R_{16}$, -CN, $-NO_2$, và heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

<nhóm Q>

hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, -OH, C_{1-3} alkoxy, heteroxyclyl amin có 3 đến 10 cạnh, $-SO_2R_{16}$, -CN, $-NO_2$, C_{3-7} xycloalkyl, $-COR_{19}$, và heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh.

[102] Hợp chất theo mục [101] hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là indol, azaindol, hoặc pyrol.

[103] Hợp chất theo mục [101] hoặc [102], hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_3 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-3} perfloalkyl.

[104] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [101] đến [103], hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_4 là hydro, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3}

perfloalkyl, xyano, metansulfonyl, hydroxyl, alkoxy, hoặc amino.

[105] Hợp chất theo mục [101] hoặc muối được dụng của nó, trong đó chúng được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(2) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(3) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(4) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2-yl)-metanon;

(5) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(6) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(7) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(8) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(9) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-1H-indol-2-yl)-metanon;

(10) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (11) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-cacbonitril;
- (12) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-brom-5-flo-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (13) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-etynyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (14) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (15) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (16) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (17) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (18) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (19) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (20) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (21) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (22) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(23) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-brom-1H-indol-2-yl)-metanon;

(24) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-flo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(25) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(26) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(4,4-di flo-piperidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(27) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3,3-di flo-piperidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(28) (2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-
benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-carboxylic;

(29) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(30) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(31) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-clo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(32) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-me tyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(33) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-clo-4-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

- (34) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (35) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (36) [5-amino-1-(6-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (37) axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-carboxylic;
- (38) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-hydro xymetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (39) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{6-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-1H-indol-2-yl}-metanon;
- (40) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-me tyl-oxetan-3-ylmetoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (41) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (42) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-{[bis(2-metoxo-etyl)amino]-metyl}-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (43) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{6-[(metyl-prop-2-ynyl-amino)metyl]-1H-indol-2-yl}-metanon;
- (44) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,3-di flo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (45) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(46) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3,3-di flo-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(47) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-((S)-3-methyl-morpholin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(48) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-brom-1H-indol-2-yl)-metanon;

(49) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(50) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-2-yl)-metanon;

(51) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-brom-6-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(52) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(53) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(54) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(55) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(2-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(56) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-benzyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (57) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (58) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3-fluorophenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (59) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (60) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-ethynyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (61) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon;
- (62) [5-amino-1-(7-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (63) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (64) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-butoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (65) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (66) N-{2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-carbonyl]-1H-indol-6-yl}-metansulfonamid;
- (67) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (68) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(69) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(70) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(71) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-metoxi-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(72) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-xyclopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(73) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-metoxi-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(74) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-phenyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(75) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(76) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(77) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridin-2-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(78) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-xyclopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(79) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridazin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(80) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(81) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(2-metoxo-etoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(82) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-xyclopropylmetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(83) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(2,2-diflo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon;

(84) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-clo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(85) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-flo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(86) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-morpholin-4-yl-pyridazin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(87) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-clo-6-xyclopropylmetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(88) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2,4-di flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(89) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyrida zin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(90) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(3-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(91) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-6-triflometyl-1H-indol-2-yl]-metanon;

(92) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-cacbonitril;

(93) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(94) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperidin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(95) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((R)-3-flo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(96) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-flo-5-piperidin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(97) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(98)

[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(99) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(100) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(101) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(102) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-pyridin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(103) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(104) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(105) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-flo-5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(106) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-flo-5-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(107) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(108) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(109) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3,4, 5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridin-5'-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(110) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(111) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-metoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(112) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-((S)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(113) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(114) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(115) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3-fluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(116) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(117) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
{6-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(118) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(119) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(4-fluoropiperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(120) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(121) [5-amino-1-(2-difluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-
4-yl]-[5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(122) [5-amino-1-(2-difluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-
4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(123) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(124) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(125) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(1-cyclohexyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(126) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-brom-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(127) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(128) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-phenyl-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(129) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(3-chloro-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(130) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(4-fluoro-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(131) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(3-fluoro-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(132) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(133) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(134) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(135) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(136) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(137) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(2-methoxy-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(138) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(139) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[4-(2-pyridin-4-yl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(140) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-methoxy-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(141) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(142) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(143) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(144) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(145) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(morpholin-4-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(146) [5-amino-1-(2-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-
4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(147) [5-amino-1-(2-propyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(1H-indol-2-yl)-metanon;

(148) [5-amino-1-(1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-

indol-2-yl)-metanon;

(149) [5-amino-1-(2-triflometyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(150) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(151) [5-amino-1-(2-benzyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(152) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-ylmetyl}-piperazin-1-yl)-etanon;

(153) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(154) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(155) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-ylmetyl} piperazin-1-yl)-etanon;

(156) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(157) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(158) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(159) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (160) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (161) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (162) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-2-yl)-metanon;
- (163) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-flo-6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (164) axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-
4-cacbonyl]-1H-indol-5-carboxylic;
- (165) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-meto xy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (166) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,6-dimetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (167) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-meto xy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (168) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-meto xy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (169) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,6-dimetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (170) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (171) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(172) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(173) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(174) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5,6-dimetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(175) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(176) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-flo-4-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(177) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-phenoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(178) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-metylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(179) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(180) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(181) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-etyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(182) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-flo-6-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(183) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-flo-5-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(184) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-clo-5-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(185) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-clo-6-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(186) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(187) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(188) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(189) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(2,3-dihydro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-yl)-metanon;

(190) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,6-di-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(191) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-
cacbonyl]-1H-indol-4-cacbonitril;

(192) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(193) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-triflometylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(194) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-metylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(195) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(196) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(197) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(198) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(oxetan-3-yloxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(199) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-hydroxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(200) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(201) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,5-dibrom-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(202) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,5-diphenyl-1H-pyrol-2-yl)-metanon; và

(203) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,5-dipyridin-3-yl-1H-pyrol-2-yl)-metanon.

[106] Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [101] đến [105], hoặc muối dược dụng của nó; và chất mang.

[107] Chất ức chế hoạt tính FGFR, trong đó chất này chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [101] đến [105], hoặc muối dược dụng

của nó làm hoạt chất.

[108] Chất dùng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, trong đó chất này chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [101] đến [105], hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

[109] Chất dùng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư theo [108], trong đó bệnh ung thư là ít nhất một bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm:

bệnh ung thư vú, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thực quản, sự tạo mạch, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thân tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, u não, bệnh ung thư ruột kết, u tủy nhiều chỗ, caxinom gan, bệnh ung thư phổi, và bệnh ung thư tuyến giáp.

[110] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [101] đến [105] hoặc muối được dụng của nó dùng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư.

Hiệu quả của sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế và các muối được dụng của nó có hoạt tính ức chế các kinaza họ FGFR trong các mô ung thư. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng đối với các gen mới (các gen không phải đích) biến đổi trong bệnh ung thư, và vì vậy có thể dùng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh ung thư mà đối với nó không có liệu pháp hữu hiệu nào có thể sử dụng được.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất aminopyrazol. Các tác giả sáng chế đề xuất các hợp chất lần đầu tiên được tổng hợp có công thức (I) nêu ở trên hoặc các muối được dụng của nó và phát hiện ra rằng các hợp chất hoặc các muối của chúng có hoạt tính ức chế các kinaza họ FGFR.

Ở đây, “alkyl” dùng để chỉ nhóm hóa trị một thu được từ hydrocacbon béo bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro bất kỳ. Nó không chứa nguyên tử khác loại mà cũng không chứa liên kết cacbon-cacbon không bão hòa ở khung chính, và có một nhóm nhỏ gồm các cấu trúc nhóm hydrocarbyl hoặc hydrocacbon mà chứa các nguyên tử các nguyên tử hydro và cacbon. Nhóm alkyl bao gồm các cấu trúc mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các nhóm alkyl được ưu tiên bao gồm các nhóm alkyl có một đến sáu nguyên tử cacbon (C_{1-6} ; sau đây, “ C_{p-q} ” có nghĩa là số lượng các nguyên tử cacbon là p đến q), các nhóm C_{1-5} alkyl, các nhóm C_{1-4} alkyl, và các nhóm C_{1-3} alkyl.

Cụ thể, alkyl bao gồm, ví dụ nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm s-butyl, nhóm t-butyl, nhóm pentyl, nhóm isopentyl, nhóm 2,3-dimethylpropyl, nhóm 3,3-dimethylbutyl, và nhóm hexyl.

Ở đây, “alkenyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon hóa trị một có ít nhất một liên kết đôi (hai nguyên tử cacbon SP^2 liên kề), và bao gồm các nhóm có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tùy thuộc vào cấu hình của liên kết đôi và các phần tử thế (nếu có), hình học của liên kết đôi có thể có cấu hình entgegen (E) hoặc zusammen (Z), hoặc cis hoặc trans. Các nhóm alkenyl

được ưu tiên bao gồm các nhóm C_{2-6} alkenyl.

Cụ thể, alkenyl bao gồm nhóm vinyl, nhóm alyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 2-propenyl, nhóm 1-butenyl, nhóm 2-butenyl (kể cả cis và trans), nhóm 3-butenyl, nhóm pentenyl, và nhóm hexenyl chẳng hạn.

Ở đây, “alkynyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon hóa trị một có ít nhất một liên kết ba (hai nguyên tử cacbon SP liên kết), và bao gồm các nhóm có các dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các nhóm alkynyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C_{2-6} alkynyl.

Cụ thể, alkynyl bao gồm nhóm etynyl, nhóm 1-propynyl, nhóm propargyl, nhóm 3-butynyl, nhóm pentynyl, và nhóm hexynyl chẳng hạn.

Mỗi alkenyl và alkynyl có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc liên kết ba.

Ở đây, “xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon vòng béo hóa trị một bão hòa hoặc bão hòa một phần, và bao gồm các nhóm đơn vòng, các vòng bixyclo, và các vòng spiro. Xycloalkyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C_{3-7} xycloalkyl. Cụ thể, nhóm xycloalkyl bao gồm, ví dụ nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, và nhóm xycloheptyl.

Ở đây, “xycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ của “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng “xycloalkyl” đã xác định ở trên. Các nhóm xycloalkylalkyl ưu tiên bao gồm C_{3-7} xycloalkyl C_{1-3} alkyl, và cụ thể bao gồm nhóm xyclopropylmetyl và nhóm xyclopropyletyl chẳng hạn.

Ở đây, “nguyên tử khác loại” dùng để chỉ nguyên tử nitơ (N), nguyên tử oxy (O), hoặc nguyên tử lưu huỳnh (S).

Ở đây, “nguyên tử halogen” dùng để chỉ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot.

Ở đây, “haloalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó tốt hơn là một đến chín, tốt hơn nữa là một đến năm “nguyên tử halogen” giống nhau hoặc khác nhau đã xác định ở trên được liên kết với “alkyl” xác định ở trên.

Cụ thể, haloalkyl bao gồm nhóm clometyl, nhóm diclometyl, nhóm triclometyl, nhóm flometyl, nhóm diflometyl, nhóm perfloalkyl (như nhóm triflometyl và $\text{-CF}_2\text{CF}_3$), và nhóm 2,2,2-trifloetyl chẳng hạn.

Ở đây, “alkoxy” dùng để chỉ nhóm oxy liên kết với “alkyl” được xác định ở trên. Alkoxy ưu tiên bao gồm các nhóm C_{1-4} alkoxy và các nhóm C_{1-3} alkoxy. Cụ thể, alkoxy bao gồm, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm 1-propoxy, nhóm 2-propoxy, nhóm n-butoxy, nhóm i-butoxy, nhóm *sec*-butoxy, và nhóm *tert*-butoxy chẳng hạn.

Ở đây, “haloalkoxy” dùng để chỉ nhóm trong đó tốt hơn là từ một đến chín, tốt hơn nữa là một đến năm nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau đã xác định ở trên được liên kết với “alkoxy” xác định ở trên.

Cụ thể, haloalkoxy bao gồm nhóm clometoxy, nhóm triclometoxy, và nhóm triflometoxy chẳng hạn.

Ở đây, “aryl” dùng để chỉ vòng hydrocacbon thơm hóa trị một. Tốt hơn là aryl bao gồm C_{6-10} aryl. Cụ thể, aryl bao gồm nhóm phenyl và các nhóm naphtyl chẳng hạn (ví dụ nhóm 1-naphtyl và nhóm 2-naphtyl).

Ở đây, “vòng béo” dùng để chỉ vòng hydrocacbon không thơm hóa trị một. Vòng béo có thể có các liên kết không bão hòa trong vòng của nó, và có thể là nhóm nhiều vòng có hai hoặc nhiều vòng. Các nguyên tử cacbon tạo vòng có thể được oxy hóa để tạo ra cacbonyl. Tốt hơn là số nguyên tử tạo vòng béo nằm trong khoảng từ ba đến 10 (vòng béo có 3 đến 10 cạnh). Vòng béo bao gồm các vòng xycloalkyl, các vòng xycloalkenyl, và các vòng xycloalkynyl chẳng hạn.

Ở đây, “heteroaryl” dùng để chỉ nhóm dị vòng thơm hóa trị một trong đó tốt hơn là các nguyên tử tạo vòng bao gồm một đến năm nguyên tử khác loại. Heteroaryl có thể bão hòa một phần, và có thể là đơn vòng hoặc vòng ngưng tụ (ví dụ heteroaryl hai vòng ngưng tụ với vòng benzen hoặc nhân heteroaryl đơn vòng). Tốt hơn là số các nguyên tử tạo vòng nằm trong khoảng từ năm đến mười (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh).

Cụ thể, heteroaryl bao gồm nhóm furyl, nhóm thienyl, nhóm pyrrolyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isooxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm triazinyl, nhóm benzofuranyl, nhóm benzothienyl, nhóm benzothiadiazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzoxadiazolyl, nhóm benzoimidazolyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm azaindolyl, nhóm indazolyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm xinoliny, nhóm quinazolinyl, nhóm quinoxalinyl, nhóm benzodioxolyl, nhóm indolidinyl, và nhóm imidazopyridyl chẳng hạn.

Ở đây, “heteroxyclyl” dùng để chỉ nhóm dị vòng không thơm hóa trị một trong đó tốt hơn là các nguyên tử tạo vòng bao gồm một đến năm nguyên tử khác loại. Heteroxyclyl có thể chứa các liên kết đôi hoặc ba trong vòng của nó. Các nguyên tử cacbon được oxy hóa để tạo ra cacbonyl. Vòng có thể là đơn vòng hoặc vòng ngưng tụ. Tốt hơn là số nguyên tử tạo vòng nằm trong khoảng từ ba đến 10 (heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh).

Cụ thể, heteroxyclyl bao gồm nhóm oxetanyl, nhóm dihydrofuryl, nhóm tetrahydrofuryl, nhóm dihydropyranyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm tetrahydropyridyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm pyrazolidinyl, nhóm imidazoliny, nhóm imidazolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm isooxazolidinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm thiadiazolidinyl, nhóm azetidiny, nhóm oxazolidon, nhóm benzodioxanyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm dioxolanyl, và nhóm dioxanyl chẳng hạn.

Ở đây, “arylalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” xác định ở trên được thế bằng “aryl” xác định ở trên. Tốt hơn là arylalkyl bao gồm C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl và C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl. Cụ thể, arylalkyl bao gồm nhóm benzyl, nhóm phenetyl, và nhóm naphtylmetyl chẳng hạn.

Ở đây, “heteroarylalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong alkyl xác định ở trên được thế bằng “heteroaryl” xác định ở trên. Tốt hơn là heteroarylalkyl bao gồm heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh. Cụ thể, heteroarylalkyl bao gồm nhóm pyrolylmetyl, nhóm imidazolylmetyl,

nhóm thienylmetyl, nhóm pyridylmetyl, nhóm pyrimidylmetyl, nhóm quinolylmetyl, và nhóm pyridyletyl chẳng hạn.

Ở đây, “heteroxyclylalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” xác định ở trên được thế bằng “heteroxyclyl” xác định ở trên. Tốt hơn là heteroxyclylalkyl bao gồm heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh. Cụ thể, heteroxyclylalkyl bao gồm nhóm morpholinylmetyl, nhóm morpholinyletyl, nhóm thiomorpholinylmetyl, nhóm pyrrolidinylmetyl, nhóm piperidinylmetyl, nhóm piperazinylmetyl, nhóm piperazinyletyl, và nhóm oxetanylmetyl chẳng hạn.

Ở đây, “monohydroxyalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng nhóm hydroxyl. Tốt hơn là monohydroxyalkyl bao gồm C_{1-6} monohydroxyalkyl và C_{2-6} monohydroxyalkyl. Cụ thể, monohydroxyalkyl bao gồm nhóm hydroxymetyl, nhóm 1-hydroxyetyl, và nhóm 2-hydroxyetyl chẳng hạn.

Ở đây, “dihydroxyalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó hai nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng hai nhóm hydroxyl. Tốt hơn là dihydroxyalkyl bao gồm C_{1-6} dihydroxyalkyl và C_{2-6} dihydroxyalkyl. Cụ thể, dihydroxyalkyl bao gồm nhóm 1,2-dihydroxyetyl, nhóm 1,2-dihydroxypropyl, và nhóm 1,3-dihydroxypropyl chẳng hạn.

Ở đây, “trihydroxyalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó ba nguyên tử bất kỳ hydro trong “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng ba nhóm hydroxyl. Tốt hơn là trihydroxyalkyl bao gồm C_{1-6} trihydroxyalkyl và C_{2-6} trihydroxyalkyl.

Ở đây, “alkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng “alkoxy” đã xác định ở trên. Tốt hơn là alkoxyalkyl bao gồm C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl. Đặc biệt alkoxyalkyl bao gồm metoxyetyl chẳng hạn.

Ở đây, “alkoxyalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong alkyl tận cùng của “alkoxyalkyl” đã xác định ở trên được thế bằng “alkoxy” đã xác định ở trên. Tốt hơn là alkoxyalkoxyalkyl bao gồm C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkoxy C_{2-4} alkyl.

Ở đây, “aminoalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng nhóm amino. Tốt hơn là nhóm aminoalkyl bao gồm C_{1-4} aminoalkyl và C_{2-4} aminoalkyl.

Ở đây, “alkylamino” dùng để chỉ nhóm amino liên kết với “alkyl” đã xác định ở trên. Tốt hơn là alkylamino bao gồm C_{1-4} alkylamino.

Ở đây, “dialkylamino” dùng để chỉ nhóm amino liên kết với hai “alkyl” đã xác định ở trên. Hai nhóm alkyl có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Tốt hơn là dialkylamino bao gồm di(C_{1-4} alkyl)amino.

Ở đây, “alkylaminoalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng “alkylamino” đã xác định ở trên. Tốt hơn là alkylaminoalkyl bao gồm C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkylamino C_{2-4} alkyl.

Ở đây, “dialkylaminoalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng “dialkylamino” đã xác định ở trên. Tốt hơn là dialkylaminoalkyl bao gồm di(C_{1-4} alkyl)amino

C_{1-4} alkyl và di(C_{1-4} alkyl)amino C_{2-4} alkyl.

Ở đây, “heteroxyclylamino” dùng để chỉ nhóm amino liên kết với “heteroxyclyl” đã xác định ở trên. Tốt hơn là heteroxyclylamino bao gồm heteroxyclylamino có 3 đến 10 cạnh.

Ở đây, “xyanoalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng nhóm xyano. Tốt hơn là xyanoalkyl bao gồm xyano(C_{1-3} alkyl).

Ở đây, “alkylsulfonyl” dùng để chỉ nhóm sulfonyl liên kết với “alkyl” đã xác định ở trên (tức là alkyl-SO₂-). Tốt hơn là alkylsulfonyl bao gồm C_{1-3} alkylsulfonyl. Cụ thể, alkylsulfonyl bao gồm metylsulfonyl, etylsulfonyl, n-propylsulfonyl, và i-propylsulfonyl.

Ở đây, “alkylsulfonylalkyl” dùng để chỉ nhóm trong đó nguyên tử hydro bất kỳ trong “alkyl” đã xác định ở trên được thế bằng “alkylsulfonyl” đã xác định ở trên. Tốt hơn là alkylsulfonylalkyl bao gồm C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkylsulfonyl C_{2-4} alkyl.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng tự do và các muối được dụng của nó. “Các muối” này bao gồm, các muối của axit vô cơ, các muối của axit hữu cơ, các muối bazơ vô cơ, các muối của bazơ hữu cơ, và các muối của axit amin axit hoặc bazơ.

Các muối của axit vô cơ được ưu tiên bao gồm hydroclorua, hydrobromua, sulfat, nitrat, và phosphat chẳng hạn. Các muối hữu cơ được ưu tiên bao gồm axetat, succinat, fumarat, maleat, tartrat, xitrat, lactat, malat, stearat, benzoat, metansulfonat, và p-toluensulfonat. Muối được ưu tiên đặc

biệt trong sáng chế là malat chẳng hạn.

Các muối bazơ vô cơ được ưu tiên bao gồm, ví dụ các muối kim loại kiềm như các muối natri và các muối kali; các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và các muối magie; các muối nhôm; và các muối amoni. Các muối bazơ hữu cơ được ưu tiên bao gồm các muối dietylamin, các muối dietanolamin, các muối meglumin, và các muối N,N-dibenzyletylendiamin chẳng hạn.

Các muối của axit amin axit được ưu tiên bao gồm aspartat và glutamat chẳng hạn. Các muối của axit amin bazơ bao gồm các muối arginin, các muối lysin, và các muối ornithin chẳng hạn.

Khi các hợp chất theo sáng chế được để lắng trong môi trường, chúng có thể hấp thụ hơi ẩm để hấp phụ nước hoặc tạo các hydrat. Các hydrat này cũng bao hàm trong các muối theo sáng chế.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể hấp thụ các dung môi khác để tạo ra các solvat. Các solvat này cũng bao hàm trong các muối theo sáng chế.

Tất cả các chất đồng phân có thể về mặt cấu trúc (các chất đồng phân hình học, các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân lập thể, các tautome, v.v..) của các hợp chất theo sáng chế và các hỗn hợp của các chất đồng phân này cũng bao hàm trong các muối theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có các dạng kết tinh đa hình. Tất cả các dạng đa hình này bao hàm trong sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các tiền dược chất của chúng. Các

tiền dược chất này đề cập đến các dẫn xuất của các hợp chất theo sáng chế mà có nhóm có thể thoái biến về mặt hóa học hoặc chuyển hóa, và khi cung cấp cho cơ thể sống, hoàn nguyên lại thành các hợp chất gốc và có hiệu lực của dược chất gốc. Các tiền dược chất bao gồm các phức chất không cộng hóa trị và các muối.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong phân tử được thay thế bằng các chất đồng vị. Ở đây, chất đồng vị đề cập đến nguyên tử mà có số nguyên tử giống nhau (số proton) nhưng khác nhau về số khối lượng (tổng số các proton và các neutron). Các nguyên tử đích được thay thế bằng chất đồng vị trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử phospho, nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử flo, và nguyên tử clo chẳng hạn. Các chất đồng vị của chúng bao gồm ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Đặc biệt các chất đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C , chúng phân rã bức xạ phát ra, được sử dụng ở các thử nghiệm phân bố dược phẩm hoặc các hợp chất trong mô *in vivo*, v.v.. Các chất đồng vị ổn định không phân rã, hầu như không đổi về độ giàu, và không phát bức xạ. Do vậy, các chất đồng vị ổn định có thể được sử dụng an toàn. Các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành các hợp chất dược thể chất đồng vị theo các phương pháp thông thường bằng cách thay thế các chất phản ứng sử dụng để tổng hợp bằng các chất phản ứng chứa các chất đồng vị tương ứng.

Tốt hơn là các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) nêu trên là như dưới đây:

Tốt hơn nếu R_1 nêu trên là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SOR_{15}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, $-COR_{19}$, $-COOR_{20}$, $-OC(O)R_{21}$, $-NR_{22}C(O)R_{23}$, $-NR_{24}C(S)R_{25}$, $-C(S)NR_{26}R_{27}$, $-SO_2NR_{28}R_{29}$, $-OSO_2R_{30}$, $-SO_3R_{31}$, hoặc $-Si(R_{32})_3$.

Tốt hơn nếu R_1 nêu trên là hydro, hydroxy, halogen, xyano, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q. Cụ thể, đặc biệt tốt hơn nếu heteroaryl nêu trên có 5 đến 10 cạnh là nhóm imidazolyl, nhóm thienyl, nhóm pyridyl, nhóm pyridazinyl, hoặc nhóm pyrazolyl. Đặc biệt tốt hơn nếu heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh nêu trên là nhóm morpholinyl, nhóm tetrahydropyridyl, hoặc nhóm piperidinyl.

Tốt hơn nếu R_2 nêu trên là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SOR_{15}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, $-\text{COR}_{19}$, $-\text{COOR}_{20}$, $-\text{OC(O)R}_{21}$, $-\text{NR}_{22}\text{C(O)R}_{23}$, $-\text{NR}_{24}\text{C(S)R}_{25}$, $-\text{C(S)NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si(R}_{32})_3$.

Tốt hơn nếu R_2 nêu trên là hydro, halogen, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, $-\text{OR}_5$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q. Cụ thể, đặc biệt tốt hơn nếu heteroaryl này có 5 đến 10 cạnh là nhóm pyridyl.

Tốt hơn nếu R_1 và R_2 cùng với nguyên tử mà chúng được liên kết tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh. Heteroxyclyl hoặc heteroaryl ó thể có nguyên tử halogen làm phần tử thế. Cụ thể, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh được tạo thành cùng với nguyên tử mà R_1 và R_2 được gắn kết vào, đặc biệt tốt hơn nếu là nhóm dioxolanyl hoặc nhóm dioxanyl.

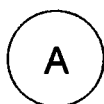
Tốt hơn nếu R_3 nêu trên là hydro, C_{1-5} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl, tốt hơn nữa là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-3} perfloalkyl, và đặc biệt tốt hơn là C_1 alkyl.

Tốt hơn nếu R_4 nêu trên là hydro, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy, xyano, nitro, C_{1-4} alkoxy, $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{OR}_5$, $-\text{C(O)NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{SOR}_{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$, $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$, COOH , $-\text{COR}_{19}$, $-\text{COOR}_{20}$, $-\text{OC(O)R}_{21}$, $-\text{NR}_{22}\text{C(O)R}_{23}$, $-\text{NR}_{24}\text{C(S)R}_{25}$, $-\text{C(S)NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$,

$-\text{OSO}_2\text{R}_{30}-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$.

Tốt hơn nếu R_4 nêu trên là hydro, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} perfloalkyl, xyano, metansulfonyl, hydroxyl, alkoxy, hoặc amino, và đặc biệt tốt hơn là hydro hoặc halogen.

Vòng A nêu trên có công thức dưới đây:



(ở đây, có thể đề cập tới một cách đơn giản là “A”). Tốt hơn nếu vòng A là vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C_{6-10} aryl, tốt hơn nữa là benzen, indol, azaindol, benzofuran, benzothiophen, benzothiazol, quinolin, hoặc pyrol, và đặc biệt tốt hơn là indol hoặc pyrol.

Tốt hơn nếu R_5 nêu trên là C_{1-5} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} amino alkyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl, hoặc heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, C_{1-6} monohydroxyalkyl, C_{1-6} dihydroxyalkyl, hoặc C_{1-6} trihydroxyalkyl.

Tốt hơn nếu R_5 nêu trên là C_{1-5} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl C_{1-3} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh C_{1-3} alkyl hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh,

mỗi loại trong số đó tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q. Cụ thể, đặc biệt tốt hơn nếu heteroxyclylalkyl có 3 đến 10 cạnh nêu trên là nhóm piperazinyletyl, nhóm oxetanylmetyl, hoặc nhóm morpholinyletyl. Đặc biệt tốt hơn nếu heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh là nhóm oxetanyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl.

R_6 và R_7 nêu trên có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và tốt hơn nếu mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} monohydroxyalkyl, C_{1-6} dihydroxyalkyl, C_{1-6} trihydroxyalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, hoặc xyano(C_{1-3} alkyl).

Tốt hơn nữa nếu mỗi R_6 và R_7 độc lập là hydro, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, hoặc C_{1-6} dihydroxyalkyl. Cụ thể, đặc biệt tốt hơn nếu heteroxyclylalkyl có 3 đến 10 cạnh là nhóm morpholinyletyl, và đặc biệt tốt hơn nếu heteroarylalkyl có 5 đến 10 cạnh là nhóm pyridyletyl.

Theo cách khác, tốt hơn nếu R_6 và R_7 nêu trên có thể cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

“n” nêu trên là một số nguyên từ 1 đến 3. Tốt hơn nếu n là 1.

Tốt hơn nếu R_8 và R_9 nêu trên có thể là giống hoặc khác nhau, và mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc halogen, và tốt hơn nữa là hydro.

Theo cách khác, tốt hơn là R_8 và R_9 nêu trên có thể cùng với các nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo ra vòng béo.

Tốt hơn nếu Z_1 nêu trên là hydro, $NR_{10}R_{11}$, $-OH$, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, tốt hơn nữa là $NR_{10}R_{11}$ hoặc $-OH$, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q. Cụ thể, đặc biệt tốt hơn nếu heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh nêu trên là nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm piperidinyl, hoặc nhóm morpholinyl.

Tốt hơn nếu R_{10} và R_{11} nêu trên có thể là giống hoặc khác nhau, và tốt hơn nếu mỗi gốc là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, xyano(C_{1-3} alkyl), hoặc C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkynyl, hoặc C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl.

Theo cách khác, tốt hơn là R_{10} và R_{11} nêu trên có thể cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nếu R_{12} và R_{13} nêu trên có thể là giống hoặc khác nhau, và mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, hoặc vòng béo 3 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Theo cách khác, tốt hơn là R_{12} và R_{13} nêu trên cùng với nguyên tử nito liên kết với chúng tạo thành heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, và đặc biệt tốt hơn là heterocyclylalkyl có 3 đến 10 cạnh. Cụ thể, được ưu tiên hơn là nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm pyrrolidinyl, và nhóm piperidinyl.

Tốt hơn nếu R_{14} nêu trên là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, và tốt hơn nữa là C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Tốt hơn nếu R_{15} nêu trên là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q.

Tốt hơn nếu R_{16} nêu trên là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, và tốt hơn nữa là C_{1-4} alkyl.

Tốt hơn nếu R_{17} nêu trên là hydro hoặc C_{1-4} alkyl, và tốt hơn nữa là

hydro.

Tốt hơn nếu R_{18} nêu trên là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, và tốt hơn nữa là C_{1-4} alkyl.

Tốt hơn nếu R_{19} nêu trên là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, và tốt hơn nữa là hydro, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi loại trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q. Cụ thể, tốt hơn nữa nếu heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh này là nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm pyrrolidinyl, hoặc nhóm piperidinyl.

Tốt hơn nếu R_{20} nêu trên là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nếu R_{21} nêu trên là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nếu R_{22} nêu trên là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Tốt hơn nếu R_{23} nêu trên là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nếu R_{24} nêu trên là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Tốt hơn nếu R_{25} nêu trên là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nếu R_{26} và R_{27} nêu trên có thể là giống hoặc khác nhau, và mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, hoặc vòng béo 3 đến 10 cạnh.

Theo cách khác, tốt hơn là R_{26} và R_{27} nêu trên có thể cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nếu R_{28} và R_{29} nêu trên có thể là giống hoặc khác nhau, và mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, hoặc vòng béo 3 đến 10 cạnh.

Theo cách khác, R_{28} và R_{29} nêu trên có thể cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nếu R_{30} nêu trên là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nếu R_{31} nêu trên là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl,

C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nếu R₃₂ nêu trên là C₁₋₄ alkyl, hoặc C₆₋₁₀ aryl.

Các phần tử thế được ưu tiên bao gồm trong nhóm P đã xác định ở trên là halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, -OH, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkoxy, heterocyclylamino có 3 đến 10 cạnh, -SO₂R, -CN, -NO₂, và heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh; và tốt hơn nữa là halogen, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkoxy, và heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh. Cụ thể, đặc biệt tốt hơn nếu heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh này là nhóm morpholinyl.

Các phần tử thế được ưu tiên bao gồm trong nhóm Q đã xác định ở trên là halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, -OH, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₆ monohydroxyalkyl, C₁₋₆ dihydroxyalkyl, C₁₋₆ trihydroxyalkyl, heterocyclylamino có 3 đến 10 cạnh, -SO₂R, -CN, -NO₂, C₃₋₇ xycloalkyl, -COR₁₉, và heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng C₁₋₄ alkyl; và tốt hơn nữa là halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, -OH, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₆ monohydroxyalkyl, -SO₂R₁₆, C₃₋₇ xycloalkyl, -COR₁₉, và heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng C₁₋₄ alkyl. Cụ thể, tốt hơn nữa nếu heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh này là nhóm piperazinyl, nhóm piperidinyl, hoặc nhóm morpholinyl.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ:

(1) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(2) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (3) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (4) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2-yl)-metanon;
- (5) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-piperazin-1-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (6) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (7) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (8) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (9) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (10) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (11) 2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-cacbonitril;
- (12) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-brom-5-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (13) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-etynyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (14) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(2-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(15) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(16) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(17) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(2-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(18) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(19) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(20) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(2-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(21) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(22) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(23) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-brom-1H-indol-2-yl)-metanon;

(24) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3-flo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(25) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (26) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (27) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (28) (2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-carboxylic ;
- (29) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (30) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (31) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-clo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (32) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-metyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl] metanon;
- (33) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-clo-4-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (34) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (35) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl] metanon;
- (36) [5-amino-1-(6-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (37) axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-

carbonyl]-1H-indol-6-carboxylic;

(38) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(39) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
{6-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(40) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-methyl-oxetan-3-ylmetoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(41) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-fluoropiperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(42) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-{[bis(2-methoxy-ethyl)-amino]-methyl}-1H-indol-2-yl)-metanon;

(43) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
{6-[(methyl-prop-2-ynyl-amino)-methyl]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(44) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(45) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(46) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
6-(3,3-difluoropiperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(47) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-((S)-3-methyl-morpholin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(48) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-bromo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(49) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(50) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-metanon;

(51) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-6-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(52) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(53) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(54) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(55) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-(2-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl)-metanon;

(56) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-benzyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(57) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-(2-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl)-metanon;

(58) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-(3-flophenyl)-1H-indol-2-yl)-metanon;

(59) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-(3-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl)-metanon;

(60) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-etynyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(61) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon;

(62) [5-amino-1-(7-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-
4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(63) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(4-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(64) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-butoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(65) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl] metanon;

(66) N-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-
4-cacbonyl]-1H-indol-6-yl}-metansulfonamit;

(67) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(68) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(69) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(70) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(71) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-metoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(72) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-cyclopropyl-1H-indol-2-yl)-methanon;

(73) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon;

(74) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-phenyl-1H-indol-2-yl)-methanon;

(75) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-methylsulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-methanon;

(76) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-isopropyl-1H-indol-2-yl)-methanon;

(77) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridin-2-yl-1H-indol-2-yl)-methanon;

(78) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-cyclopropyl-1H-indol-2-yl)-methanon;

(79) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridazin-3-yl-1H-indol-2-yl)-methanon;

(80) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-methanon;

(81) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-methanon;

(82) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-cyclopropylmethoxy-1H-indol-2-yl)-methanon;

(83) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(2,2-diflo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon;

(84) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-clo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(85) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-flo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(86) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-morpholin-4-yl-pyridazin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(87) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-clo-6-xyclopropylmetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(88) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2,4-diflo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(89) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridazin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(90) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(3-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(91) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-6-triflometyl-1H-indol-2-yl]-metanon;

(92) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-
cacbonyl]-1H-indol-6-cacbonitril;

(93) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(94) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-piperidin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (95) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-((R)-3-flo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (96) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-flo-5-piperidin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (97) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-flo-5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (98) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (99) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-flo-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (100) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (101) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (102) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-pyridin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (103) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (104) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (105) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-flo-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (106) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-flo-5-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(107) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(108) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(109) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridin-5'-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(110) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(111) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(6-metoxi-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(112) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-((S)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(113) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(114) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(2,5-dimetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(115) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(116) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3,3-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(117) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
{6-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-1H-indol-2-yl}-metanon;

- (118) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (119) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(4-flopiperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (120) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(4,4-difio-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (121) [5-amino-1-(2-diflometyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-
yl]-[5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (122) [5-amino-1-(2-diflometyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-
yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (123) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(3,3-diflo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (124) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(1-xyclopentyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (125) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(1-xyclohexyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (126) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-brom-1H-pyrol-2-yl)-metanon;
- (127) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(1H-pyrol-2-yl)-metanon;
- (128) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-phenyl-1H-pyrol-2-yl)-metanon;
- (129) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(3-clo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(130) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(4-flo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(131) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(3-flo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(132) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(133) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(2-morpholin-4-yl-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(134) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(4-metyl-piperazin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(135) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(2-morpholin-4-yl-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(136) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(piperazin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(137) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(2-metoxi-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(138) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(2-hydroxy-1-hydroxymetyl-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(139) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(2-pyridin-4-yl-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(140) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(2-metoxi-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

- (141) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (142) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (143) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (144) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (145) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(morpholin-4-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (146) [5-amino-1-(2-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (147) [5-amino-1-(2-propyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (148) [5-amino-1-(1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (149) [5-amino-1-(2-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (150) [5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (151) [5-amino-1-(2-benzyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)metanon;
- (152) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-

pyrazol-4-carbonyl]-1H-indol-5-ylmethyl}-piperazin-1-yl)-ethanon;

(153) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanon;

(154) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperazin-1-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-methanon;

(155) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-carbonyl]-1H-indol-6-ylmethyl}-piperazin-1-yl)-ethanon;

(156) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanon;

(157) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanon;

(158) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-methanon;

(159) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanon;

(160) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanon;

(161) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanon;

(162) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-methanon;

(163) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-fluoro-6-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-methanon;

(164) axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-carboxylic;

(165) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(166) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-dimetoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(167) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-metoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(168) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-metoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(169) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-dimetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(170) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(171) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(172) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(173) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(174) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5,6-dimetoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(175) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(176) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-flo-4-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(177) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-phenoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(178) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-metylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(179) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(180) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(181) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-etyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(182) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-flo-6-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(183) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-flo-5-metoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(184) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-clo-5-metoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(185) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-clo-6-metoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(186) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (187) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (188) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (189) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(2,3-dihydro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-yl)-metanon;
- (190) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-di-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (191) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-4-cacbonitril;
- (192) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (193) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-triflometylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (194)
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-metylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (195) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (196) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (197) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl)-metanon;

(198) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(oxetan-3-yloxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(199) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-hydroxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(200) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(201) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,5-dibrom-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(202) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,5-diphenyl-1H-pyrol-2-yl)-metanon; and

(203) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,5-dipyridin-3-yl-1H-pyrol-2-yl)-metanon.

(204) [5-amino-1-(2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(205) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(206) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-3-yl)-metanon;

(207) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-6-yl)-metanon;

(208) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-6-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(209) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-brom-6-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(210) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(211) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(212) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,6-diclo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(213) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-brom-4-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(214) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(215) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(216) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(217) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5,6-diclo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(218) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-brom-5-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(219) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,5-diclo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(220) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,6-diflo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(221) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-clo-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(222) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-metyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(223) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-flo-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(224) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-triflometyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(225) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-clo-2-metoxi-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(226) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-clo-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(227) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-thiophen-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(228) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(4-clopyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(229) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-thiophen-2-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(230) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-flo-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(231) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(232) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(3,3-diflo-pyrolidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(233) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(2,6-dimetyl-morpholin-4-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(234) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-([1,4'] bipiperidiny-1'-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(235) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

{5-[4-(2,2,2-triflo-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(236) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

{5-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(237) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(3,3,4,4-tetraflo-pyrolidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(238) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-((R)-3-flo-pyrolidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(239) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-((S)-3-flo-pyrolidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(240) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(4-metoxy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(241) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(3-metoxy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(242) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4,5-bis-(3-flo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(243) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4,5-bis-(4-metoxy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(244) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2,4-diflo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(245) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(4-triflometoxy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(246) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,5-bis-(3-metoxi-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(247) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzofuran-2-yl-metanon;

(248) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzo[b] thiophen-2-yl-metanon;

(249) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzothiazol-2-yl-metanon;

(250) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-flo-phenyl)-metanon;

(251) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(3-clo-phenyl)-metanon;

(252) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-3-yl-metanon;

(253) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-7-yl-metanon; và

(254) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-6-yl-metanon.

Các hợp chất nêu trên có công thức (I) theo sáng chế và các muối

được dụng của nó được sử dụng là các hợp chất mà có hoạt tính ức chế các kinaza của họ thụ thể nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGFR). Vì vậy, các hợp chất được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư (ví dụ bệnh ung thư vú, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thực quản, sự tạo mạch, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thân tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, u não (kể cả u nguyên bào xốp), bệnh ung thư ruột kết, u tủy nhiều chỗ, caxinom gan, bệnh ung thư phổi (kể cả các bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và tế bào không nhỏ), và bệnh ung thư tuyến giáp.

Các hợp chất theo sáng chế và các muối của chúng có thể được bào chế thành các viên nén, bột, các hạt mịn, các hạt, các viên nén bao, các viên nang, xiro, các viên ngậm dẹp, thuốc xông, các viên thuốc đạn, các thuốc tiêm, thuốc mỡ, thuốc mỡ tra mắt, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi, thuốc nhỏ tai, thuốc đắp, thuốc bôi, và các loại tương tự bằng các phương pháp thông thường. Để bào chế, các tá dược, chất kết dính, chất bôi trơn, chất tạo màu, chất tạo hương vị thông thường, và nếu cần, các chất làm ổn định, các chất nhũ tương, các chất hấp thu, các chất hoạt động bề mặt, các chất điều chỉnh độ pH, các chất bảo quản, các chất chống oxy hóa, và các loại tương tự có thể được sử dụng. Các hợp chất theo sáng chế được bào chế bằng cách kết hợp các thành phần thường được sử dụng làm các chất để bào chế được phẩm, nhờ sử dụng các phương pháp thông thường.

Ví dụ, để bào chế chế phẩm sử dụng qua đường miệng, các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối được dụng của nó được kết hợp với các tá dược,

và nếu cần, chất kết dính, các chất gây rã, chất bôi trơn, chất tạo màu, chất tạo hương vị, và các loại tương tự; và sau đó bào chế thành bột, các hạt mịn, các hạt, các viên nén, các viên nén bao, các viên nang, và các dạng tương tự bằng các phương pháp thông thường.

Các thành phần bao gồm, ví dụ các dầu động vật và thực vật như dầu đậu tương, mỡ bò, và các glyxerit tổng hợp; các hydrocacbon như parafin lỏng, squalan, và parafin rắn; các dầu este như octyldodexyl myristat và isopropyl myristat; các rượu bậc cao hơn như rượu xetostearyl và rượu behenyl; các nhựa silic; các dầu silic; các chất hoạt động bề mặt như các este của axit béo polyoxyetylen, các este của axit béo sorbitan, các este của axit béo glyxerin, các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, các dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, và các copolyme khối polyoxyetylen/polyoxypropylen; các polyme tan trong nước như hydroxyetyl xenluloza, các axit polyacrylic, các polyme carboxyvinyl, polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, và metyl xenluloza; các rượu bậc thấp như etanol và isopropanol; các rượu đa chức như glyxerin, propylen glycol, dipropylen glycol, và sorbitol; các sacarit như glucoza và sucroza; các bột vô cơ như anhydrit silixic, magie nhôm silic oxit, và nhôm silic oxit; và nước tinh khiết.

Các tá dược bao gồm, ví dụ lactoza, tinh bột ngô, sucroza, glucoza, manitol, sorbit, xenluloza tinh thể, và silic dioxit.

Chất kết dính bao gồm, ví dụ rượu polyvinyl, ete polyvinyl, metyl xenluloza, etyl xenluloza, gôm arabic, nhựa tragacan, gelatin, senlac, hydroxypropyl metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza,

polyvinylpyrrolidon, polyme khối polypropylen glycol/polyoxyetylen, và meglumin.

Các chất gây rã bao gồm, ví dụ tinh bột, aga, bột gelatin, xenluloza tinh thể, canxi cacbonat, natri bicacbonat, canxi xitrat, dextran, pectin, và canxi carboxymetyl xenluloza.

Chất bôi trơn bao gồm, ví dụ magie stearat, bột talc, polyetylen glycol, silic oxit, và dầu thực vật hóa rắn.

Chất tạo màu được chấp thuận để sử dụng làm các chất các chất phụ gia cho dược phẩm được sử dụng. Chất tạo hương vị sử dụng bao gồm, ví dụ bột cacao, long não, chất thơm, dầu bạc hà, borneol, và bột quế.

Tất nhiên, các viên nén và các hạt đó thể được bao đường, hoặc nếu cần, các chất bao thích hợp khác. Theo cách khác, nếu các chế phẩm lỏng như xiro và các thuốc tiêm được bào chế thì các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối được dùng của nó được kết hợp với các chất điều chỉnh độ pH, các chất làm tan, các chất làm ổn định, và các chất như vậy, và sau đó bào chế nhờ sử dụng các phương pháp thông thường.

Các phương pháp để bào chế các chế phẩm sử dụng bên ngoài là không giới hạn, và chúng có thể được tạo ra bằng các phương pháp thông thường. Các chất thông thường khác cho dược phẩm, tựa như các dược chất, các mỹ phẩm, và các loại tương tự có thể được sử dụng làm các chất gốc để bào chế. Cụ thể, các chất gốc được sử dụng bao gồm, ví dụ các dầu động vật và thực vật, các dầu khoáng, các dầu este, các sáp, các rượu bậc cao, các axit béo, các dầu silic, các chất hoạt động bề mặt, các phospholipit, các rượu, các rượu đa

chức, các polyme tan trong nước, các khoáng chất đất sét, và nước tinh khiết. Ngoài ra, nếu cần có thể bổ sung các chất điều chỉnh độ pH, các chất chống oxy hóa, các chất tạo chelat, các chất bảo quản, chất tạo màu, chất tạo hương vị, và các chất như vậy. Tuy nhiên, các chất gốc cho các chế phẩm sử dụng bên ngoài theo sáng chế không giới hạn ở đó.

Ngoài ra, nếu cần, các chế phẩm có thể được kết hợp với các thành phần mà có hoạt tính kích thích quá trình biệt hóa, hoặc các thành phần như các chất tăng cường lưu lượng máu, các chất chống vi khuẩn, các chất chống viêm, các chất hoạt hóa tế bào, các vitamin, các axit amin, các chất gây ẩm, và các chất làm tiêu lớp sừng. Các chất gốc mô tả ở trên có thể được thêm vào với lượng để tạo ra nồng độ thường được chọn để bào chế các chế phẩm sử dụng bên ngoài.

Khi các hợp chất theo sáng chế, các muối, hoặc các hydrat của chúng được thêm vào thì các dạng liều của chúng không bị giới hạn cụ thể, và chúng có thể được sử dụng qua đường hoặc ngoài đường tiêu hóa bằng các phương pháp sử dụng thông thường. Chúng có thể được bào chế và sử dụng dưới dạng các viên nén, bột, các hạt, các viên nang, xiro, các viên ngậm dẹp, thuốc xông, các viên thuốc đạn, các thuốc tiêm, thuốc mỡ, thuốc mỡ tra mắt, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi, thuốc nhỏ tai, thuốc đắp, thuốc bôi, và các dạng tương tự.

Liều lượng dược phẩm theo sáng chế có thể được lựa chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, độ tuổi, giới tính, trọng lượng cơ thể, cách sử dụng, loại muối, loại bệnh cụ thể, và các yếu

tổ như vậy.

Liều lượng thay đổi đáng kể tùy thuộc vào loại bệnh, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, độ tuổi, giới tính, độ nhạy với chất và các yếu tố như vậy của bệnh nhân. Thông thường, chất được cung cấp cho người trưởng thành một hoặc vài lần một ngày với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,03 đến 1000 mg, tốt hơn là 0,1 đến 500 mg, và tốt hơn nữa là 0,1 đến 100 mg. Nếu thuốc tiêm được sử dụng thì liều hàng ngày thường nằm trong khoảng từ 1 đến 3000 $\mu\text{g/kg}$, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 1000 $\mu\text{g/kg}$.

Khi các hợp chất theo sáng chế được điều chế thì các nguyên liệu và các chất phản ứng khác nhau có thể tạo ra các muối, các hydrat hoặc các solvat. Loại thay đổi tùy thuộc vào chất ban đầu, dung môi sử dụng, và các chất tương tự như vậy, và không giới hạn cụ thể miễn là các phản ứng không bị ức chế.

Các dung môi được sử dụng thay đổi tùy thuộc vào chất ban đầu, chất phản ứng, và các chất như vậy, và là tất nhiên, chúng không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng có thể hòa tan các chất ban đầu tới một mức mà không ức chế các phản ứng.

Các chất đồng phân khác nhau (ví dụ các chất đồng phân hình học, các chất đồng phân quang học dựa vào các cacbon không đối xứng, các chất đồng phân quay, các chất đồng phân lập thể, và các tautome) có thể được tinh chế và tách bằng các phương pháp tách thông thường như kết tinh, các phương pháp muối chất đồng phân không đối quang, các phương pháp phân giải dựa

vào enzym, các phương pháp sắc ký khác nhau (ví dụ, phép sắc ký lớp mỏng, phép sắc ký cột, phép sắc ký lỏng tính năng cao, và phép sắc ký khí).

Khi hợp chất theo sáng chế thu được dưới dạng tự do thì nó có thể được chuyển hóa bằng các phương pháp thông thường thành muối hoặc hydrat của chúng mà có thể được tạo ra từ hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế thu được dưới dạng muối hoặc hydrat của chúng thì nó có thể được chuyển hóa bằng các phương pháp thông thường thành dạng tự do của hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tinh chế và tách bằng các phương pháp hóa học thông thường như các phương pháp chiết, cô, chưng cất, kết tinh, lọc, tái kết tinh, và các phương pháp sắc ký khác nhau.

Tất cả các tài liệu kỹ thuật đã biết nêu trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế và các ví dụ thực hiện được mô tả dưới đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng các phương pháp khác nhau. Một số trong các phương pháp đó được minh họa với các sơ đồ thể hiện dưới đây. Các sơ đồ nhằm mục đích minh họa, và sáng chế không giới hạn ở các phản ứng và các điều kiện hóa học thể hiện ở đây. Trong các sơ đồ nêu dưới đây, một số phần tử thể có thể được bỏ qua để làm rõ ràng, nhưng nó không nhằm làm giới hạn phần mô tả của các sơ đồ. Các hợp chất đại diện theo sáng chế có thể được tổng hợp nhờ sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp, các hợp chất đã biết, và các chất phản ứng.

Quá trình điều chế hợp chất có công thức (I)

Sơ đồ A thể hiện phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I).

Trong các sơ đồ và các phương pháp điều chế chung dưới đây, các định nghĩa về R_1 và các định nghĩa khác được thể hiện trong mỗi sơ đồ hoặc phương pháp điều chế chung. R_{33} đến R_{37} được định nghĩa như dưới đây:

R_{33} là nhóm alkyl.

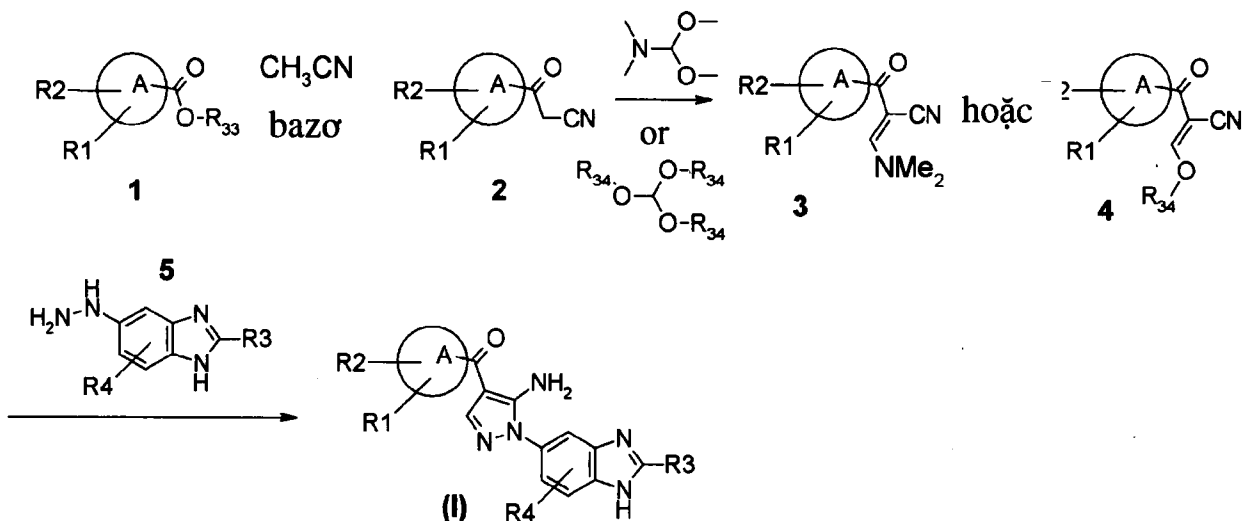
Mỗi R_{34} và R_{35} là nhóm alkyl. Theo cách khác, phần lớn R_{34} hoặc phần lớn R_{35} cùng nhau tạo ra vòng.

R_{36} là nhóm alkyl. Theo cách khác, phần lớn R_{36} cùng nhau tạo ra vòng.

R_{37} là alkyl hoặc nhóm aryl.

Sơ đồ A

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 , R_2 , R_3 , và R_4 được xác định như trong hợp chất có công thức chung (I) nêu trên có thể được điều chế bằng phương pháp mô tả dưới đây.



2-ketoaxetonitril có công thức (2) thu được nhờ phản ứng giữa este của axit carboxylic có công thức (1) và anion axetonitril mà được tạo ra bằng cách cho phép bazơ tác động đến axetonitril.

Hợp chất có công thức (1) có bán trên thị trường hoặc có thể điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ các este của axit aryl/heteroaryl carboxylic có công thức (1) như etyl este của axit indol-2-carboxylic, etyl este của axit benzofuran-2-carboxylic, metyl este của axit benzothiophen-2-carboxylic, metyl este của axit pyrrol-2-carboxylic, và metyl este của axit quinolin-6-carboxylic, có bán trên thị trường. Các hợp chất khác có thể được điều chế bằng cách nung nóng các axit carboxylic tương ứng trong rượu ($R_{33}OH$) với sự có mặt của axit (ví dụ axit sulfuric). Theo cách khác, metyl este có công thức (1), trong đó R_{33} là nhóm metyl, có thể được điều chế nhờ phản ứng với trimetylsilyldiazometan hoặc diazometan trong dung môi (ví dụ diclometan hoặc metanol).

Hợp chất có công thức (2) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Nó có thể được điều chế bằng cách xử lý axetonitril với bazơ (ví dụ lithi diisopropylamit hoặc n-butyl lithi) và sau đó cho anion axetonitril thu được phản ứng với este của axit aryl/heteroaryl carboxylic.

Hợp chất có công thức (3) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. 2-keto-3-dimetylamino-acrylonitril có công thức (3) có thể được điều chế bằng cách cho 2-ketoaxetonitril có công thức (2) phản ứng với N,N-dimetylformamit dimetyl axetal trong dung môi (ví dụ

toluen hoặc tetrahydrofuran).

Hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. 2-keto-3-alkoxy-acrylonitril có công thức (4) có thể được điều chế bằng cách cho 2-ketoaxetonitril có công thức (2) phản ứng với trialkyl orthoformat trong dung môi (ví dụ axetonitril, cloroform, hoặc anhydrit axetic) dưới tác động của nhiệt.

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. 5-amino-ketopyrazol có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho 2-keto-3-dimethylamino-acrylonitril có công thức (3) phản ứng với benzimidazol-5-yl hydrazin có công thức (5) có hoặc không có bazơ (ví dụ trietylamin hoặc pyridin) trong dung môi (ví dụ etanol hoặc N,N-dimetylaxetamit); hoặc cho 2-keto-3-alkoxy-acrylonitril có công thức (4) phản ứng với benzimidazol-5-yl hydrazin có công thức (5) hoặc hợp chất trong đó hydrazin trong công thức (5) được bảo vệ (ví dụ N-benzhydryliden-N'-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin, tert-butyl este của axit N'-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin carboxylic, hoặc tert-butyl este của axit N-tert-butoxycarbonyl-N'-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin carboxylic), có hoặc không có bazơ (ví dụ trietylamin hoặc pyridin) trong dung môi (ví dụ etanol hoặc N,N-dimetylaxetamit) .

Khi các hợp chất với vòng A có nhóm NH như indol hoặc pyrol được tổng hợp thì trong một số trường hợp este có công thức (1) được sử dụng để tạo ra vòng aminopyrazol nhờ các phản ứng của công thức (3) hoặc (4) và

công thức (5), và sau đó quá trình khử bảo vệ được tiến hành để tạo ra công thức (I) với vòng A có nhóm NH.

Các nhóm bảo vệ cho indol bao gồm các nhóm arylsulfonyl (ví dụ nhóm benzensulfonyl và nhóm toluensulfonyl).

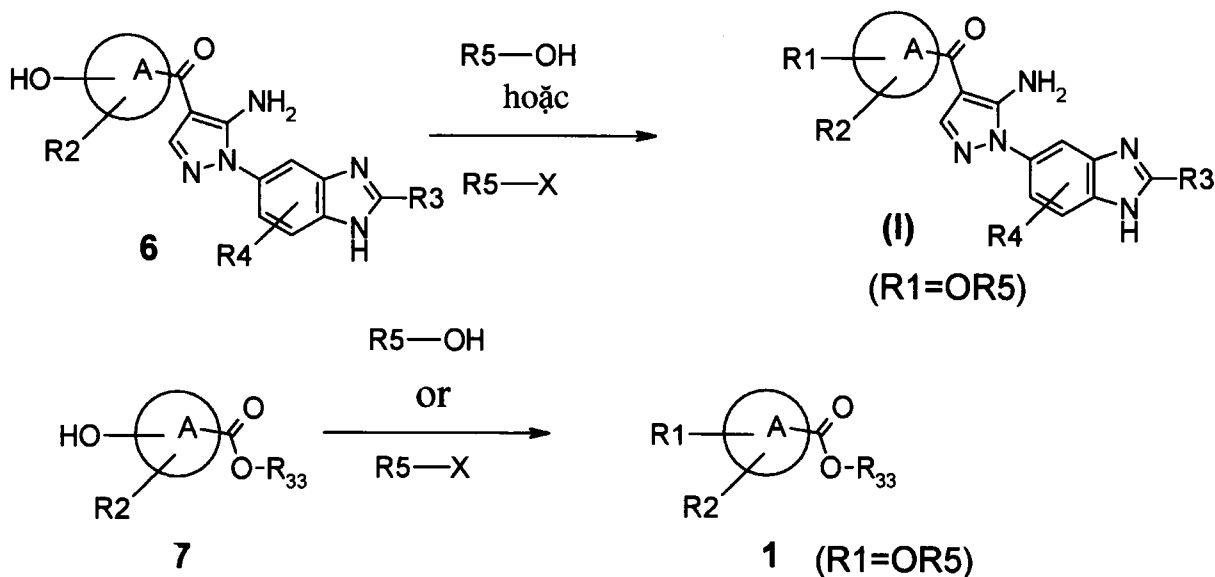
Công thức (1) trong đó vòng A là vòng indol được bảo vệ bằng nhóm arylsulfonyl có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (I) trong đó vòng A là indol không được bảo vệ phản ứng với arylsulfonyl clorua (ví dụ benzyl halogenua hoặc p-metoxybenzyl halogenua) trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran hoặc dimetylformamit) với sự có mặt của bazơ (ví dụ natri hydrua hoặc diisopropyletylamin).

Các nhóm bảo vệ cho pyrol bao gồm các nhóm benzyl (ví dụ nhóm benzyl và nhóm p-metoxybenzyl). Công thức (1) trong đó A là vòng pyrol được bảo vệ bằng nhóm benzyl có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (I) trong đó A là pyrol không được bảo vệ phản ứng với benzyl halogenua (ví dụ benzyl clorua, benzyl bromua, hoặc 4-metoxybenzyl bromua) trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran hoặc dimetylformamit).

Nếu hợp chất có công thức (1) với R_1 hoặc R_2 mong muốn không có bán trên thị trường thì có thể tổng hợp este có công thức (1) có R_1 hoặc R_2 mong muốn bằng phương pháp bất kỳ nào trong số các phương pháp từ (a) đến (y) được mô tả dưới đây, và sau đó tổng hợp hợp chất có công thức (I) bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A. Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) với phần tử thế chuyển hóa được tại R_1 hoặc R_2 có thể được tổng hợp và sau đó chuyển hóa thành hợp chất với phần tử thế mong muốn R_1

hoặc R_2 .

Quá trình chuyển hóa phân tử thể R_1 hoặc R_2 có thể đạt được bằng phương pháp bất kỳ nào trong số các phương pháp từ (a) đến (y) được mô tả dưới đây



Phương pháp (a)

Khi R_1 là ete ($-OR_5$), hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế nhờ phản ứng Mitsunobu giữa rượu (R_5OH) và hợp chất có công thức (6) trong đó R_1 là nhóm hydroxyl, hoặc nhờ quá trình ete hóa với sự có mặt của bazơ giữa hợp chất có công thức (6) trong đó R_1 là nhóm hydroxyl và R_5X có nhóm rời chuyển X, như nhóm halogen hoặc alkylsulfonyloxy.

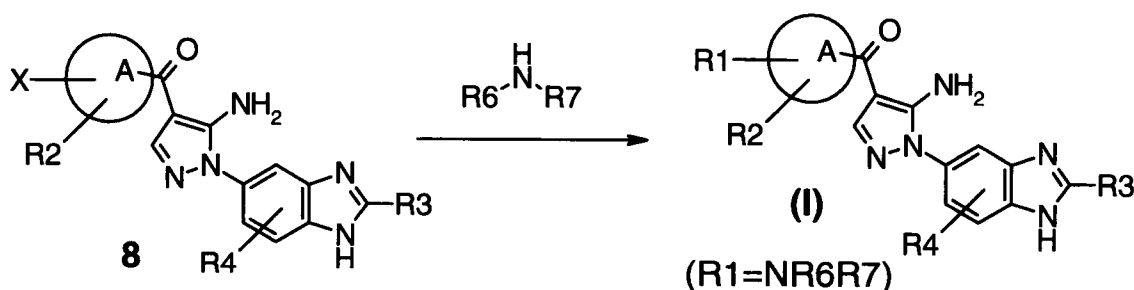
Theo cách khác, este có công thức (1) trong đó R_1 là ete ($-OR_5$) có thể được điều chế nhờ phản ứng Mitsunobu giữa rượu (R_5OH) và este có công thức (7) trong đó R_1 có nhóm hydroxyl, hoặc nhờ quá trình ete hóa với sự có mặt của bazơ giữa este có công thức (7) và R_5X có nhóm rời chuyển X, như

nhóm halogen hoặc alkylsulfonyloxy.

Este có công thức (1) trong đó R_1 là ete ($-OR_5$) có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là ete ($-OR_5$) bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.

Nói chung, phản ứng Mitsunobu có thể được tiến hành nhờ sử dụng rượu (R_5OH) và hợp chất có nhóm hydroxyl, trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran hoặc dioxan) với sự có mặt của hợp chất azo (ví dụ diethyl azodicarboxylat hoặc diisopropyl azodicarboxylat), phosphin (ví dụ triphenylphosphin hoặc tri-*n*-butylphosphin).

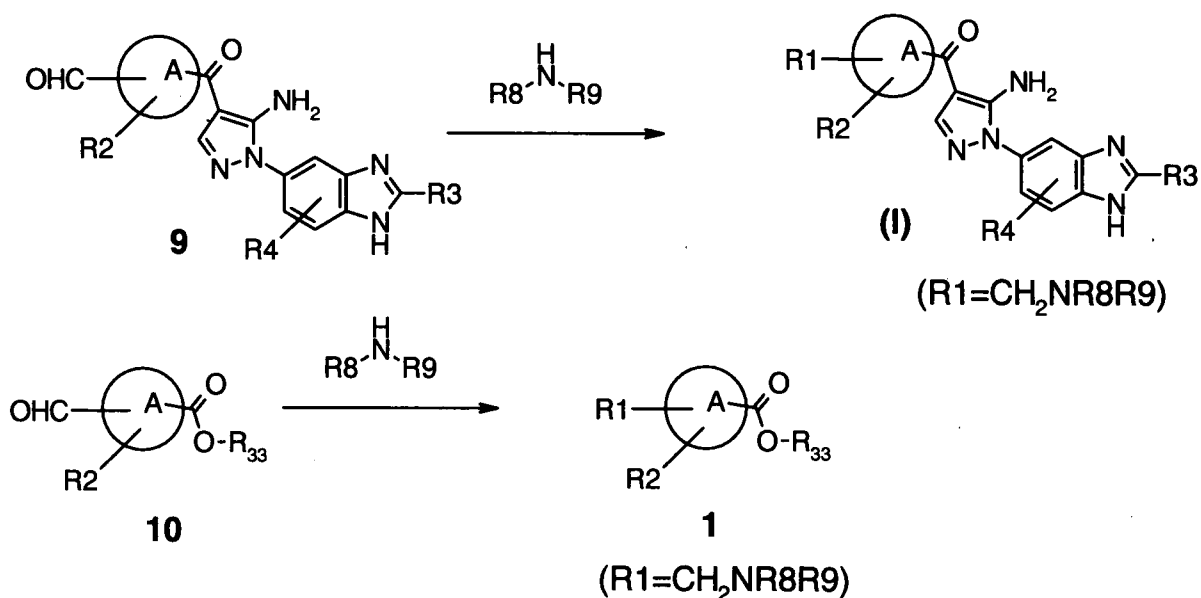
Nói chung, quá trình ete hóa có thể được tiến hành bằng cách nung nóng hợp chất có nhóm hydroxyl và R_5X có nhóm rời chuyển X như nhóm halogen hoặc alkylsulfonyloxy, trong dung môi (ví dụ dimethylformamit hoặc tetrahydrofuran) với sự có mặt của bazơ (ví dụ natri hydrua hoặc kali cacbonat).



Phương pháp (b)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm amino (NR_6R_7) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (8) có halogen phản ứng với amin (NR_6R_7) ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới tác động của nhiệt với sự có mặt của bazơ (ví dụ xesi cacbonat, natri *tert*-butoxit, hoặc kali phosphat)

và phối tử (ví dụ N,N-dimethylglyxin, 1,10-phenantrolin, hoặc tri-*tert*-butylphosphin) trong dung môi (ví dụ dimetylsulfoxit, dimetylformamit, toluen, hoặc dioxan) nhờ sử dụng chất xúc tác đồng (ví dụ đồng iiodua) hoặc chất xúc tác paladi (ví dụ paladi axetat).

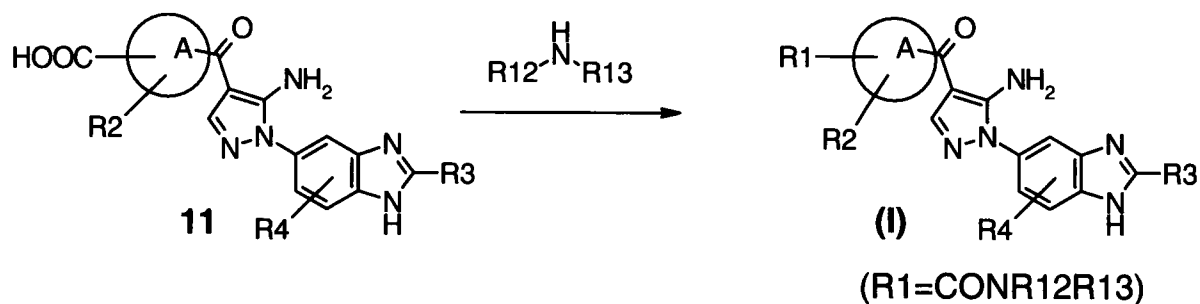


Phương pháp (c)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm aminometyl $(-(CR_8R_9)_nZ_1, R_8=R_9=H)$ có thể được điều chế nhờ quá trình amino hóa khử giữa amin (NHR_8R_9) và hợp chất có công thức (9) có nhóm aldehyt. Theo cách khác, este có công thức (1) trong đó R_1 là nhóm aminometyl $(-(CR_8R_9)_nZ_1, R_8=R_9=H)$ có thể được điều chế nhờ quá trình amino hóa khử giữa amin (NHR_8R_9) và este có công thức (10) có nhóm aldehyt. Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm aminometyl $(-(CR_8R_9)_nZ_1, R_8=R_9=H)$ có thể thu được bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A nhờ sử dụng este có công thức (1) trong đó R_1 là nhóm aminometyl $(-(CR_8R_9)_nZ_1, R_8=R_9=H)$.

Nói chung, quá trình amino hóa khử có thể được tiến hành với aldehyt

và amin (NHR_8R_9) nhờ sử dụng chất khử (ví dụ natri triaxetoxymorohydrua, natri xyanoborohydrua, hoặc natri borohydrua) trong dung môi (ví dụ diclometan, 1,2-dicloetan, hoặc metanol), với sự có mặt của axit (ví dụ axit axetic) trong một số trường hợp, ở từ 0°C tới nhiệt độ trong phòng.



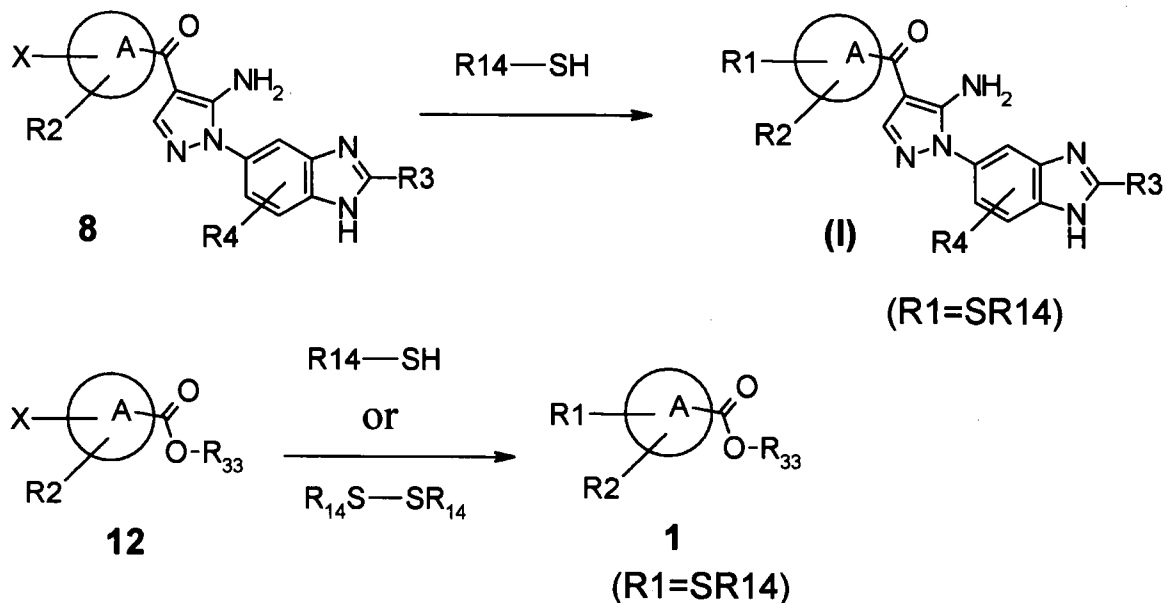
Phương pháp (d)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là amit ($\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$) có thể được điều chế bằng cách cho axit carboxylic có công thức (11) phản ứng với amin ($\text{NHR}_{12}\text{R}_{13}$) với sự có mặt của chất ngưng tụ.

Nói chung, quá trình tổng hợp amit đạt được bằng cách chuyển hóa axit carboxylic thành axyl halogenua hoặc este hoạt hóa nhờ sử dụng chất halogen hóa (ví dụ thionyl clorua hoặc oxalyl clorua) hoặc chất hoạt hóa (ví dụ etyl clorofomat) tương ứng và sau đó cho nó phản ứng với amin ($\text{NHR}_{12}\text{R}_{13}$) trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran, dimetylformamit, hoặc diclometan).

Theo cách khác, quá trình tổng hợp amit đạt được bằng cách tổng hợp este hoạt hóa từ axit carboxylic nhờ sử dụng chất ngưng tụ (ví dụ dicyclohexylcarbodiimide) với sự có mặt của bazơ (ví dụ trietylamin) trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran, dimetylformamit, hoặc diclometan), và sau

đó xử lý este hoạt hóa thu được với amin ($\text{NHR}_{12}\text{R}_{13}$).



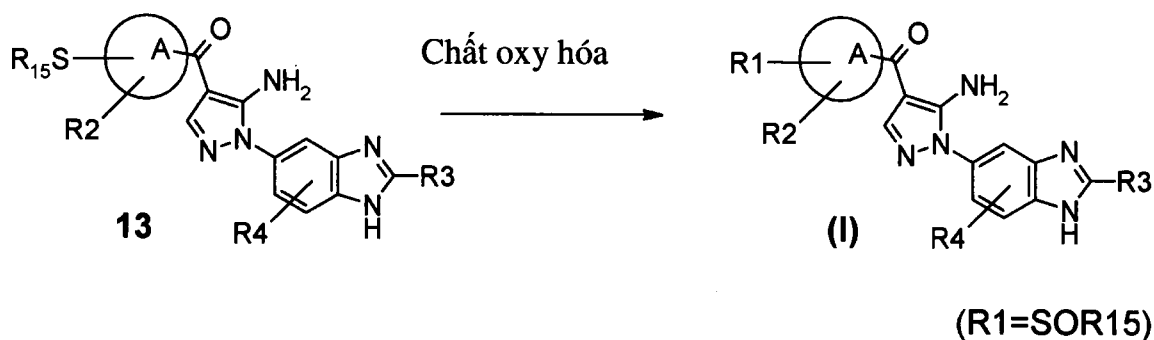
Phương pháp (e)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là sulfua ($-\text{SR}_{14}$) có thể được điều chế bằng cách cho thiol phản ứng với hợp chất có công thức (8) có halogen với sự có mặt của bazơ (ví dụ xesi cacbonat, lithi hexametyldisilazit hoặc kali phosphat) và chất xúc tác (ví dụ đồng iodua, hoặc paladi axetat) trong dung môi (ví dụ dimetylsulfoxit hoặc 1,2-dimetoxyetan) dưới tác động của nhiệt.

Este có công thức (1) trong đó R_1 là sulfua ($-\text{SR}_{14}$) có thể được điều chế bằng cách cho thiol phản ứng với este có công thức (12) có halogen với sự có mặt của bazơ (ví dụ xesi cacbonat, lithi hexametyldisilazit hoặc kali phosphat) và chất xúc tác (ví dụ đồng iodua, hoặc paladi axetat) trong dung môi (ví dụ dimetylsulfoxit hoặc 1,2-dimetoxyetan) có gia nhiệt.

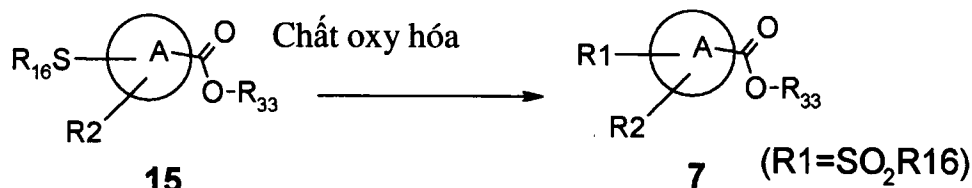
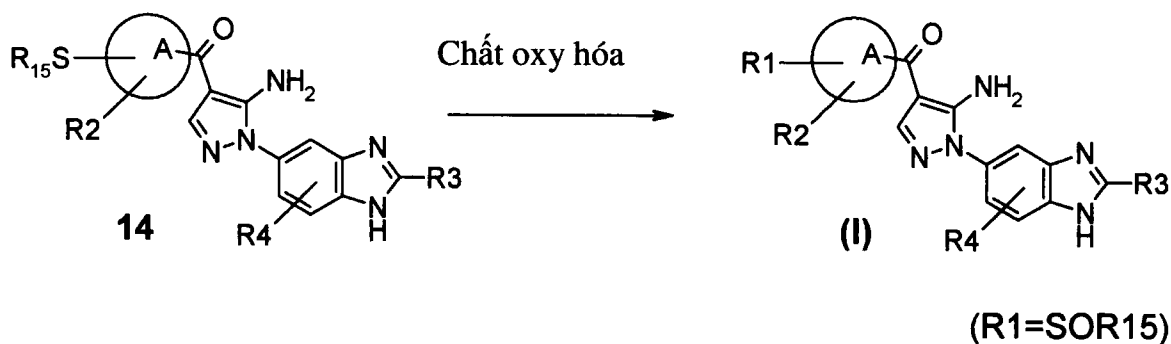
Theo cách khác, este có công thức (1) có thể được điều chế bằng cách cho este có công thức (12) phản ứng với bazơ (ví dụ n-butyl lithi) ở nhiệt độ

thấp (-80 đến 0°C) trong dung môi (ví dụ diethyl ete hoặc tetrahydrofuran), và sau đó cho nó phản ứng với alkylsulfua hoặc dialkyldisulfua. Este có công thức (1) trong đó R_1 là sulfua ($-\text{SR}_{14}$) có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là sulfua ($-\text{SR}_{14}$) bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.



Phương pháp (f)

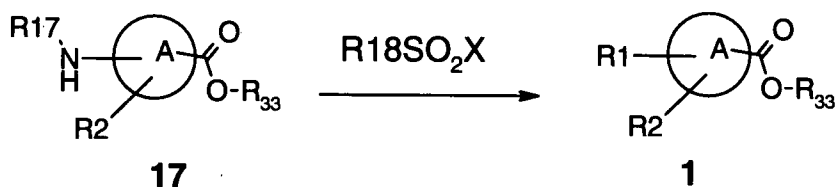
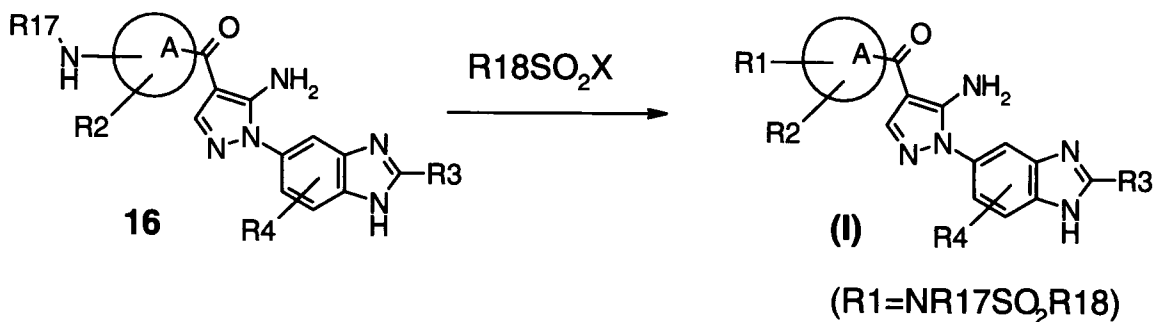
Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là sulfoxit ($-\text{SO}_2\text{R}_{15}$) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (13) có nhóm sulfua ($-\text{SR}_{15}$) với chất oxy hóa (ví dụ axit m-cloperbenzoic, oxon, hoặc hydro peroxit) trong dung môi (ví dụ diclometan, metanol, hoặc nước).



Phương pháp (g)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là sulfon ($-\text{SO}_2\text{R}_{16}$) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (14) có sulfua ($-\text{SR}_{16}$) với chất oxy hóa (ví dụ axit m-cloperbenzoic, oxon, hoặc hydro peroxit) trong dung môi (ví dụ diclometan, metanol, hoặc nước).

Este có công thức (1) trong đó R_1 là sulfon ($-\text{SO}_2\text{R}_{16}$) có thể được điều chế bằng cách xử lý sulfua có công thức (15) với chất oxy hóa (ví dụ axit m-cloperbenzoic, oxon, hoặc hydro peroxit) trong dung môi (ví dụ diclometan, metanol, hoặc nước). Este có công thức (1) trong đó với R_1 là sulfon ($-\text{SO}_2\text{R}_{16}$) có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là sulfon ($-\text{SO}_2\text{R}_{16}$) bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.



Phương pháp (h)

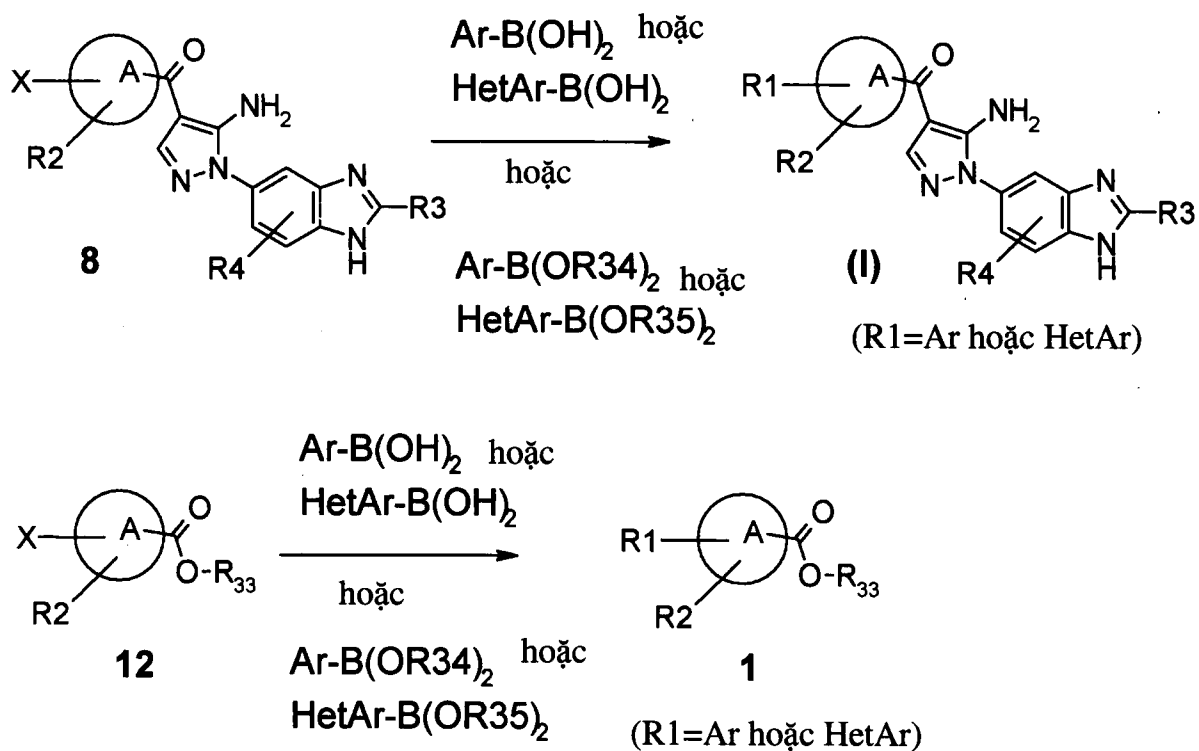
Hợp chất có công thức (I) trong đó R₁ là alkylsufonamit (-NR₁₇SO₂R₁₈) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (8) trong đó R₁ là halogen phản ứng với alkyl hoặc arylsufonamit (HNR₁₇SO₂R₁₈) với sự có mặt của kim loại như đồng. Theo cách khác, nó có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (16) có nhóm amino (-NHR₁₇) phản ứng với alkyl

hoặc arylsulfonyl halogenua.

Theo cách khác, este có công thức (1) trong đó R_1 là alkylsufonamit ($-NR_{17}SO_2R_{18}$) có thể được điều chế bằng cách cho este có công thức (12) có halogen phản ứng với alkyl hoặc arylsufonamit ($HNR_{17}SO_2R_{18}$) với sự có mặt của kim loại như đồng. Theo cách khác, nó có thể được điều chế bằng cách cho este có công thức (17) có nhóm amino ($-NHR_{17}$) phản ứng với alkyl, arylsulfonyl halogenua, hoặc chất tương tự. Este có công thức (1) trong đó R_1 là alkylsufonamit ($-NR_{17}SO_2R_{18}$) có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là alkylsufonamit ($-NR_{17}SO_2R_{18}$) bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.

Nói chung, quá trình tổng hợp từ hợp chất halogen đạt được bằng cách cho hợp chất halogen phản ứng với alkyl hoặc arylsufonamit với sự có mặt của bazơ (ví dụ xesi cacbonat hoặc kali phosphat), chất xúc tác (ví dụ paladi axetat hoặc đồng iodua), và, trong một số trường hợp, phối tử (ví dụ tri-t-butylphosphin hoặc N,N-dimetylglyxin) trong dung môi (ví dụ dioxan, toluen, hoặc dimetylformamit) có gia nhiệt.

Nói chung, quá trình tổng hợp từ hợp chất amin đạt được bằng cách cho hợp chất amin phản ứng với alkyl hoặc arylsulfonyl halogenua với sự có mặt của bazơ (ví dụ trietylamin) trong dung môi (ví dụ diclometan).

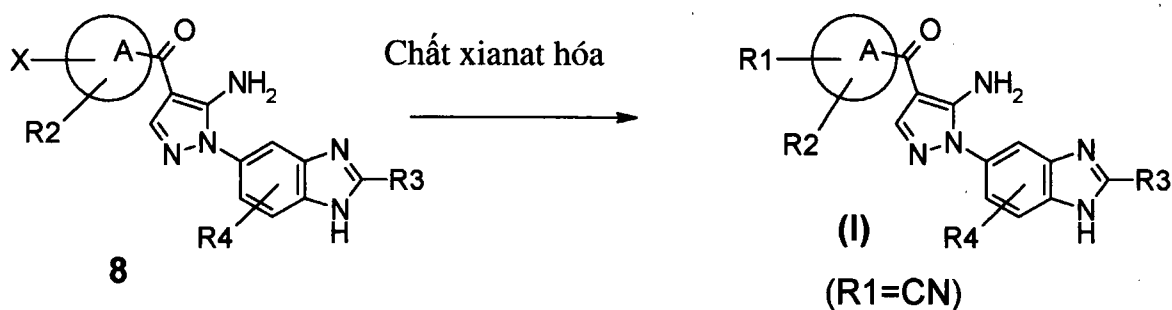


Phương pháp (i)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là aryl hoặc heteroaryl có thể được điều chế nhờ phản ứng kết hợp Suzuki giữa hợp chất có công thức (8) có halogen và axit aryl boronic, axit heteroaryl boronic, este của axit aryl boronic, hoặc este của axit heteroaryl boronic.

Theo cách khác, este có công thức (1) trong đó R_1 là aryl hoặc heteroaryl có thể được điều chế nhờ phản ứng kết hợp Suzuki giữa este có công thức (12) có halogen và axit aryl boronic, axit heteroaryl boronic, este của axit aryl boronic, hoặc este của axit heteroaryl boronic. Este có công thức (1) trong đó R_1 là aryl hoặc heteroaryl có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là aryl hoặc heteroaryl bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.

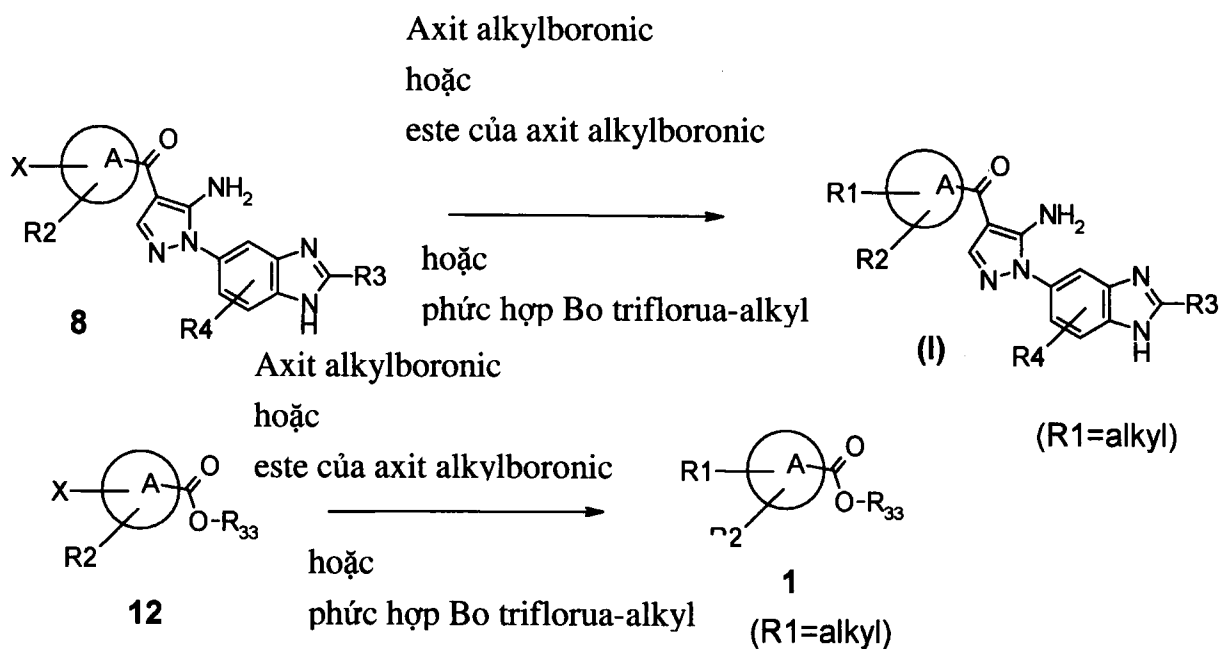
Nói chung, phản ứng kết hợp Suzuki được tiến hành bằng cách nung nóng aryl halogenua hoặc heteroaryl halogenua cùng với axit aryl boronic, axit heteroaryl boronic, este của axit aryl boronic, hoặc este của axit heteroaryl boronic với sự có mặt của bazơ (ví dụ kali phosphat hoặc xesi cacbonat) và chất xúc tác (ví dụ paladi axetat hoặc tetrakis(triphenyl)-phosphin) trong dung môi (ví dụ dioxan hoặc toluen).



Phương pháp (j)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm xiano có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (8) có halogen (X) phản ứng với xyanua như đồng xyanua.

Nói chung, quá trình xyanua hóa được tiến hành bằng cách nung nóng hợp chất halogen, hợp chất alkylsulfonyloxy, hoặc hợp chất arylsulfonyloxy cùng với chất xyanua hóa (ví dụ đồng (I) xyanua hoặc kali xyanua) trong dung môi (ví dụ dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon).

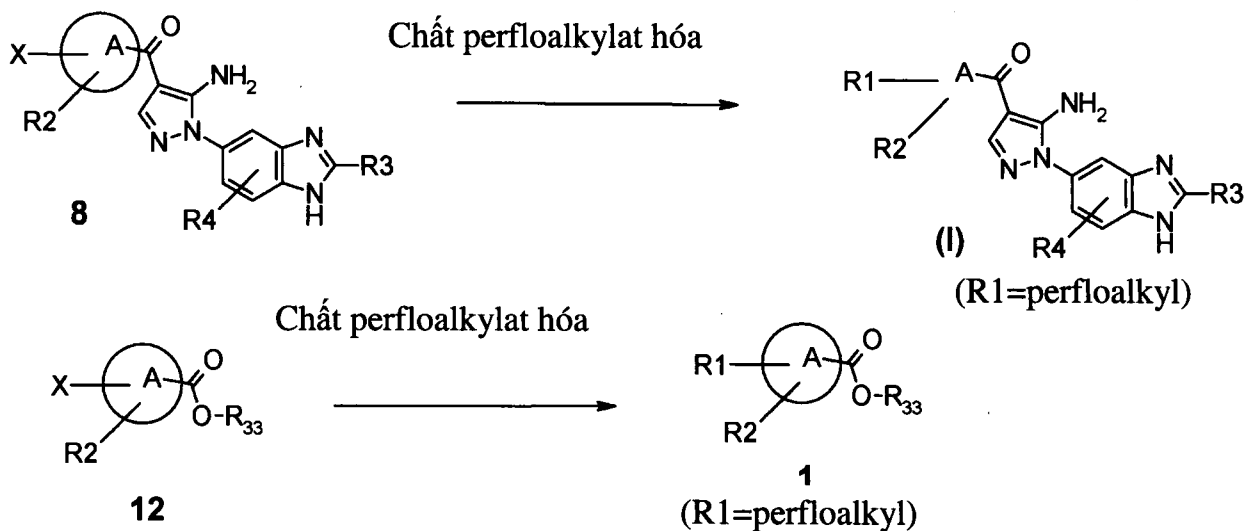


Phương pháp (k)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R₁ là nhóm alkyl có thể được điều chế nhờ phản ứng Suzuki giữa hợp chất có công thức (8) có halogen và axit alkylboronic, este của axit alkylboronic, hoặc phức chất bo triflorua-alkyl.

Este có công thức (1) trong đó R₁ là nhóm alkyl có thể được điều chế nhờ phản ứng Suzuki giữa este có công thức (12) có halogen và axit alkylboronic, este của axit alkylboronic, hoặc phức chất bo triflorua-alkyl. Este có công thức (1) trong đó R₁ là nhóm alkyl có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R₁ là nhóm alkyl bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.

Nói chung, phản ứng Suzuki được tiến hành bằng cách nung nóng hỗn hợp của hợp chất halogen, dẫn xuất bo (ví dụ axit alkylboronic, este của axit alkyl boronic, hoặc phức chất bo triflorua-alkyl), và bazơ (ví dụ kali cacbonat hoặc kali phosphat) trong dung môi (ví dụ xylen, toluen, dimetylformamit, dioxan, hoặc tetrahydrofuran) với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ paladi axetat) và, trong một số trường hợp, phối tử (ví dụ triphenylphosphin).

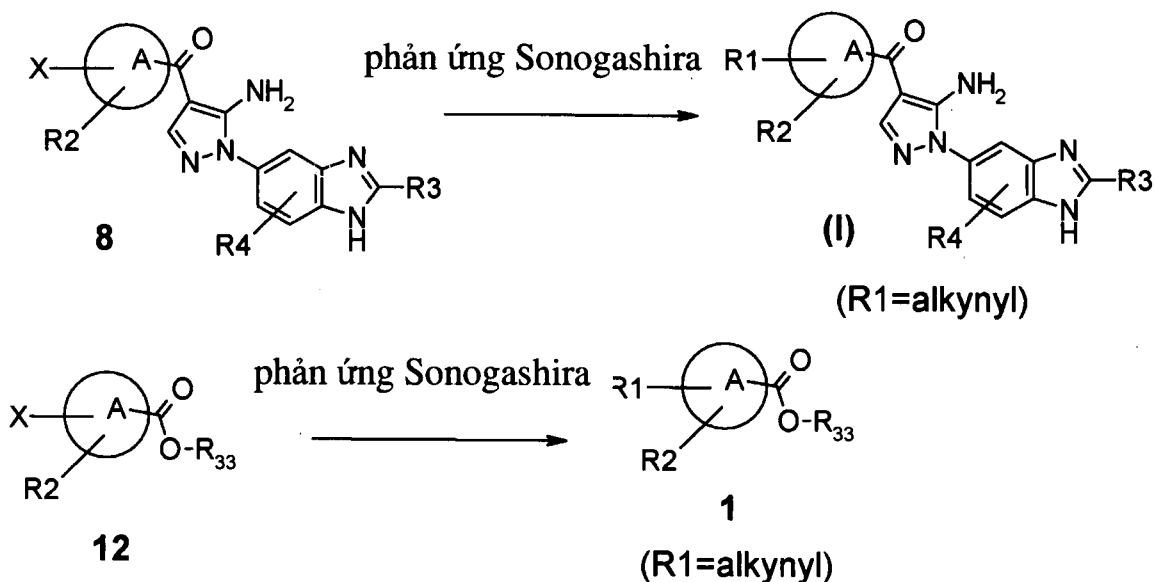


Phương pháp (I)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm perfloalkyl có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (8) có halogen phản ứng với chất perfloalkyl hóa.

Este có công thức (12) trong đó R_1 là nhóm perfloalkyl có thể được điều chế bằng cách cho este có công thức (11) có halogen phản ứng với chất perfloalkyl hóa. Este có công thức (1) trong đó R_1 là nhóm perfloalkyl có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm perfloalkyl bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.

Nói chung, quá trình perfloalkyl hóa đạt được bằng cách cho hợp chất halogen, đồng (ví dụ đồng hoặc đồng (I) iodua), chất perfloalkyl hóa (như kali perfloalkyl carboxylat, triethylsilyl perfloalkyl, hoặc perfloalkyl iodua) trong dung môi (ví dụ dimetylsulfoxit hoặc dimetylformamit) dưới tác động của nhiệt.

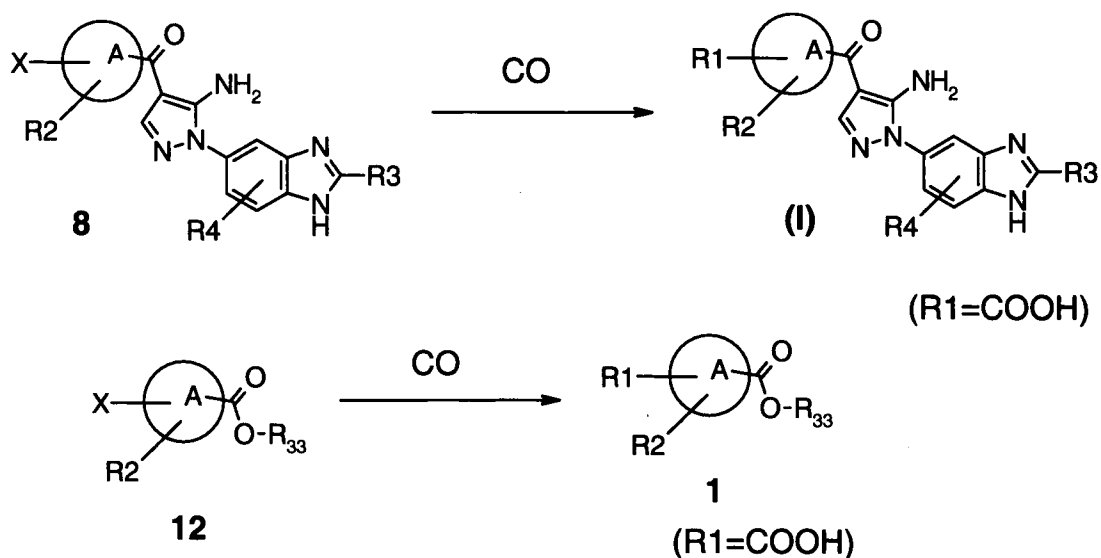


Phương pháp (m)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm alkynyl có thể được điều chế nhờ phản ứng Sonogashira của hợp chất có công thức (8) có halogen.

Este có công thức (1) trong đó R_1 là nhóm alkynyl có thể được điều chế nhờ phản ứng Sonogashira của este có công thức (12) có halogen. Este có công thức (1) trong đó R_1 là nhóm alkynyl có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm alkynyl bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.

Nói chung, phản ứng Sonogashira được tiến hành bằng cách cho aryl halogenua hoặc heteroaryl halogenua phản ứng với chất alkynyl hóa (ví dụ trimetylsilylaxetylen) với sự có mặt của bazơ (ví dụ trietylamin hoặc kali cacbonat), chất xúc tác đồng (ví dụ đồng (I) iodua), và chất xúc tác paladi (ví dụ bis(triphenylphosphin)paladi diclorua) trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran hoặc toluen) dưới tác động của nhiệt.



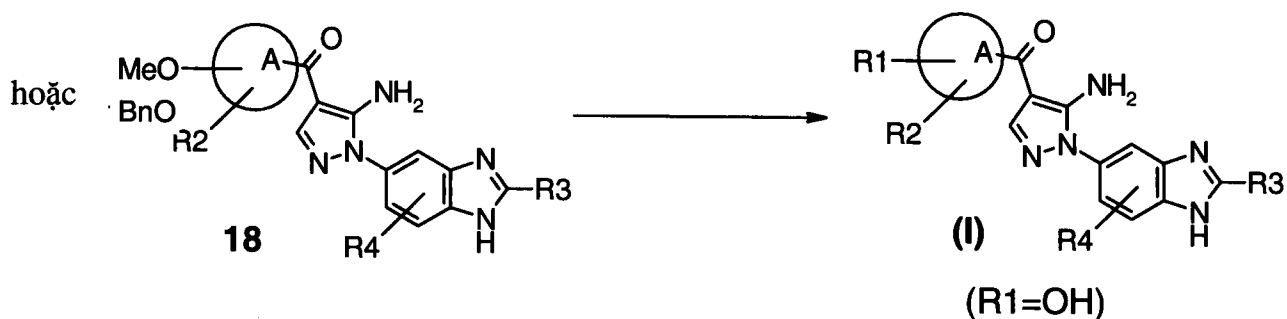
Phương pháp (n)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R₁ là nhóm carboxyl có thể được điều chế nhờ phản ứng để đưa cacbon monoxit vào hợp chất có công thức (8) có halogen.

Este có công thức (1) trong đó R₁ là nhóm carboxyl có thể được điều chế nhờ phản ứng để đưa cacbon monoxit vào este có công thức (12) có halogen. Este có công thức (1) trong đó R₁ là nhóm carboxyl có thể được bảo vệ tại nhóm carboxyl (ví dụ *tert*-butyl este) và sau đó được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R₁ là nhóm carboxyl bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.

Nói chung, việc đưa cacbon monoxit vào đạt được bằng phản ứng aryl halogenua hoặc heteroaryl halogenua với sự có mặt của bazơ (ví dụ triethylamin hoặc natri cacbonat), chất xúc tác paladi (ví dụ paladi axetat), và phối tử (ví dụ triphenylphosphin) trong dung môi (ví dụ dimetylsulfoxit hoặc nước) dưới khí cacbon monoxit. Theo cách khác, việc đưa cacbon monoxit

vào đạt được bằng cách cho aryl halogenua hoặc heteroaryl halogenua phản ứng với bazơ (ví dụ n-butyl lithi) trong dung môi (ví dụ dietyl ete hoặc tetrahydrofuran) ở nhiệt độ thấp (-80 đến 0°C), và sau đó cho cacbon monoxit phản ứng với hỗn hợp thu được.

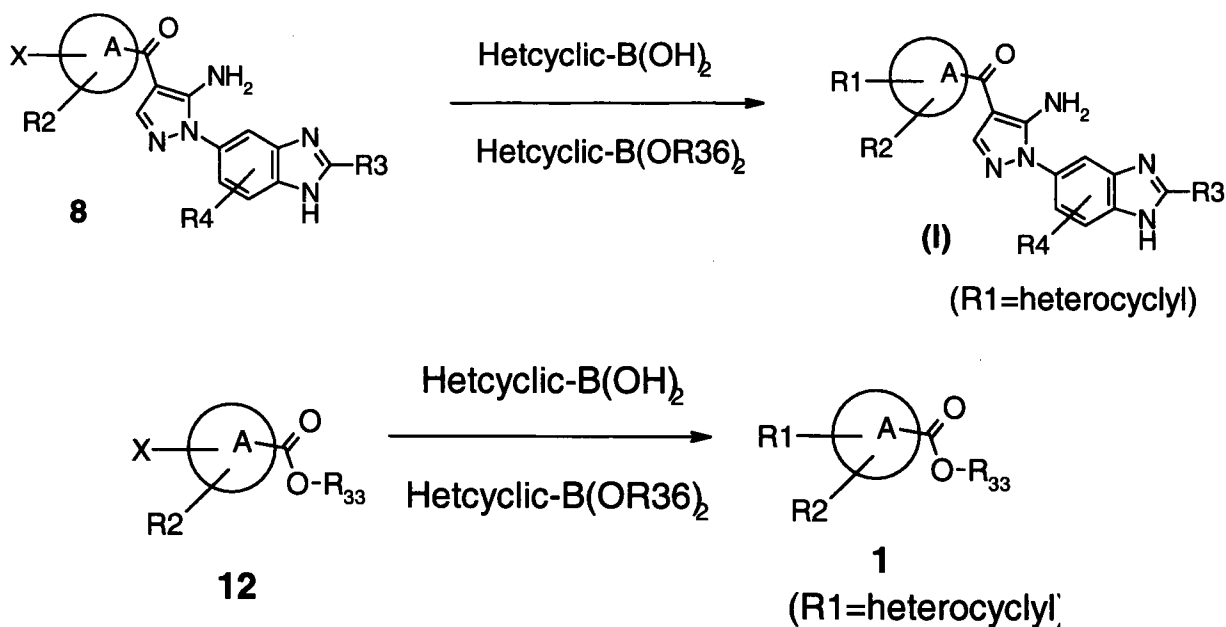


Phương pháp (o)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm hydroxyl có thể được điều chế nhờ quá trình loại nhóm alkyl của hợp chất có công thức (18) có nhóm metoxy hoặc nhóm benzyloxy.

Nói chung, quá trình loại nhóm methyl của nhóm metoxy đạt được bằng cách cho hỗn hợp của hợp chất metoxy và dung môi (ví dụ diclometan) phản ứng với axit Lewis (ví dụ bo triflorua hoặc nhôm clorua). Theo cách khác, quá trình loại nhóm methyl đạt được bằng phản ứng hợp chất metoxy phản ứng với sự có mặt của pyridin hydroclorua có gia nhiệt.

Nói chung, quá trình loại nhóm benzyl của nhóm benzyloxy đạt được nhờ phản ứng với sự có mặt của chất xúc tác (ví dụ paladi cacbon hoặc paladi hydroxit) trong dung môi (ví dụ metanol) dưới khí hydro.



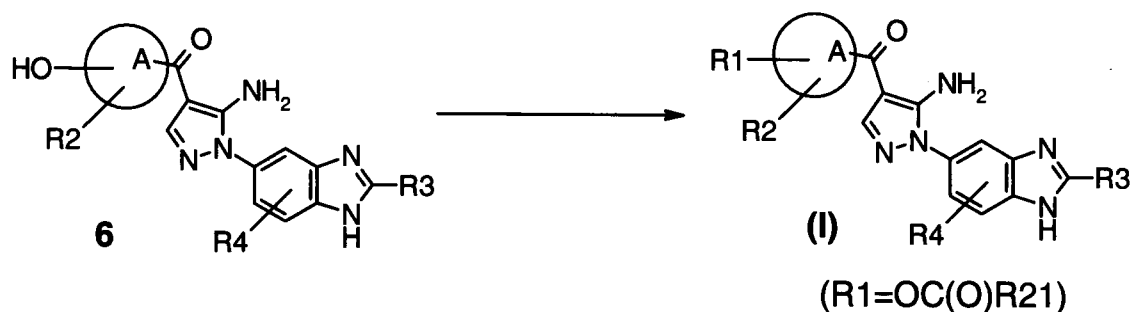
Phương pháp (p)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là heterocyclyl béo có thể được điều chế nhờ phản ứng kết hợp Suzuki của hợp chất có công thức (8) có halogen với axit heterocyclyl boronic béo hoặc este của axit heterocyclyl boronic béo.

Este có công thức (1) trong đó R_1 là heterocyclyl béo có thể được điều chế nhờ phản ứng kết hợp Suzuki của este có công thức (12) có halogen với axit heterocyclyl boronic béo hoặc este của axit heterocyclyl boronic béo. Este thu được có công thức (1) trong đó R_1 là heterocyclyl béo có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là heterocyclyl béo bằng phương pháp tương tự như trong sơ đồ A.

Nói chung, phản ứng kết hợp Suzuki của heterocyclyl béo đạt được bằng cách cho aryl halogenua hoặc heteroaryl halogenua phản ứng với axit heterocyclyl boronic béo hoặc este của axit heterocyclyl boronic béo với sự

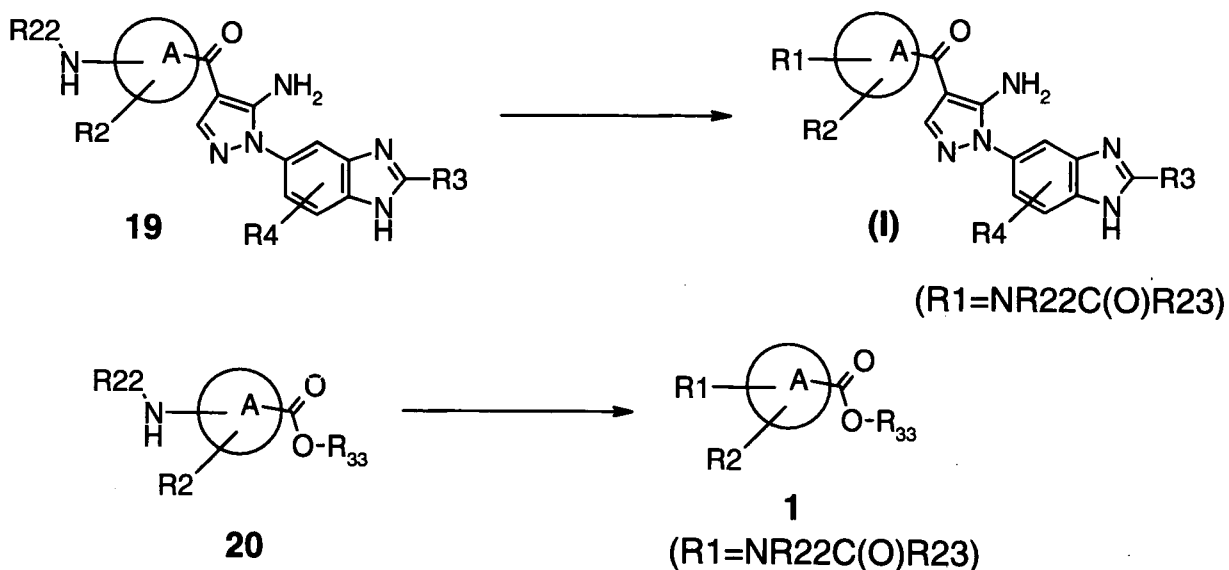
có mặt của bazơ (ví dụ kali phosphat) và chất xúc tác paladi (ví dụ tetrakis(triphenyl)phosphin) trong dung môi (ví dụ dioxan hoặc nước) dưới tác động của nhiệt.



Phương pháp (q)

Hợp chất có công thức (I) trong đó R₁ là axyloxy (-OC(O)R₂₁) có thể được điều chế nhờ quá trình axyl hóa giữa hợp chất có công thức (6) trong đó R₁ là nhóm hydroxy và axyl halogenua hoặc carboxylic anhydrua.

Nói chung, quá trình axyl hóa của nhóm hydroxyl đạt được bằng cách cho hợp chất hydroxy và axyl halogenua hoặc axit carboxylic khan với sự có mặt của bazơ (ví dụ triethylamin) trong dung môi (ví dụ diclometan hoặc pyridin).

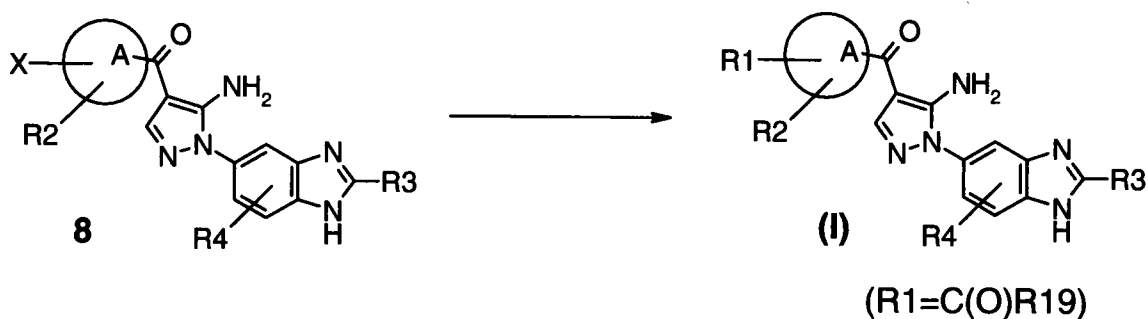


Phương pháp (r)

Hợp chất có công thức (I) có carbamit ($-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$) là R_1 có thể được điều chế bằng quá trình axyl hóa hợp chất có công thức (19) có nhóm amino ($-\text{NHR}_{22}$).

Este có công thức (1) có carbamit ($-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$) là R_1 có thể được điều chế bằng quá trình axyl hóa este có công thức (20) có nhóm amino ($-\text{NHR}_{22}$).

Nói chung, quá trình axyl hóa nhóm amino đạt được bằng cách cho hợp chất amin phản ứng với axyl halogenua hoặc carboxylic anhydrua với sự có mặt của bazơ (ví dụ trietylamin) trong dung môi (ví dụ diclometan hoặc pyridin). Theo cách khác, quá trình axyl hóa đạt được bằng cách cho hợp chất amin phản ứng với axit carboxylic với sự có mặt của bazơ (ví dụ trietylamin) và chất ngưng tụ (ví dụ dixyclohexylcarbodiimit) trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran hoặc diclometan).

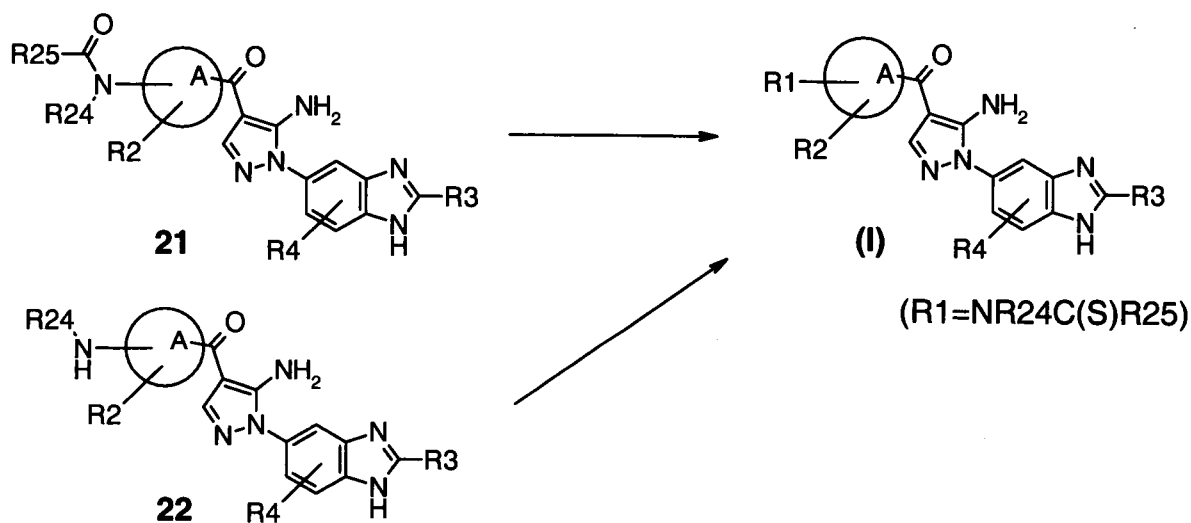


Phương pháp (s)

Hợp chất có công thức (I) có aldehyt ($\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$; $\text{R}_{19}=\text{H}$) hoặc keton ($\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$; R_{19} khác H) là R_1 có thể được điều chế bằng phản ứng để đưa nguồn cacbonyl vào hợp chất có công thức (8) có halogen.

Nói chung, trong quá trình tổng hợp aldehyt, phản ứng để đưa nguồn cacbonyl vào đạt được bằng cách nung nóng hợp chất halogen với sự có mặt của chất xúc tác (ví dụ paladi axetat hoặc tetrakis(triphenylphosphin) paladi), bazơ (ví dụ natri cacbonat hoặc trietylamin), và chất khử (ví dụ trietylsilan) trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit), trong khí cacbon monoxit trong môi trường hoặc áp suất tăng. Trong khi đó, trong quá trình tổng hợp keton, phản ứng để đưa nguồn cacbonyl vào đạt được nhờ sử dụng aldehyt, dẫn xuất enol ete, dẫn xuất hydrazon, hoặc các chất tương tự, thay cho cacbon monoxit, làm nguồn cacbonyl.

Theo cách khác, phản ứng đạt được bằng cách trao đổi halogen/kim loại của hợp chất halogen nhờ sử dụng bazơ (ví dụ *tert*-butyl lithi), tiếp theo là phản ứng với nguồn cacbonyl (ví dụ N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylalkylamit, hoặc este của axit carboxylic).



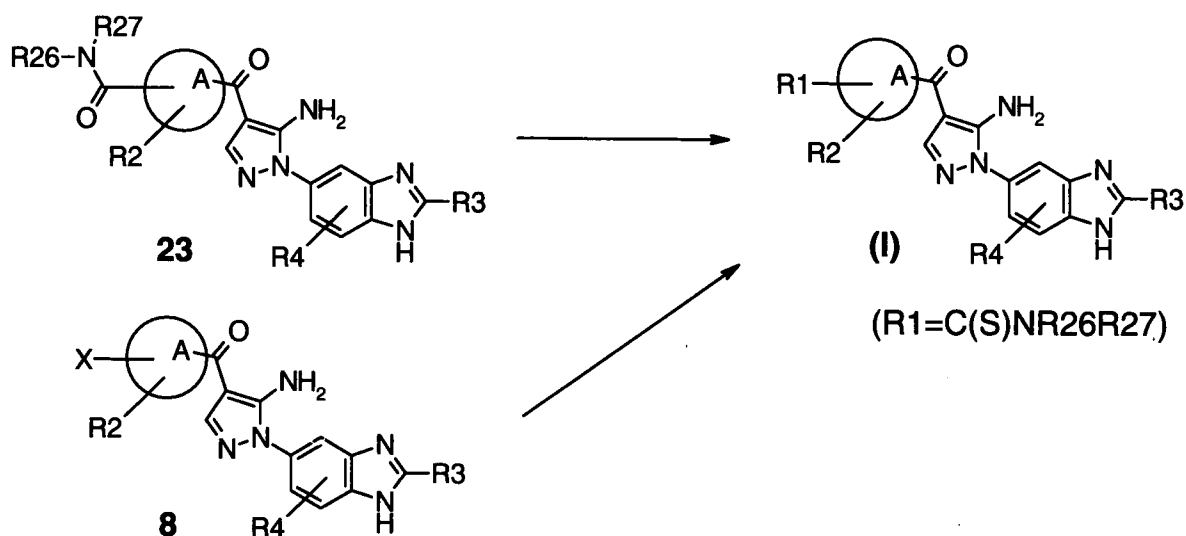
Phương pháp (t)

Hợp chất có công thức (I) có thioamit (-NR₂₄C(S)R₂₅) là R₁ có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (21) có amit

(-NR₂₄C(O)R₂₅) với chất lưu hóa (ví dụ chất phản ứng Lawesson). Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (22) có nhóm amino (NHR₂₄) và este của axit thiocarboxylic.

Nói chung, quá trình thiocacbonyl hóa đạt được bằng phản ứng có gia nhiệt của hợp chất carbamit với chất lưu hóa (ví dụ chất phản ứng Lawesson) trong dung môi (ví dụ toluen).

Phản ứng giữa hợp chất có công thức (22) có nhóm amino (NHR₂₄) và este của axit thiocarboxylic đạt được bằng phản ứng có gia nhiệt của hợp chất amin với este của axit thiocarboxylic trong dung môi (ví dụ metanol).

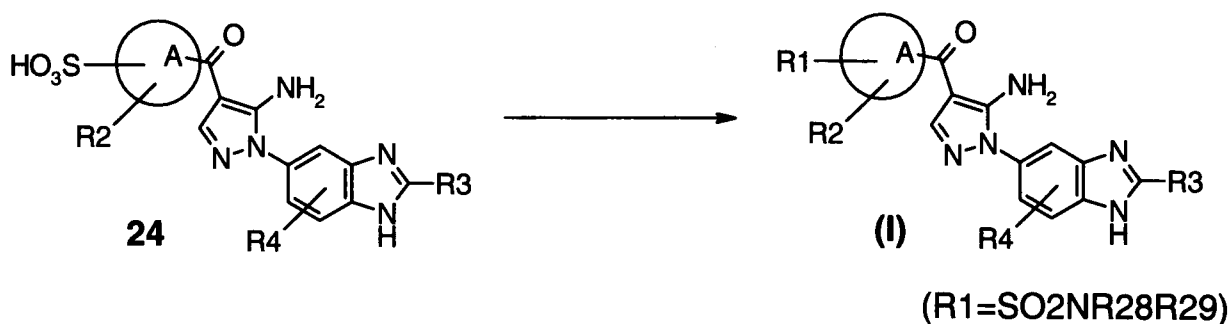


Phương pháp (u)

Hợp chất có công thức (I) có thioamit (-C(S)NR₂₆R₂₇) là R₁ có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (23) có amit (-C(O)NR₂₆R₂₇) với chất lưu hóa (ví dụ chất phản ứng Lawesson). Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa dẫn xuất thioisoxyanat và hợp chất có công thức (8) có halogen.

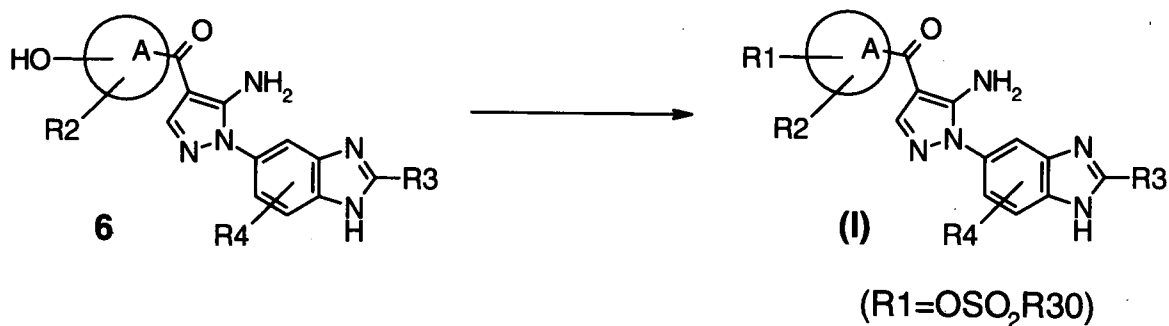
Nói chung, quá trình thiocacbonyl hóa đạt được bằng phản ứng có gia nhiệt của hợp chất carbamit với chất lưu hóa (ví dụ chất phản ứng Lawesson) trong dung môi (ví dụ toluen).

Nói chung, phản ứng với dẫn xuất thioisoxyanat được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất halogen với bazơ (ví dụ t-butyl lithi) trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran hoặc diethyl ete) ở nhiệt độ thấp (ví dụ -80 đến 0°C), và sau đó phản ứng với dẫn xuất thioisoxyanat.



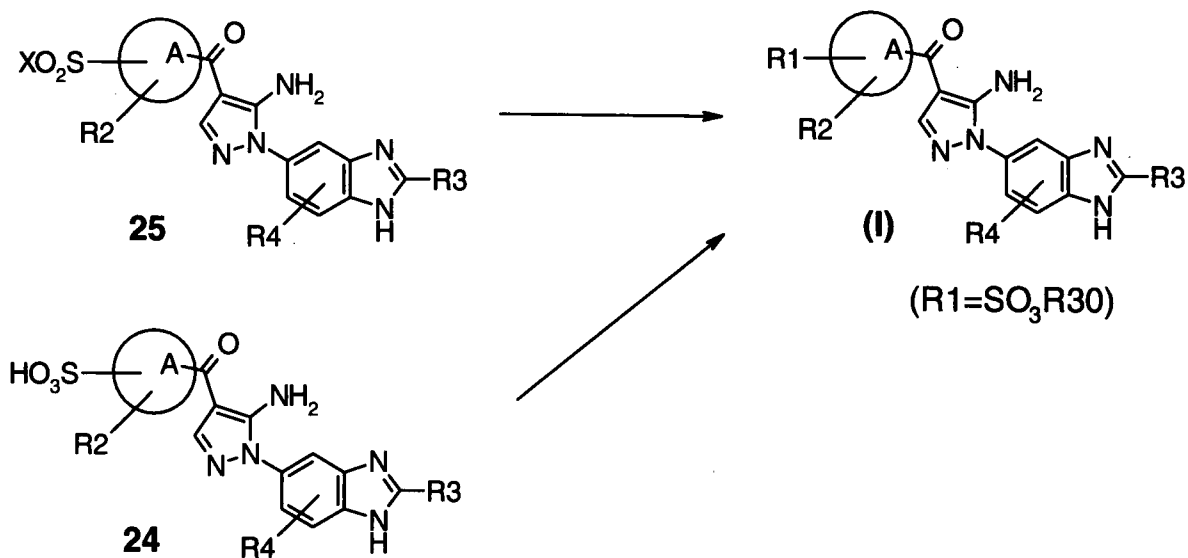
Phương pháp (v)

Hợp chất có công thức (I) có sulfonamit (-SO₂NR₂₈R₂₉) là R₁ có thể được điều chế bằng cách chuyển hóa hợp chất có công thức (24) có axit sulfonic thành sulfonyl halogenua nhờ sử dụng chất halogen hóa (ví dụ thionyl clorua hoặc phospho oxyclorua), tiếp theo là phản ứng với amin (NHR₂₈R₂₉) với sự có mặt của bazơ (ví dụ triethylamin) trong dung môi (ví dụ diclometan hoặc pyridin).



Phương pháp (w)

Hợp chất có công thức (I) có este của axit sulfonic ($-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$) là R_1 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (6) có nhóm hydroxyl phản ứng với sulfonyl halogenua ($\text{R}_{30}\text{SO}_2\text{X}$) hoặc anhydrit axit sulfonic ($(\text{R}_{30}\text{SO}_2)_2\text{O}$) với sự có mặt của bazơ (ví dụ trietylamin, pyridin, hoặc natri hydrua) trong dung môi (ví dụ diclometan hoặc dimetylformamit).

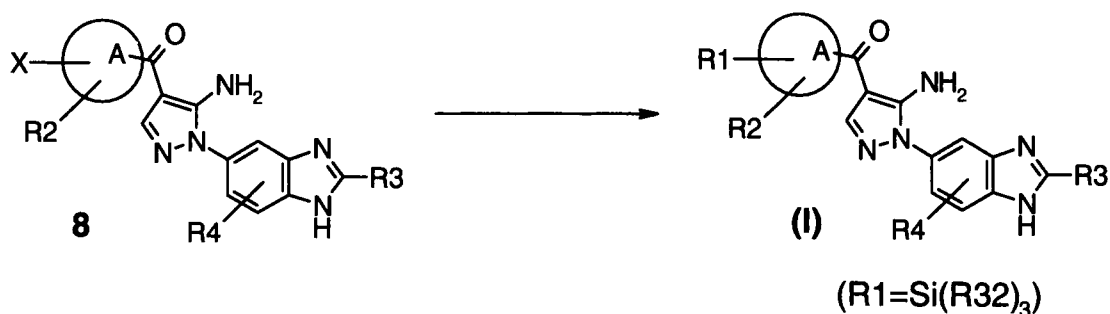


Phương pháp (x)

Hợp chất có công thức (I) có este của axit sulfonic ($-\text{SO}_3\text{R}_{31}$) là R_1 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (25) có sulfonyl halogenua là R_1 phản ứng với rượu (R_{31}OH) với sự có mặt của bazơ (ví dụ trietylamin hoặc 4-dimetylaminopyridin) trong dung môi (ví dụ diclometan hoặc dietyl ete).

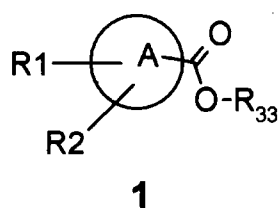
Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (24) có axit sulfonic là R_1 phản ứng với rượu (R_{31}OH) với sự có mặt của bazơ (ví dụ trietylamin, 4-dimetylaminopyridin,

hoặc natri hydrua) hoặc chất xúc tác (ví dụ coban clorua), trong dung môi (ví dụ diclometan or dietyl ete). Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (24) có axit sulfonic là R_1 phản ứng với hợp chất halogen ($R_{31}X$) trong dung môi (ví dụ axetonitril).



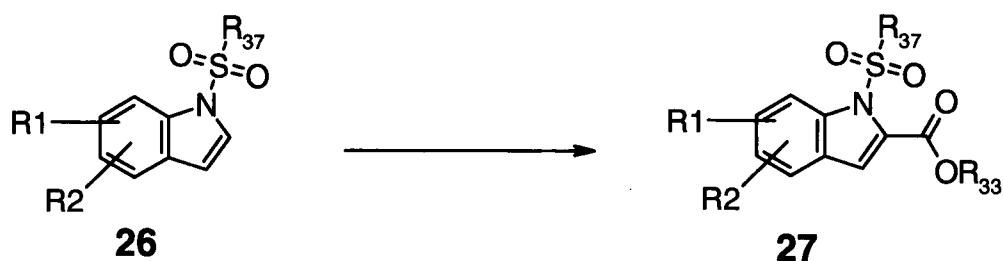
Phương pháp (y)

Hợp chất có công thức (I) có nhóm trialkylsilyl ($-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$) là R_1 có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (8) có halogen với bazơ (ví dụ n-butyl lithi) trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran) ở nhiệt độ thấp (-80 đến 0°C), tiếp theo là bằng phản ứng với trialkyl halogenua ($\text{XSi}(\text{R}_{32})_3$).



A=indol

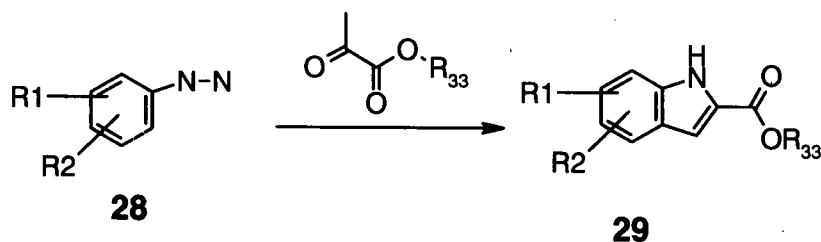
Este có công thức (1) có indol là vòng A có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ các phương pháp từ (1) đến (3) được mô tả dưới đây.



Phương pháp (1)

Indol có công thức (27) có nhóm alkoxycarbonyl (C(O)OR_{33}) có thể được điều chế bằng cách alkoxycarbonyl hóa hợp chất indol có công thức (26) mà được bảo vệ bằng nhóm alkylsulfonyl hoặc aryl sulfonyl.

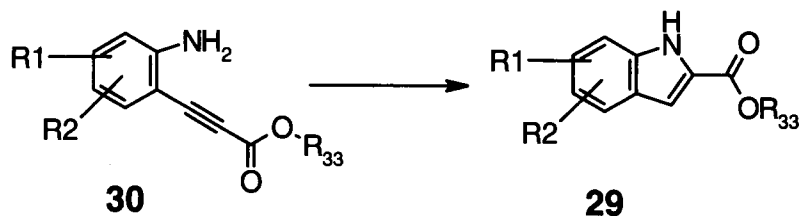
Nói chung, quá trình alkoxycarbonyl hóa đạt được bằng cách cho bazo (ví dụ lithi diisopropyl amit) phản ứng với hợp chất indol có công thức (26) mà được bảo vệ bằng nhóm alkylsulfonyl hoặc aryl sulfonyl, trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran), và sau đó cho hỗn hợp thu được phản ứng với nguồn cacbonyl (ví dụ etyl clorofomat).



Phương pháp (2)

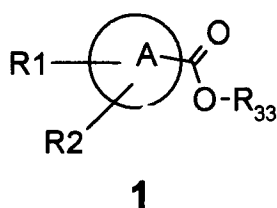
Indol có công thức (29) có nhóm alkoxycarbonyl (C(O)OR_{33}) có thể được điều chế như sau: pyruvat este được phản ứng với dẫn xuất hydrazin có công thức (28) trong dung môi (ví dụ metanol hoặc etanol) trong điều kiện axit (ví dụ trong axit clohydric hoặc axit axetic) để tạo ra dẫn xuất hydrazon; và dẫn xuất hydrazon này được phản ứng trong dung môi (ví dụ etanol,

diclometan, hoặc toluen) trong điều kiện axit (ví dụ trong axit clohydric hoặc axit metansulfonic).



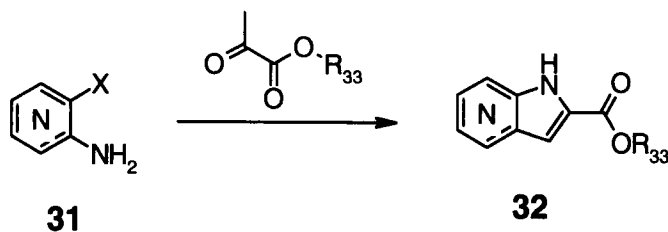
Phương pháp (3)

Indol có công thức (29) có nhóm alkoxycarbonyl ($\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$) có thể được điều chế bằng cách nung nóng dẫn xuất o-etylnyl anilin có công thức (30) với sự có mặt của chất xúc tác (ví dụ đồng axetat) trong dung môi (ví dụ dicloetan) như được mô tả trong tài liệu Hiroya, K. và các đồng tác giả (J. Org. Chem., 69, 1126, (2004)) hoặc Hiroya, K. và các đồng tác giả (Tetrahedron Letters, 43, 1277, (2002)).



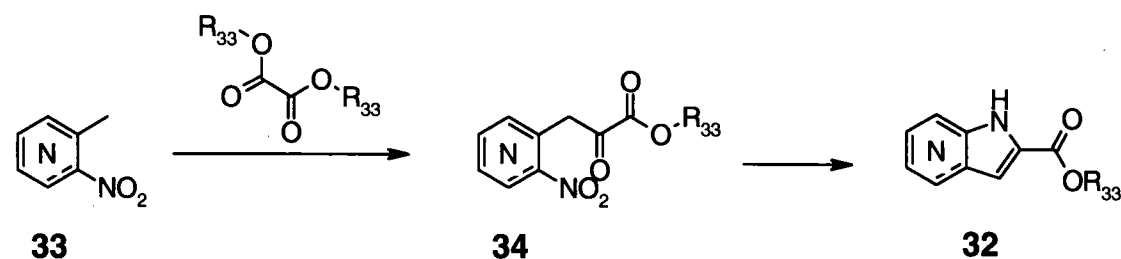
A=azaindol

Este có công thức (1) có azaindol là vòng A có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng các phương pháp từ (4) đến (7) được mô tả dưới đây.



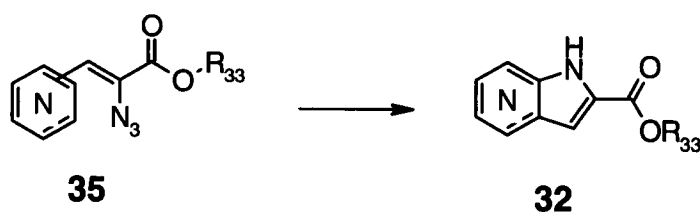
Phương pháp (4)

Azaindol có công thức (32) có nhóm alkoxycarbonyl ($C(O)OR_{33}$) có thể được điều chế như sau: pyruvat este được phản ứng với aminohalopyridin có công thức (31) trong dung môi (ví dụ pyridin) như được mô tả trong Lachance, N. và các đồng tác giả, *Synthesis*, 15, 2571, (2005); và enamin thu được được nung nóng với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ tetrakis (triphenylphosphin)paladi) và bazơ (ví dụ dicyclohexylmetylamin).



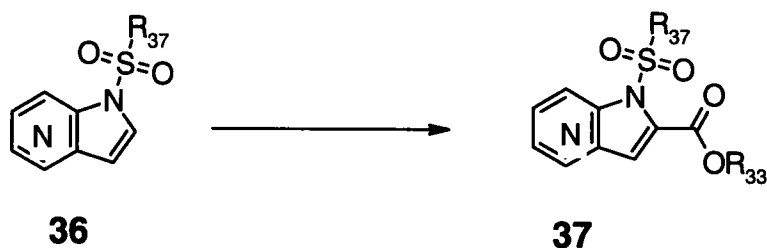
Phương pháp (5)

Azaindol có công thức (32) có nhóm alkoxycarbonyl ($C(O)OR_{33}$) có thể được điều chế như được mô tả trong tài liệu Romanelli, M. N. và các đồng tác giả, *Arkivoc*, 286, (2004) bằng cách tổng hợp hợp chất trung gian có công thức (34) bằng cách cho este của axit oxalic phản ứng với metylnitropyridin có công thức (33) với sự có mặt của bazơ (natri etoxit hoặc chất tương tự) trong dung môi (ví dụ etanol); tiếp theo là quá trình khử xúc tác dưới khí hydro.



Phương pháp (6)

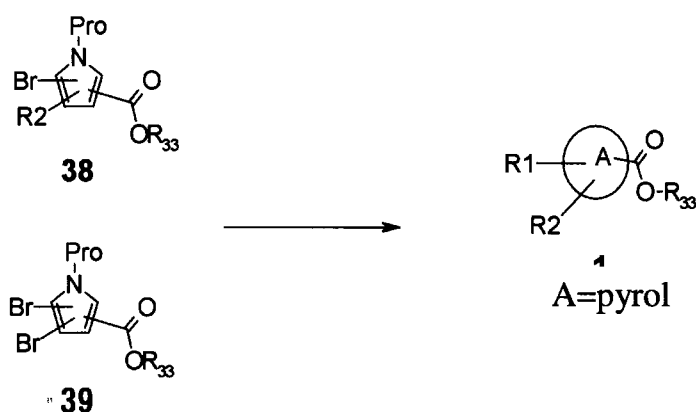
Azaindol có công thức (32) có nhóm alkoxycarbonyl ($C(O)OR_{33}$) có thể được điều chế bằng cách phân giải nhiệt este của axit 2-azido-3-pyridin acrylic có công thức (35) trong dung môi (ví dụ mesitylen) bằng cách nung nóng như được mô tả trong Roy, P. J. và các đồng tác giả, *Synthesis*, 16, 2751, (2005).



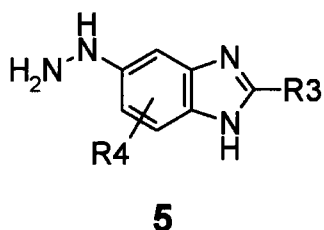
Phương pháp (7)

Azaindol có công thức (37) có nhóm alkoxycarbonyl ($C(O)OR_{33}$) có thể được điều chế bằng cách alkoxycarbonyl hóa hợp chất azaindol có công thức (36) mà được bảo vệ bằng nhóm alkylsulfonyl hoặc nhóm aryl sulfonyl.

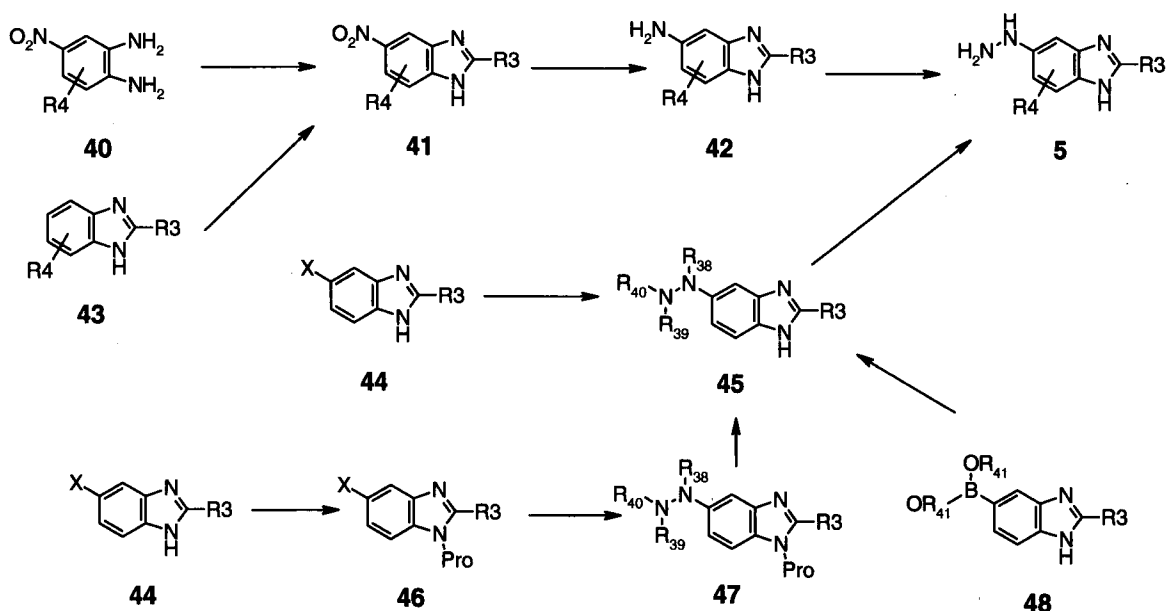
Nói chung, quá trình alkoxycarbonyl hóa azaindol tại vị trí 2 đạt được như sau: bazơ (ví dụ lithi diisopropyl amit) được phản ứng với hợp chất azaindol có công thức (36) mà được bảo vệ bằng nhóm alkylsulfonyl hoặc nhóm aryl sulfonyl, trong dung môi (ví dụ tetrahydrofuran); và sau đó hỗn hợp này được phản ứng với nguồn cacbonyl (ví dụ etyl clorofomat).



Este có công thức (1) trong đó A là vòng pyrrol, và hoặc một hoặc cả hai R_1 và R_2 là (các) nhóm aryl hoặc heteroaryl có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp Suzuki giữa monobrompyrrol có công thức (38) hoặc dibrompyrrol có công thức (39), và axit aryl boronic, axit heteroaryl boronic, este của axit aryl boronic, hoặc este của axit heteroaryl boronic.



Benzimidazolyl-5-hydrazin có công thức (5) có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng các phương pháp từ (8) đến (11) được mô tả dưới đây.



Benzimidazolyl-5-hydrazin có công thức (5) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật.

Phương pháp (8)

5-nitrobenzimidazol có công thức (41) được điều chế bằng cách cho 4-nitro-1,2-phenylendiamin có công thức (40) phản ứng với axit carboxylic ($R_3\text{COOH}$), aldehyt ($R_3\text{CHO}$), trieste của axit orthocarboxylic ($R_3\text{C}(\text{OR})_3$), hoặc axyl halogenua ($R_3\text{COX}$) trong điều kiện axit (ví dụ trong axit clohydric hoặc axit sulfuric), hoặc với sự có mặt của axit Lewis (ví dụ phức chất bo triflorua/dietyl ete hoặc diclooxoziricon (IV)), trong dung môi (ví dụ metanol hoặc xylen).

Dẫn xuất anilin có công thức (42) được điều chế bằng cách khử xúc tác hợp chất đã điều chế có công thức (41) dưới khí hydro với sự có mặt của chất xúc tác (ví dụ paladi cacbon hoặc paladi hydroxit) trong dung môi (ví dụ metanol hoặc etanol).

5-benzimidazolyl-5-hydrazin có công thức (5) được điều chế bằng quá trình diazo hóa tiếp theo trong điều kiện axit (ví dụ trong axit clohydric) và quá trình khử nhờ sử dụng thiếc (II) clorua hoặc chất tương tự (ví dụ thiếc (II) clorua). Trong khi đó, 5-nitrobenzimidazol có công thức (41) cũng có thể được điều chế bằng cách nitro hóa benzimidazol có công thức (43).

Các nhóm chức có thể được cải biến, ví dụ bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu “Smith and March, March’s Advanced Organic Chemistry (Fifth ed., John Wiley & Sons, 2001)” hoặc “Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc., 1989)”. Các hợp chất sử dụng làm chất để điều chế có thể là các chất có bán trên thị trường, hoặc nếu cần, có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường.

(Phương pháp 9)

Theo cách khác, hợp chất có công thức (46) được điều chế bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào gốc benzimidazol của 5-halobenzimidazol có công thức (44) trong hệ phản ứng. Tốt hơn nếu nhóm bảo vệ được sử dụng là nhóm mà có thể được loại bỏ một cách dễ dàng và có chọn lọc để khử bảo vệ ở các bước tiếp theo. Các phương pháp chọn lựa các nhóm bảo vệ và khử bảo vệ được mô tả, ví dụ trong tài liệu Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (third ed., John Wiley & Sons, 1999). Các phương pháp được sử dụng một cách thích hợp tùy thuộc vào điều kiện phản ứng. Ví dụ nhóm dimetoxymetyl, nhóm trimetylsilyl, nhóm p-metoxymetyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm formyl, nhóm benzensulfonyl hoặc nhóm tương tự

có thể được đưa vào làm nhóm bảo vệ trong các điều kiện axit hoặc bazơ. Nếu nhóm bảo vệ được đưa vào thì tốt hơn là các axit được sử dụng nằm trong khoảng từ 1% đến 1 đương lượng. Các axit bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric; axit sulfuric hoặc các axit sulfonic như axit toluensulfonic; các axit carboxylic như axit axetic, axit propionic, và axit benzoic; các muối của các axit mạnh như pyridini toluensulfonat; và các chất tạo ra axit clohydric trong hệ phản ứng, như trimetylsilyl clorua. Ngoài các axit Brønsted nêu trên, thì các axit Lewis như các halogenua kim loại kể cả kẽm clorua, magie clorua, và lithi clorua cũng được sử dụng có hiệu quả trong phản ứng để đưa các nhóm bảo vệ vào. Khi nhóm bảo vệ được đưa vào thì tốt hơn là các bazơ được sử dụng với một đương lượng hoặc nhiều hơn; hoặc trong một số trường hợp, với một lượng vượt quá như khoảng ba đương lượng. Tốt hơn là các bazơ được sử dụng bao gồm các hydrua kim loại như natri hydrua và kali hydrua; các cacbonat kim loại như kali cacbonat và xesi cacbonat; và các alcolat kim loại như kali t-butoxit và natri t-butoxit.

Sau đó, bazơ được thêm vào cho phản ứng trao đổi halogen/kim loại để tạo ra hợp chất trung gian trong đó nhóm halogen có công thức (46) được thay thế bằng kim loại. Tốt hơn là alkyl lithi hoặc alkyl magie halogenua được sử dụng làm bazơ. Các bazơ được ưu tiên hơn nữa bao gồm các alkyl magie halogenua bậc thấp như isopropyl magie clorua, isopropyl magie bromua, *sec*-butyl magie clorua, và xyclohexyl magie clorua. Tốt hơn là các dung môi đảm bảo độ ổn định của các chất phản ứng kim loại trong hệ phản ứng được sử dụng trong phản ứng trao đổi halogen/kim loại. Các dung môi

bao gồm, ví dụ các dung môi ete như diethyl ete, dimetoxi etan, và tetrahydrofuran. Nhiệt độ phản ứng mà đảm bảo độ ổn định của các chất phản ứng kim loại trong hệ phản ứng được ưu tiên. Xét đến các phản ứng trao đổi halogen/kim loại đã biết được mô tả trong các tài liệu thì nhiệt độ ưu tiên nằm trong khoảng từ -80°C tới nhiệt độ trong phòng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -78°C đến 15°C . Các bazơ được sử dụng ở đây dưới các dạng dung dịch có bán trên thị trường, hoặc được điều chế nhờ sử dụng các alkyl halogenua và lithi kim loại hoặc magie kim loại. Hợp chất trung gian thu được từ việc thay thế nhóm halogen có công thức (46) bằng kim loại được xử lý bằng dẫn xuất axit azodicarboxylic (ví dụ di-*tert*-butyl este của axit azodicarboxylic hoặc diethyl este của axit azodicarboxylic) để thu được hợp chất có công thức (47). Sau đó, nhóm bảo vệ benzimidazol được loại bỏ để khử bảo vệ nhằm tạo ra hydrazin bảo vệ có công thức (45). Hydrazin bảo vệ có công thức (45) có thể được tinh chế và tách từ dung dịch phản ứng thành dạng tự do hoặc muối với axit thích hợp. Các axit thích hợp không chỉ bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, và axit sulfuric mà còn bao gồm các axit bất kỳ nào có tác động đến quá trình kết tinh và tinh chế. Các axit bao gồm, ví dụ các axit sulfonic như axit metansulfonic và axit toluensulfonic, và các axit carboxylic như axit axetic, axit benzoic, axit malic, axit maleic, và axit fumaric. Cuối cùng, nhóm bảo vệ hydrazin được loại bỏ để khử bảo vệ nhằm tạo ra benzimidazolyl hydrazin có công thức (5). Quá trình khử bảo vệ có thể được tiến hành trong các điều kiện axit hoặc bazơ đã biết được mô tả trong các tài liệu. Các axit sử dụng trong quá trình khử bảo

vệ không chỉ bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, và axit sulfuric mà còn bao gồm các axit mạnh kể cả các axit carboxylic như axit trifloaxetic và axit pentafloropropionic, và các axit sulfonic như axit metansulfonic và axit toluensulfonic. Nếu cần, dung dịch phản ứng có thể được pha loãng trong dung môi thích hợp, và quá trình khử bảo vệ có thể được tiến hành. Tốt hơn là các dung môi được sử dụng ở đây bao gồm các dung môi amit như DMF, DMA, và NMP. Benzoimidazolyl hydrazin có công thức (5) quan tâm có thể được tạo ra bằng cách xử lý trong dung môi như vậy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá đến điểm sôi của dung môi. Trong khi đó các bazơ thích hợp sử dụng trong quá trình khử bảo vệ bao gồm các hydroxit alkyl kim loại như natri hydroxit và kali hydroxit, các cacbonat alkyl kim loại như natri cacbonat và kali cacbonat. Benzoimidazolyl hydrazin có công thức (5) quan tâm có thể được tạo ra bằng cách xử lý với sự có mặt của bazơ này trong rượu như metanol hoặc etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá đến điểm sôi của dung môi.

(Phương pháp 10)

Theo cách khác, gốc benzimidazol của 5-halobenzimidazol có công thức (44) được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ nêu trên trong hệ phản ứng để tạo ra hợp chất có công thức (46). Sau đó hợp chất này được nung nóng với sự có mặt của dẫn xuất hydrazin (ví dụ di-*tert*-butyloxycarbonyl hydrazin), bazơ (ví dụ xesi cacbonat hoặc kali cacbonat), chất xúc tác kim loại chuyển hóa (ví dụ paladi axetat, đồng iodua, hoặc đồng bromua), phối tử (ví dụ

triphenylphosphin, N,N-dimetyl glyxin, hoặc N,N'-dimetyl etylen diamin), trong dung môi (ví dụ N,N-dimetylaxetamit). Vì vậy, thu được hợp chất có công thức (47). Sau đó, nhóm bảo vệ benzimidazol được loại bỏ cho quá trình khử bảo vệ để tạo ra hydrazin bảo vệ có công thức (45). Cuối cùng, nhóm bảo vệ hydrazin được loại bỏ cho quá trình khử bảo vệ bằng phương pháp như được mô tả ở trên để tạo ra benzimidazolyl hydrazin có công thức (5).

Phương pháp (11)

Theo cách khác, dẫn xuất axit boronic có công thức (48) và dẫn xuất hydrazin (ví dụ di-*tert*-butyloxycarbonyl hydrazin hoặc di-*tert*-butyl este của axit azodicarboxylic) được khuấy với sự có mặt của bazơ (ví dụ tetrametyl etylen diamin), chất xúc tác đồng (ví dụ đồng iodua, đồng florua, hoặc đồng axetat) trong dung môi (ví dụ metanol, tetrahydrofuran, hoặc 1,2-dimetoxyetan) dưới khí nitơ hoặc trong không khí, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi. Vì vậy, thu được hydrazin bảo vệ có công thức (45). Cuối cùng, nhóm bảo vệ hydrazin được loại bỏ cho quá trình khử bảo vệ bằng phương pháp như được mô tả ở trên để tạo ra benzimidazolyl hydrazin có công thức (5).

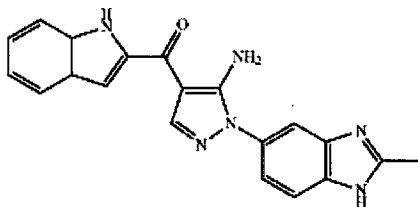
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây bằng cách viện dẫn với các Ví dụ và các ví dụ thử nghiệm, nhưng nó không được hiểu là bị giới hạn bởi chúng. Tất cả các chất ban đầu và các chất phản ứng thu được từ các nhà

cung cấp trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết. Thông thường, thu được phổ $^1\text{H-NMR}$ bằng phép đo, có hoặc không có Me_4Si làm mẫu bên trong, nhờ sử dụng EX270 (JEOL), Mercury300 (Varian), ECP-400 (JEOL), hoặc 400-MR (Varian) (s = vạch đơn; d = vạch đôi; t = vạch ba; brs = mức đơn rộng; m= mức bội). Các phép đo phổ khối được tiến hành nhờ sử dụng máy phân tích khối phổ LCQ Classic (Thermo Electron), ZQ2000 (Waters), hoặc ZMD4000 (Waters). Các sóng cực ngắn được phát sinh nhờ InitiatorTM (Biotage).

Ví dụ 1:

Tổng hợp [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon]



Dung dịch nước (1,67 ml) gồm natri hydroxit 4 M được thêm vào dung dịch etanol (17 ml) gồm [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-yl) metanon (87 mg). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl) metanon (40 mg, 63%).

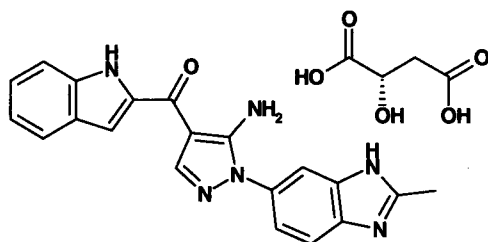
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12,47 (1H, s), 11,70 (1H, s), 8,32 (1H, s),

7,70 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,66-7,55 (2H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,31-7,23 (2H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 7,01 (2H, brs), 2,53 (3H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 357 $[(M+H)^+]$

Ví dụ 1A

Tổng hợp [5-amino-1-(2-metyl-3H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon L-malat



Các lượng xác định trước của axit L-malic (68 g, 0,507 mol) và [5-amino-1-(2-metyl-3H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon hydrat (190 g, 0,507 mol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (0,418 l, 2,2 thể tích/khối lượng) và axeton (0,418 l, 2,2 thể tích/khối lượng). Sau đó, dung dịch thu được được lọc nhờ sử dụng Kiriya rohto (màng lọc giấy No. 4), và cho vào bình phản ứng có thể tháo rời dung tích 10 l có vỏ bọc. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt ở 50°C để hòa tan.

Một lượng xác định trước của axit L-malic (544,4 g, 4,06 mol) được hòa tan trong axeton (1,25 l, 6,6 thể tích/khối lượng) và axit axetic (0,418 l, 2,2 thể tích/khối lượng). Sau đó, dung dịch thu được được lọc nhờ sử dụng Kiriya rohto (màng lọc giấy No. 4), và đưa vào bình phản ứng có thể tháo rời dung tích 10 l có vỏ bọc trong khi giữ nhiệt độ bên trong ở 45°C cao hơn. Mầm tinh thể (0,95 g, 0,5%) được tạo huyền phù trong axeton (7,5 ml), và sau đó hỗn hợp thu được được đưa vào bình phản ứng có thể tháo rời dung

tích 10 l có vỏ bọc.

Sau bảy giờ, huyền phù được làm nguội đến 25°C. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc nhờ sử dụng Kiriya rohto, và rửa hai lần bằng axeton (0,85 l, 5 thể tích/khối lượng). Bột ướt thu được được đưa vào bình phản ứng có thể tháo rời dung tích 10 l có vỏ bọc.

Axeton (2,85 l, 15 thể tích/khối lượng) được thêm vào bình phản ứng, và huyền phù được khuấy trong ba giờ ở 50°C. Các tinh thể thu được được thu gom bằng cách lọc nhờ sử dụng Kiriya rohto, và rửa hai lần bằng axeton (0,85 l, 5 thể tích/khối lượng).

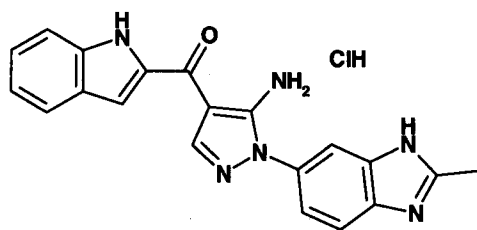
Bột ướt thu được được làm khô trong ba giờ dưới áp suất giảm ở nhiệt độ bên ngoài là 40°C để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-3H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon L-malat (556,9 g, 73%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11,69 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,25-7,00 (10H, m), 4,25-4,22 (1H, m), 3,33 (2H, brs), 2,69-2,32 (9H, m)

FAB kiểu dương m/z 157,1, 232,1, 289,2, 357,2 [(M+H)⁺]

Ví dụ 1B

Tổng hợp [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon hydroclorua



[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-ind

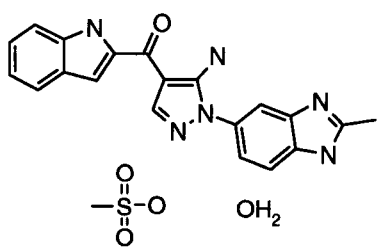
ol-2-yl)-metanon (194 mg) được hòa tan trong dimetylformamit (1,94 ml). Dung dịch nước gồm axit clohydric 2 M (300 μ l) được chia thành năm phần và thêm nhỏ giọt một cách riêng rẽ vào đó ở 25°C. 2-propanol (4 ml) được chia thành ba phần và thêm riêng rẽ vào dung dịch phản ứng trong các khoảng 5 phút. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, và rửa bằng 2-propanol (1 ml). Sau đó, bột được làm khô dưới áp suất giảm ở 40°C. Quá trình này tạo ra bột trắng sữa (188 mg, 88%).

11,72 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71 (1H, t, J = 2,1Hz), 7,68 (1H, t, J = 2,1Hz), 7,51 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23 (3H, s), 7,09 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,82 (3H, s).

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 357 [(M+H)⁺]

Ví dụ 1C

Tổng hợp [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon 1-metansulfonat monohydrat



Dung dịch nước (64,9 ml) gồm axit metansulfonic 2 M được thêm vào dung dịch dimetylformamit (420 ml) gồm [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon (42 g). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 20 phút. Sau đó, metyl-t-butyl ete (105 ml) được thêm vào dung dịch phản ứng. 3,0 mg gồm mầm tinh thể được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi xác nhận sự kết tủa tinh thể, metyl-t-butyl ete (105 ml) được chia thành bốn phần và thêm riêng rẽ vào dung dịch phản ứng trong các khoảng 15 phút. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Các tinh thể thu được được thu gom bằng cách lọc nhờ sử dụng Kiriya rohto. Chất rắn đã thu gom bằng cách lọc được rửa ba lần bằng metyl-t-butyl ete (210 ml), và làm khô để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon-1-metansulfonat monohydrat (42,68 g, 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 11,70 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,99 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,74-7,68 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 7,29-7,18 (3H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 2,84 (3H, s), 2,37 (3H, s) □

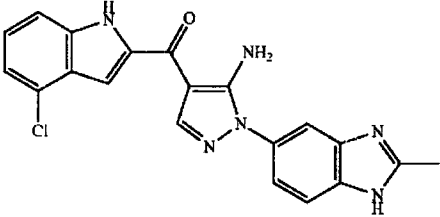
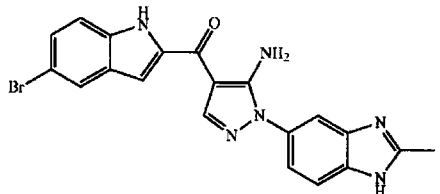
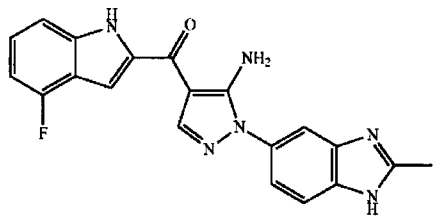
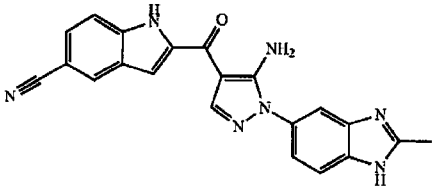
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 357 $[(M+H)^+]$

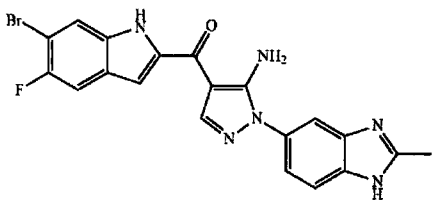
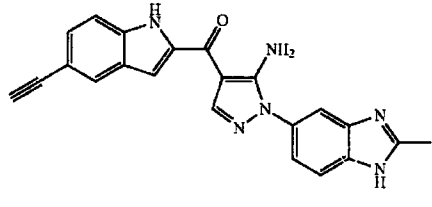
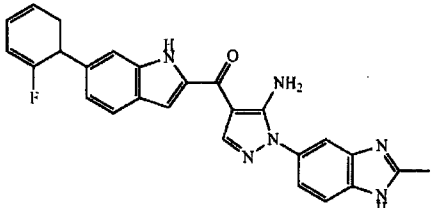
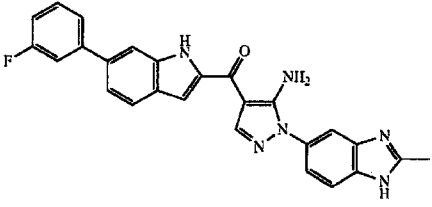
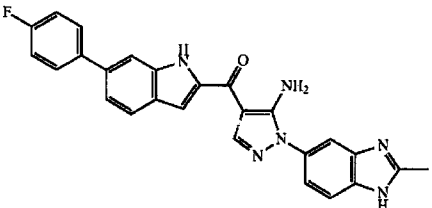
Các hợp chất theo các Ví dụ từ 2 đến 35 liệt kê trong Bảng 1 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 1.

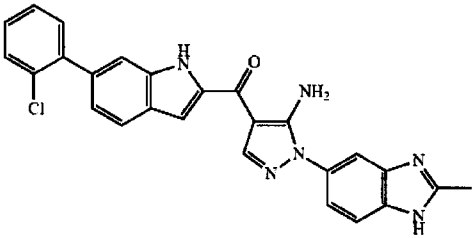
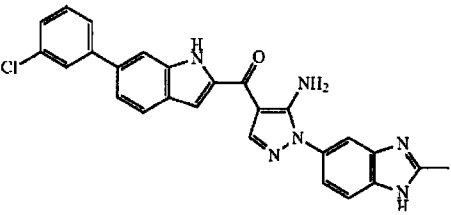
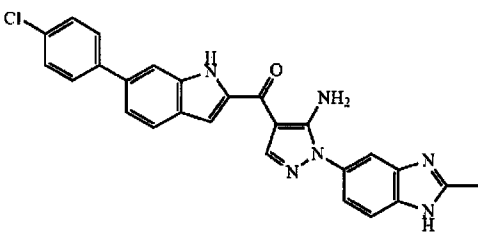
Bảng 1

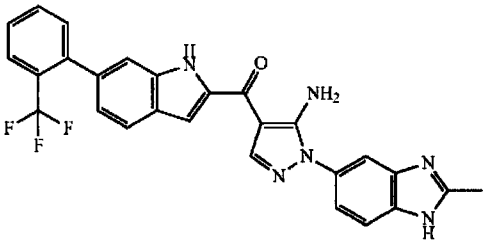
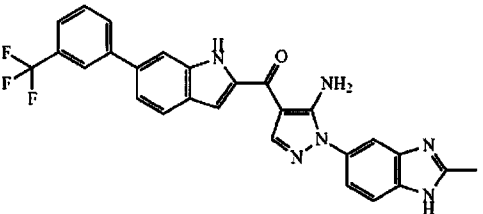
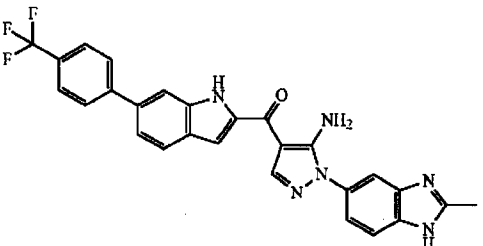
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z	¹ H-NMR
2		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyrrolidin-1-yl-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon	440	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,46 (1,0H, d, J=3,9 Hz), 11,62 (1,0H, s), 8,30 (1,0H, d, J=4,9 Hz), 7,61 (3,0H, m), 7,41 (2,0H, m), 7,29 (1,0 H, t, J=7,3 Hz), 7,10-6,90 (3,0H, m), 3,66 (2,0H, s), 2,54 (3H, s), 2,48-2,42 (2,0H, m), 1,71 (4,0H, m).
3		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)metyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	470	¹ H-NMR (CD3OD) δ: 8,27 (1,0H, s), 7,70-7,60 (3,0H, m), 7,44 (1,0H, s), 7,40-7,30 (2,0H, m), 7,11 (1,0H, dd, J=8,1, 1,2 Hz), 3,64 (3,0H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 2,61 (3,0H, s), 2,30-2,20 (2,0H, m), 1,90-1,80 (2,0H, m), 1,65-1,50 (2,0H, m).
4		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-metanon	358	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 9,02-8,98 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,25 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,70-7,65 (2H, m), 7,59-7,56 (1H, m), 7,51 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 2,62 (3H, s).

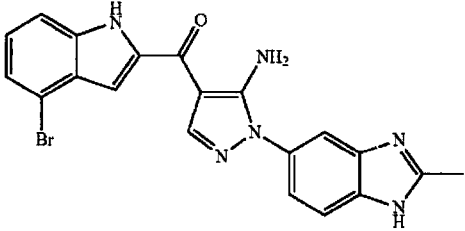
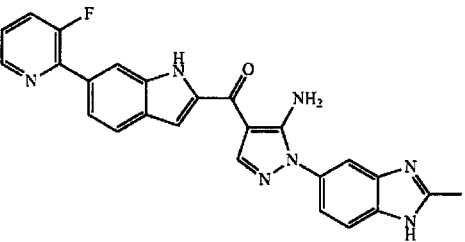
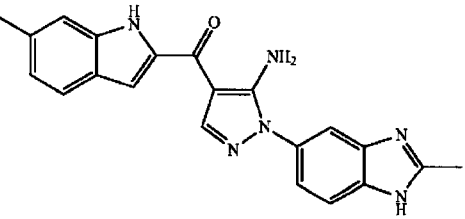
5		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-y l)-metanon	455	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,27 (1,0H, s), 7,74-7,68 (3,0H, m), 7,48-7,20 (2,0H, m), 7,36 (1,0H, d, J=1,0 Hz), 7,13 (1,0H, m), 3,74 (2,0H, m), 3,25-3,20 (4,0H, m), 2,77-2,70 (4,0H, m), 2,66 (3,0H, s).
6		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1H-indol-2-yl]metanon	486	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1,0H, br s), 11,50 (1,0H, brs), 8,27 (1,0H, s), 7,60-7,55 (3,0H, m), 7,40 (1,0H, br s), 7,32-7,28 (1,0H, m), 6,93 (3,0H, brs), 6,75 (1,0H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 4,11 (2,0H, t, J=5,9 Hz), 3,60 (4,0H, t, J=4,6 Hz), 3,34-3,28 (4,0H, m), 2,73 (2,0H, t, J=5,9 Hz), 2,53 (3,0H, s).
7		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(tetrahyd ro-pyran-4-yloxy)-1H-in dol-2-yl]-metanon	457	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1,0H, br s), 11,44 (1,0H, br s), 8,27 (1,0H, s), 7,61-7,57 (3,0H, m), 7,39 (1,0H, br s), 7,29 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 8,98-6,95 (3,0H, m), 6,79 (1,0H, d, J=8,8 Hz), 4,59-4,53 (1,0H, m), 3,90-3,85 (2,0H, m), 3,53-3,43 (2,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 2,02-1,99 (2,0H, m), 1,68-1,59 (2,0H, m).

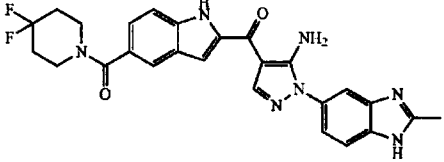
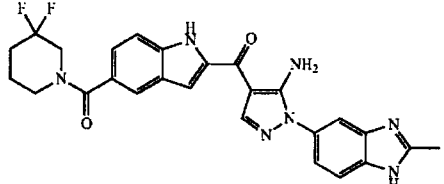
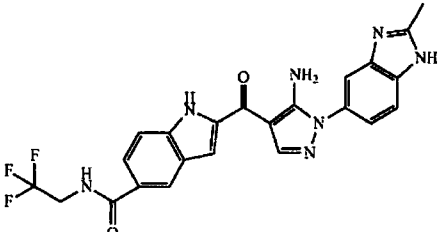
8		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-clo-1H-indol-2-yl)-metanon	391, 393	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,49 (1H, s), 12,10 (1H, s), 8,32 (1H d, J=3,6 Hz), 7,66 (1H, dd, J=4,9-3,3 Hz), 7,58 (1H, t, J=4,0 Hz), 7,47 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,32-7,31 (3H, m), 7,26 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,19 (1H, s), 7,16 (1H, s), 2,54 (3H, s).
9		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-1H-indol-2-yl)-metanon	435, 437	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,48 (1H, s), 11,93 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 7,47-7,44 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 1,9 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,6, 1,9 Hz), 7,04 (2H, s), 2,54 (3H, s).
10		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon	483	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,23 (1,0H, s), 8,22 (1,0H, s), 7,64-7,57 (2,0H, m), 7,54-7,48 (2,0H, m), 7,29 (1,0H, dd, J=8,3, 1,9 Hz), 7,10-6,95 (3,0H, m), 3,16 (2H, s). 2,53 (3H, s)
11		2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-cacbonitril	382	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1,0H, s), 12,26 (1,0H, s), 8,30-8,23 (2,0H, m), 7,60 (5,0H m), 7,28 (1,0H, d, J=8,4 Hz), 7,05 (2,0H,m), 2,52(3,0H,s).

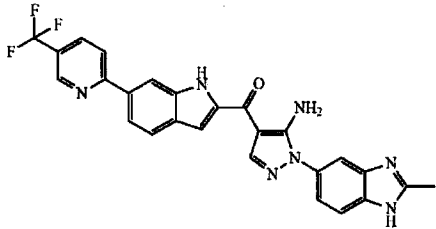
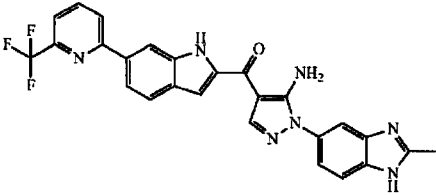
12		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-brom-5-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanon	453, 455	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,16 (1,0H, s), 8,28 (1,0H, s), 7,73 (1,0H, m), 7,63-7,60 (3H, m), 7,44(1,0H, s), 7,27 (1,0H, m), 7,05 (2,0H, br s), 2,53 (3H, s).
13		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-etylnyl-1H-indol-2-yl)-methanon	381	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,45 (1,0H, s), 11,91 (1,0H, s), 8,29 (1,1H, s), 7,85 (1,0H, s), 7,61 (2,0H, m), 7,48 (2,0H, m), 7,34-7,28 (2,0H, m), 7,01-6,90 (2H, m), 3,99 (1,0H, s), 2,54 (3,0H, s).
14		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-fluorophenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	451	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8,35 (1H, s), 7,79 (1H, d, J= 8,6 Hz), 7,63-7,58 (6H, m), 7,52 (1H, s), 7,42-7,26 (3H, m), 7,05 (2H, br s), 2,54 (3H, s).
15		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-fluorophenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	451	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,48 (1H, s), 11,86 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,73 (2H, brs), 7,65-7,42 (25H, m), 7,30 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,02 (2H, brs), 2,54 (3H, s).
16		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-fluorophenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	451	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,50 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,81-7,65 (5H, m), 7,50 (1H, br s), 7,43-7,27 (5H, m), 7,03

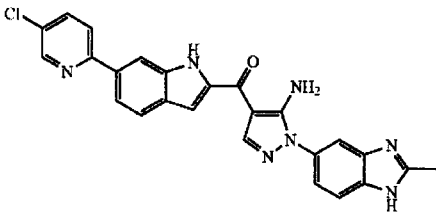
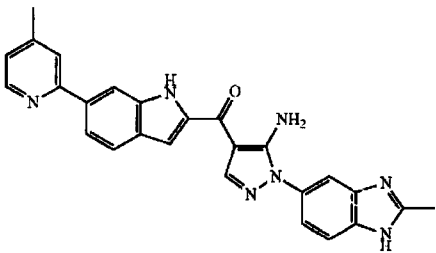
				(2H, brs), 2,54 (3H, s).
17		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-chlorophenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	467, 469	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,49 (1H, s), 11,84 (1H, s), 8,35 (1H, d, J=3,1 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,2Hz), 7,66 (1H, t, J=4,2Hz), 7,59-7,57 (3H, m), 7,53-7,50 (2H, brs), 7,49-7,39 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,14 (1H, dd, J=8,1, 1,3 Hz), 7,04 (2H, d, J=14,5 Hz), 2,54 (3H, s).
18		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-chlorophenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	467, 469, 9	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,49 (1H, s), 11,86 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,72 (3H,m), 7,68-7,66 (3H, m), 7,58 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,51 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,43 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,30 (1H, ddd, J=8,6, 4,1, 1,8 Hz), 7,05 (2H, d, J= 14,0 Hz), 2,54 (3H, s).
19		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-chlorophenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	467, 469	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,49 (1H, s), 11,85 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,79 (2H, d, J=8,1Hz), 7,75-7,71 (2H, m), 7,72-7,68 (1H,m), 7,64-7,60 (1H, m), 7,54 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,51 (1H, d, J=2,0 Hz) 7,41 (1H, dd, J=8,4,

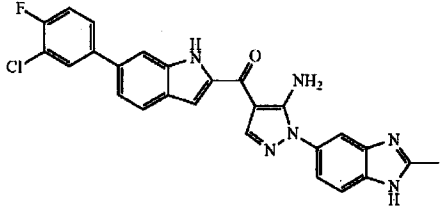
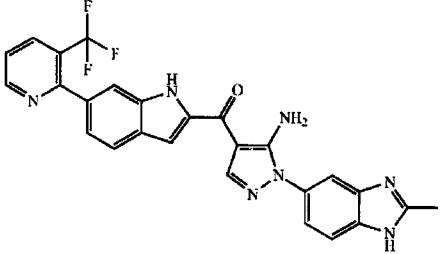
				1,6 Hz), 7,30 (1H, dd, J=8,7, 1,5 Hz), 7,05 (2H, br s), 2,54 (3H, s).
20		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	501	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,32 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,77 (1H, t, J=8,6 Hz), 7,68-7,62 (5H, m), 7,42 (1H, dt, J=13,3,5,4 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 2,65 (3H, s).
21		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	501	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,29 (1H, s), 7,94 (2H, brs), 7,83 (1H, dd, J=8,4, 0,7 Hz), 7,76-7,75 (1H, m), 7,67 (1H, br s), 7,65-7,62 (2H, m), 7,43 (1H, d, J= 1,5 Hz), 7,40-7,39 (2H,m), 7,36 (1H, d, J=2,0 Hz), 2,61 (3H, s).
22		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	501	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,31 (1H, s), 7,89 (2H, d, J=8,1Hz), 7,85 (1H, dd, J=8,3, 0,7 Hz), 7,81-7,80 (1H, m), 7,75 (2H, d, J=8,1Hz), 7,69-7,65 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J=8,4, 1,6 Hz), 7,43 (2H, d, J=0,8 Hz), 7,39 (2H, dd, J=8,5, 2,1Hz), 2,62 (3H, s).

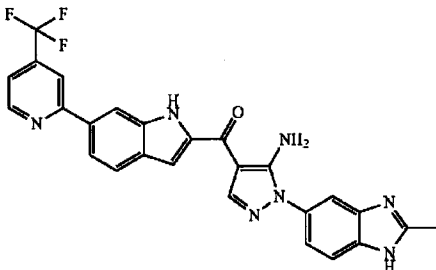
23		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-bromo-1H-indol-2-yl)-metanon	435, 437	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 13,0- 11,5 (1H, s), 11,2-10,5 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,60 (2H, t, J=4,3Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4Hz), 7,29-7,25 (2H, m), 7,14 (2H, t, J=9,1Hz), 3,17 (2H, s), 2,53 (3H, s).
24		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-floridrin-2-yl)-1H-indol-2-y l]-metanon	452	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,49 (1H, s), 11,94 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,57 (1H, td, J= 3,0, 1,5 Hz), 8,36 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,87-7,81 (2H, m), 7,73 (1H, dt, J= 8,6, 1,5 Hz), 7,64-7,62 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,49-7,45 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J=8,6, 1,9 Hz), 7,06 (2H, s), 2,54 (3H, s).
25		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon	371	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,44 (1,0H, d, J=3,7 Hz), 11,63 (1,0H, d, J= 1,6 Hz), 8,28 (1,0H, d,J=4,7 Hz), 7,67-7,62 (1,0H, m), 7,59-7,54 (2,0H, m), 7,39 (1,1H, s), 7,32-7,24 (2,0H, m), 7,03-6,84 (3,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 2,41 (3,0H, s).

26		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-metanon	504	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12,42 (1,0H, s), 11,88 (1,0H, s), 8,28 (1,0H, s), 7,80 (1,0H, d, J=1,2 Hz), 7,65-7,45 (4,0H, m), 7,32 (1,0H, dd, J=8,4, 1,6 Hz), 7,26 (1,0H, m), 7,05-6,90 (2,0H, m), 3,70-3,55 (4,0H, m), 2,51 (3H, s), 2,10-1,95 (4,0H, m).
27		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-yl)-metanon	504	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12,42 (1,0H, s), 11,90 (1,0H, s), 8,28 (1,0H, s), 7,74 (1,0H, d, J=0,8 Hz), 7,65-7,45 (4,0H, m), 7,30-7,23 (2,0H, m), 6,99 (2,0H, m), 3,84 (2,0H, m), 3,51 (2,0H, m), 2,51 (3,0H, s), 2,20-2,00 (2,0, m), 1,74-1,60 (2,0H, s).
28		(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amitaxit	482	¹H-NMR (DMSO-DS) δ: 12,43 (1,0H, s), 11,96 (1,0H, s), 8,98 (1,0H, d, J=6,5 Hz), 8,31 (2,0H, m), 7,79 (1,0H,

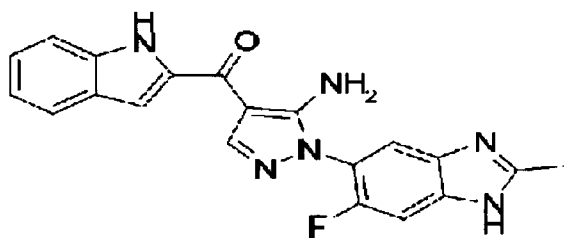
		l)-1H-pyrazol-4-cacbo nyl]-1H-indol-5-carbo xylic		dd, J=8,7, 1,7 Hz), 7,70-7,50 (4,0H, m), 7,28 (1,0H, m), 7,05-6,90 (2,0H, m), 4,15-4,00 (2,0H, m), 2,52 (3,0H, s).
29		[5-amino-1-(2-metyl-1 H-benzimidazol-5-yl) -1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-triflometyl-pyridin- 2-yl)-1H-indol-2-yl]- metanon	502	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,49 (1H, s), 12,02 (1H, d, J=1,6 Hz), 9,06 (1H, d, J=1,1Hz), 8,35 (2H, s), 8,28 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,91 (1H, dd, J=8,2, 1,6 Hz), 7,84 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,64-7,62 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=1,1Hz), 7,31 (1H, dd, J=8,2, 2,2 Hz), 7,07 (2H, s), 2,54 (3H, s).
30		[5-amino-1-(2-metyl-1 H-benzimidazol-5-yl) -1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-triflo-metyl-pyridin- 2-yl)-1H-indol-2-yl]- metanon	502	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,48 (1H, s), 11,94 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,34-8,31 (3H, m), 8,18 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,88-7,84 (3H, m), 7,65-7,58 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,31-7,30 (1H, m), 7,06

				(2H, d, J=22,0 Hz), 2,54 (3H, s).
31		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-chloro-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	468, 470	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,48 (1H, s), 11,95 (1H, s), 8,72 (1H, dd, J=2,2, 1,1Hz), 8,34 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,04-7,99 (2H, m), 7,82-7,80 (2H, m), 7,63 (2H, s), 7,51 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J=8,5, 1,9 Hz), 7,05 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,54 (3H, s).
32		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	448	1H-NMR (CD3OD) δ : 8,46 (1H, dd, J=5,2, 0,4 Hz), 8,31 (1H, s), 8,05-8,04 (1H, m), 7,93 (1H, dd, J=8,0, 1,7 Hz), 7,84 (1H, dd, J=8,4, 0,7 Hz), 7,77-7,76 (1H, m), 7,69-7,67 (2H, m), 7,43 (1H, d, J=0,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,22-7,13 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,48 (3H, s).

33		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	484, 486	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,48 (1H, s), 11,85 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J=7,1, 2,2$ Hz), 7,79 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,74-7,66 (2H, m), 7,65-7,58 (2H, m), 7,57-7,49 (2H, m), 7,41 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,30 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,04 (2H, s), 2,54 (3H, s).
34		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-methanon	502	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,48 (1H, s), 11,96 (1H, s), 8,95 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 8,35-8,34 (2H, m), 8,26 (1H, s), 7,93 (1H, dd, $J=8,5, 1,4$ Hz), 7,82 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,62-7,60 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,30 (1H, dd, $J=8,6, 1,9$ Hz), 7,06 (2H, s), 2,54 (3H, s).

35		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]methanone	502	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,90 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,92 (1H, d, J=3,8 Hz), 8,35-8,31 (2H, m), 7,78 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,67-7,60 (4H, m), 7,53 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,30 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,19 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,04 (2H, d, J=10,4 Hz), 2,54 (3H, s).

Ví dụ 36: Tổng hợp [5-amino-1-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon



[5-amino-1-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-yl) metanon (114 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong isopropanol (2,2 ml), và dung dịch nước gồm natri hydroxit 1 M (2,2 ml) được thêm vào đó. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 90°C có khuấy dưới khí nitơ trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, nước và dung dịch nước bão hòa chứa natri dihydro phosphat được thêm vào đó. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được

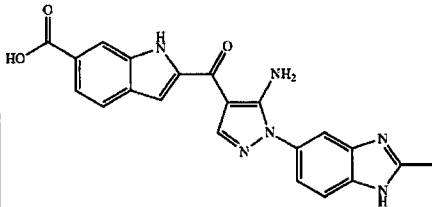
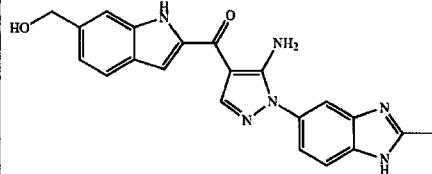
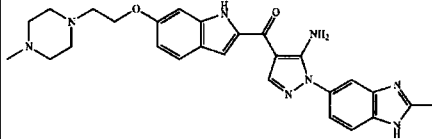
tách, rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, và làm khô bằng magie sulfat. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (amino silicagel; diclometan/metanol = 100/5) để tạo ra [5-amino-1-(6-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl) metanon dưới dạng chất rắn màu vàng (75 mg, 89,8%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12,60 (1,0H, brs), 11,70 (1,0H, brs), 8,31 (1,0H, s), 7,69 (1,0H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,62 (1,0H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,55 (1,0H, d, $J = 10,7$ Hz), 7,50-7,45 (2,0H, m), 7,25 (1,0H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,08 (1,0H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,02 (2,0H, brs), 2,53 (3,0H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 375 $[(M+H)^+]$

Các hợp chất theo các Ví dụ từ 37 đến 63 liệt kê trong Bảng 2 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong các Ví dụ 36.

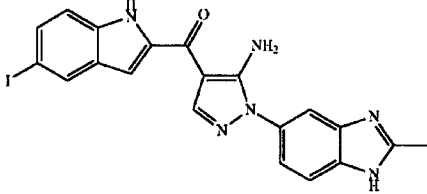
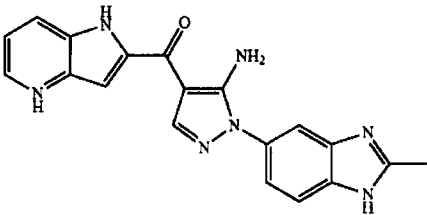
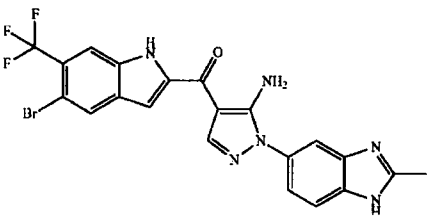
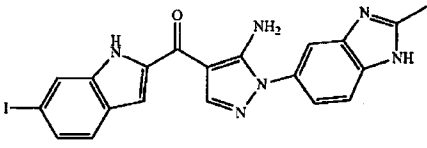
Bảng 2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z	¹ H-NMR
37		Axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-carboxylic	401	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,4 (1H, br s), 12,06 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,78-7,76 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J=8,4, 1,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J=2,2, 0,8 Hz), 7,49 (1H, br s), 7,17 (2H, br s), 2,67 (3H, s).
38		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-hydroxymetyl-1H-indol-2-yl)-metanon	387	¹ H-NMR(CD3OD) δ: 8,32 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,70-7,69 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J=8,2, 1,1Hz), 4,72 (2H, s), 2,83 (3H, s).
39		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxyl]-1H-indol-2-yl)-metanon	499	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,51 (1,0H, br s), 11,49 (1,0H, brs), 8,27 (1,0H, s), 7,61-7,55 (3,0H, m), 7,40 (1,0H, br s), 7,29 (1,0H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 6,94-6,93 (3,0H, m), 6,74 (1,0H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 4,09 (2,0H, t, J=5,8 Hz), 3,32-3,30 (4,0H, m), 2,72 (2,0H, t, J=5,8 Hz), 2,53 (3,0H, s), 2,34-2,32 (4,0H, br m), 2,15 (3,0H, s).

40		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-methyl-oxetan-3-ylmethoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon	457	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,54 (1,0H, br s), 11,55 (1,0H, br s), 8,28(1,0H, s), 7,61-7,57 (3,0H, m), 7,41 (1,0H, br s), 7,28 (1,0H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 6,97-6,95 (3,0H, m), 6,79 (1,0H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 4,55 (2,0H, d, J=5,9 Hz), 4,33 (2,0H, d, J=5,9 Hz), 4,08 (2,0H, s), 2,53 (3,0H, s), 1,40 (3,0H, s).
41		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-fluoropiperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	472	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,48 (1,0H, br s), 11,65 (1,0H, br s), 8,30 (1,0H, s), 7,64-7,62 (3,0H, m), 7,43 (1,0H, br s), 7,40 (1,0H, br s), 7,29 (1,0H, dd, J=8,3, 1,0 Hz), 7,04-7,02 (3,0H, m), 4,69-4,57 (1,0H, m), 3,59 (2,0H, s), 2,74-2,67 (1,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 2,51-2,49 (1,0H, m), 2,46-2,33 (1,0H, m), 2,28-2,23 (1,0H, m), 1,83-1,72 (2,0H, m), 1,55-1,43 (2,0H, m).
42		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-[[bis(2-methoxy-ethyl)-amino]-methyl]-1H-indol-2-yl)-metanon	502	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,49 (1,0H, br s), 11,62 (1,0H, br s), 8,30 (1,0H, s), 7,62-7,60 (3,0H, m), 7,41 (1,0H, br s), 7,41 (1,0H, br s), 7,29 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 7,05 (1,0H, d, J=7,8 Hz), 6,99 (1,0H, br s), 6,97 (1,0H, br s), 3,73 (2,0H, s), 3,42 (4,0H, t, J=6,1Hz), 3,22 (3,0H, s), 3,22

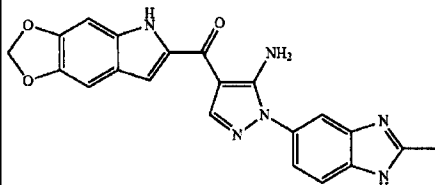
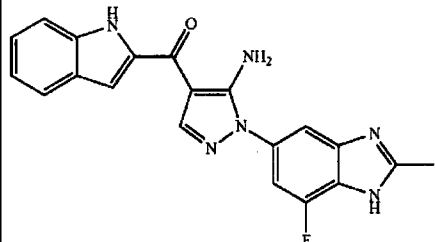
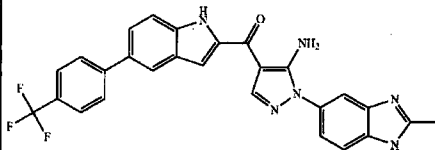
				(3,0H, s), 2,66 (4,0H, t, J=6,1Hz), 2,53 (3,0H, s).
43		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{6-[(methyl-prop-2-ynyl-amino)-methyl]-1H-indol-2-yl]-metanon	438	1H-NMR (CD3OD) δ : 8,27 (1,0H, s), 7,71-7,65 (3,0H, m), 7,47 (1,0H, s), 7,40-7,36 (2,0H, m), 7,13 (1,0H, dd, J=8,1, 1,2 Hz), 3,73 (2,0H, s), 3,32-3,30 (2,0H, m), 2,73 (1,0H, t, J=2,4 Hz), 2,52 (3,0H, s), 2,38 (3,0H, s).
44		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,3-difluoro-pyrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	476	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,47 (1,0H, br s), 11,67 (1,0H, brs), 8,30 (1,0H, s), 7,65-7,63 (3,0H, m), 7,43 (1,0H, br s), 7,42 (1,0H, br s), 7,29 (1,0H, dd, J=8,5, 1,7 Hz), 7,06-6,99 (3,0H, m), 3,71 (2,0H, s), 2,87 (2,0H, t, J=13,4 Hz), 2,71 (2,0H, t, J=7,1Hz), 2,53 (3,0H, s), 2,33-2,20 (2,0H, m).
45		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2,5-dimethyl-pyrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	468	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,47 (1,0H, br s), 11,56 (1,0H, br s), 8,29 (1,0H, s), 7,67-7,59 (3,0H, m), 7,46-7,41 (2,0H, m), 7,30 (1,0H, d, J=8,8 Hz), 7,11-6,97 (3,0H, m), 3,93-3,51 (2,0H, m), 3,02-2,94 (1,0H, m), 2,63-2,57 (1,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 2,00-1,93 (1,0H, m), 1,81-1,76 (1,0H, m), 1,36-1,28 (2,0H, m), 0,97 (3,0H, d, J=6,1Hz), 0,96 (3,0H, d, J=6,1Hz).

46		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,3-difluoro-1-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	490	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1,0H, br s), 11,67 (1,0H, br s), 8,30 (1,0H, s), 7,65-7,62 (3,0H, m), 7,43 (1,0H, br s), 7,41 (1,0H, br s), 7,29 (1,0H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,05-7,00 (3,0H, m), 3,66 (2,0H, s), 2,64 (2,0H, t, J=12,2 Hz), 2,53 (3,0H, s), 2,44-2,42 (2,0H, m), 1,93-1,83 (2,0H, m), 1,69-1,63 (2,0H, m).
47		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-((S)-3-methyl-morpholin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	470	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1,0H, br s), 11,62 (1,0H, brs), 8,30 (1,0H, s), 7,64-7,58 (3,0H, m), 7,42 (1,0H, br s), 7,42 (1,0H, br s), 7,29 (1,0H, d, J=8,8 Hz), 7,07-6,98 (3,0H, m), 4,12-4,09 (1,0H, br m), 3,66-3,60 (2,0H, m), 3,46-3,40 (1,0H, m), 3,20-3,14 (3,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 2,44-2,40 (1,0H, m), 2,14-2,07 (1,0H, m), 1,05-1,04 (3,0H, br m).
48		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-brom-1H-indol-2-yl)-metanon	435, 437	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,48 (1H, s), 11,86 (1H, s), 8,32 (1H, d, J=3,1Hz), 7,68 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,65 (2H, br s), 7,58-7,56 (1H, m), 7,50 (1H, br s), 7,30-7,28 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J=8,6, 1,6 Hz), 7,05 (2H, d, J=14,2 Hz), 2,53 (3H, s).

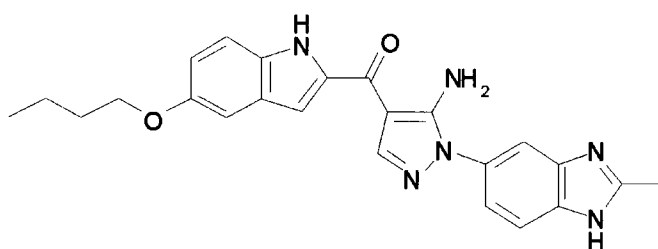
49		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-iodo-1H-indol-2-yl)-methanon	483	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,45 (1,0H, s), 11,87 (1,0H, s), 8,26 (1,1H, d, J=4,7 Hz), 8,06 (1,0H, d, J=1,8 Hz), 7,65 (1,0H, d, J=8,4 Hz), 7,56 (1,0H, t, J=4,1Hz), 7,50 (1,0H, dd, J=8,6, 1,6 Hz), 7,39 (1,0H, s), 7,33 (1,0H,d, J=8,6 Hz), 7,28 (1,0H, rn), 7,01 (2,0H, m), 2,53 (3,0H, d, J=1,0 Hz).
50		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-methanon	358	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 9,02-8,98 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,25(1H, d, J=5,9 Hz), 7,70-7,65 (2H, m), 7,59-7,56 (1H, m), 7,51 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 2,62 (3H, s).
51		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-6-triflometyl-1H-indol-2-yl)-methanon	503, 505	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,49 (1,0H, br s), 12,33 (1,0H, br s), 8,30 (1,0H, s), 8,17 (1,0H, s), 7,94(1,0H, s), 7,62-7,52 (3,0H, m), 7,29 (1,0H, dd, J=8,5,1,7 Hz), 7,12 (2,0H, br s), 2,53 (3,0H, s).
52		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-iodo-1H-indol-2-yl)-methanon	483	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,43 (1,0H, s), 11,77 (1,0H, s), 8,30 (1,0H, s), 7,86 (1,0H, s), 7,58 (3,0H, m), 7,46 (1,0H, s), 7,36 (1,0H, dd, J=8,4, 1,6 Hz), 7,29 (1,0H, m), 7,05-6,90 (2,0H, m), 2,53 (3,0H, s).

53		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-methyl-1H-indol-2-yl)-methanone	371	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1,0H, br s), 11,66 (1,0H, br s), 8,40 (1,0H, s), 7,62-7,60 (2,0H, m), 7,46 (1,0H, s), 7,30-7,28 (2,0H, m), 7,14 (1,0H, dd, J=7,3, 7,3 Hz), 6,99 (2,0H, br s), 6,86 (1,0H, d, J=7,3 Hz), 2,57 (3,0H, s), 2,53 (3,0H, s).
54		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-isopropyl-1H-indol-2-yl)-methanone	399	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1,0H, br s), 11,69 (1,0H, br s), 8,23 (1,0H, s), 7,64-7,59 (2,0H, m), 7,29 (1,0H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 7,25 (1,0H, br s), 7,15 (1,0H, dd, J=8,0, 8,0 Hz), 7,04-6,97 (3,0H, m), 6,55 (1,0H, d, J=8,0 Hz), 4,79-4,73 (1,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 1,33 (6,0H, d, J=5,9 Hz).
55		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-(2-fluorophenyl)-1H-indol-2-yl)-methanone	451	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1H, br s), 11,82 (1H, s), 8,32 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,85 (1H, s), 7,66-7,63 (1H, m), 7,58-7,52 (4H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,31-7,28 (3H, m), 7,04 (1H, br s), 6,99 (1H, br s), 2,52 (3H, s).
56		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-benzyl-1H-indol-2-yl)-methanone	447	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, br s), 11,62 (1H, br s), 8,29 (1H, s), 7,69-7,53 (2H, m), 7,52-7,48 (1H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 7,32-7,23 (5H, m), 7,20-7,12 (2H, m),

				7,06-6,93 (2H, m), 4,02 (2H, s), 2,53 (3H, s).
57		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	501	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,48 (1H, br s), 11,82 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,83-7,81 (1H, m), 7,72-7,70 (1H, m), 7,60-7,57 (4H, m), 7,52-7,50 (2H, m), 7,45 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,19-7,17 (1H, m), 7,01 (2H, br s), 2,52 (3H, s).
58		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3-fluorophenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	451	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,47 (1H, s), 11,81 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,61-7,46 (8H, m), 7,28 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,16-7,12 (1H, m), 7,01 (2H, br s), 2,52 (3H, s).
59		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	501	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,48 (1H, br s), 11,84 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,05 (1H, d, J=1,3 Hz), 8,02-8,00 (1H, m), 7,97 (1H, s), 7,72-7,58 (6H, m), 7,61 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,02 (2H, s), 2,52 (3H, s).
60		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-ethynyl-1H-indol-2-yl)-metanon	381	1H-NMR (DMSO-06) δ : 12,47 (1,0H, br s), 12,01 (1,0H, br s), 8,24 (1,0H, s), 7,62-7,60 (2,0H, m), 7,57-7,53 (1,0H, m), 7,31-7,24 (4,0H, m), 7,03 (2,0H, br s), 4,44 (1,0H, s), 2,53 (3,0H, s).

61		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon	401	1H-NMR (DMSC-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,52 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,59-7,53 (2H, m), 7,32 (1M, s), 7,27 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,07 (1H, s), 6,92 (2H, br s), 6,90 (1H, s), 5,99 (2H, s), 2,52 (3H, s).
62		[5-amino-1-(7-fluoro-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon	375	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,81 (1,0H, s), 11,68 (1,0H, s), 8,33 (1,0, s), 7,70 (1,0H, d, J=8,0 Hz), 7,50-7,40 (3,0H, m), 7,30-7,22 (1,0H, m), 7,18 (1,0H, d, J=11,2 Hz), 7,09 (3,0H, m), 2,55 (3,0, s).
63		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-triflo methyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	501	1H-NMR (DMSO-DS) δ : 12,46 (1H, d, J=5,3 Hz), 11,88 (1H, s), 8,31 (1H, d, J=5,3 Hz), 8,05 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,63-7,57 (4H, m), 7,53 (1H, s), 7,30-7,27 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,00 (1H, s), 2,52 (3H, s).

Ví dụ 64: Tổng hợp [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-butoxy-1H-indol-2-yl)-metanon



Hỗn hợp gồm có [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-butoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (70 mg), dioxan (3 ml), và dung dịch nước chứa natri hydroxit 5 M (300 μ l) được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng bể nước đá, và axit hóa bằng dung dịch nước chứa axit clohydric 5 M. Dung môi được chưng cất ra dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-butoxy-1H-indol-2-yl)-metanon (35 mg, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12,45 (1H, s), 11,54 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,25 (1H, s), 7,65-7,63 (1H, brm), 7,57-7,55 (1H, brm), 7,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,30-7,28 (1H, brm), 7,12 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,01 (1H, brs), 6,95 (1H, brs), 6,90 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,53 (3H, s), 1,76-1,69 (2H, m), 1,51-1,44 (2H, m), 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 429 $[(M+H)^+]$

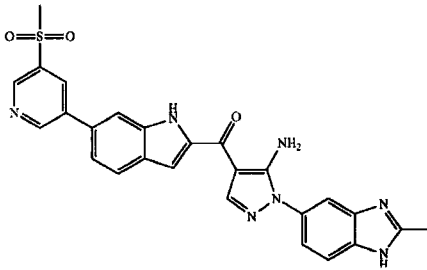
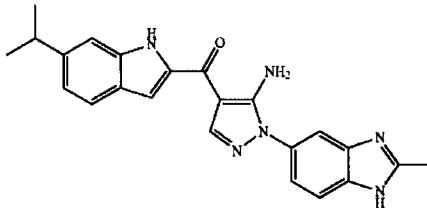
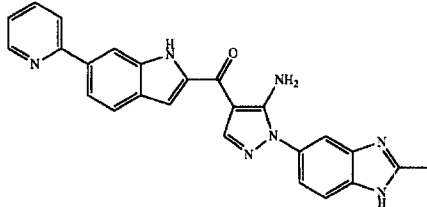
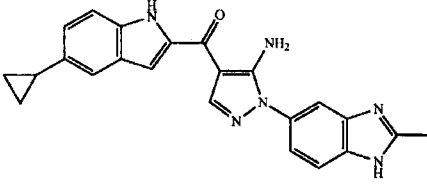
Các hợp chất theo Các Ví dụ từ 65 đến 89, và từ 204 đến 239 liệt kê trong Bảng 3 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 64.

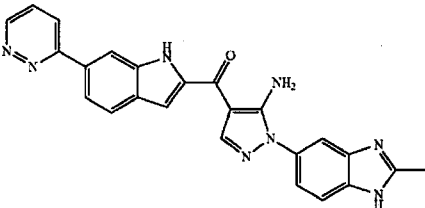
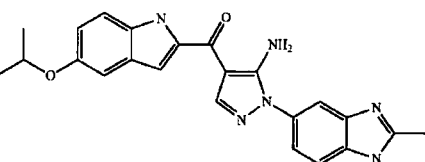
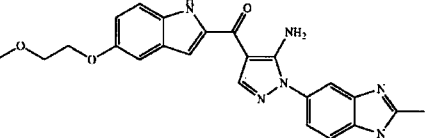
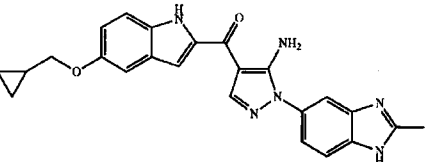
Bảng 3

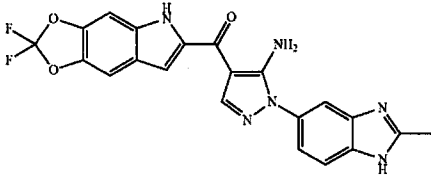
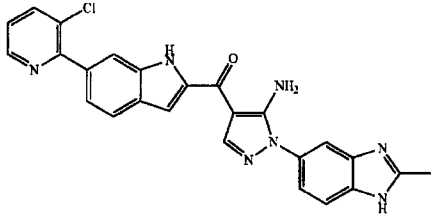
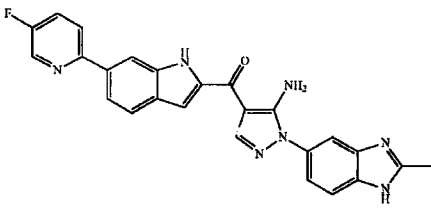
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z	¹ H-NMR
65		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl] metanon	454	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1H, s), 11,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,28 (1H, s), 7,66-7,62 (1H, br m), 7,60-7,55 (1H, br m), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,40 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,37 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,00 (1H, br s), 6,96 (1H, br t), 2,89-2,87 (2H, m), 2,55-2,51 (1H, br m), 2,53 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,01-1,95 (2H, m), 1,82-1,65 (4H, m).
66		N-(2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-yl)-metansulfonamid	450	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1H, s), 11,65 (1H, s), 9,67 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,67-7,54 (3H, m), 7,42 (2H, s), 7,29 (1H, s), 7,02-6,93 (3H, m), 2,95 (3H, s), 2,53 (3H, s).
67		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	519	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,48 (1H, s), 11,73 (1H, s), 8,49 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,33 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J=9,2, 2,4 Hz), 7,76 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,65-7,58 (3H, m), 7,48 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 7,30 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,01 (2H, s), 6,96 (1H, d, J=8,5 Hz), 3,78-3,70 (4H, m), 3,54-3,47 (4H, m), 2,54 (3H, s).

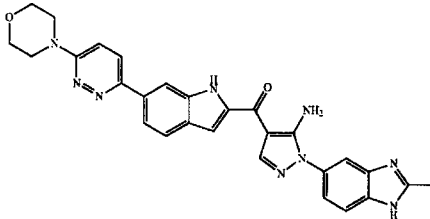
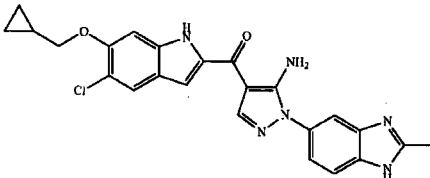
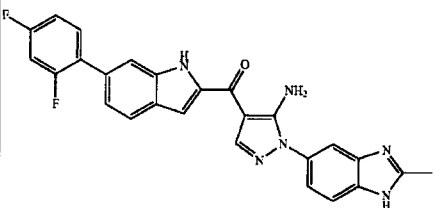
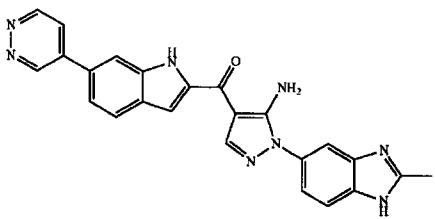
68		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon	413	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,54 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,59-7,57 (3H, m), 7,38 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,25 (1H, s), 6,96 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 2,68-2,65 (2H, m), 2,52 (3H, s), 1,62-1,55 (2H, m), 1,34-1,30 (2H, m), 0,90 (3H, t, J=7,3 Hz).
69		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	437	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,49 (1H, s), 11,68 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,67 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,62-7,56 (3H, m), 7,43 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 6,99 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,54 (3H, s).
70		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	464	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11,87 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,38 (1H, s), 8,31 (1H, d, J=3,1 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,79-7,72 (3H, m), 7,64 (1H, t, J=2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,49-7,45 (2H, m), 7,14 (2H, s), 3,94 (3H, s), 2,66 (3H, s).
71		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	464	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11,87 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,38 (1H, s), 8,31 (1H, d, J=3,1 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,79-7,72 (3H, m), 7,64 (1H, t, J=2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8

				Hz), 7,49-7,45 (2H, m), 7,14 (2H, s), 3,94 (3H, s), 2,65 (3H, t).
72		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-cyclopropyl-1H-indol-2-yl)-methanon	397	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,46 (1H, s), 11,49 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,59 (1H, br s), 7,56 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,37 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J=8,5, 2,1Hz), 7,16 (1H, s), 6,95 (2H, br s), 6,80 (1H, dd, J=8,4, 1,6 Hz), 2,52 (3H, s), 2,04-1,97 (1H, m), 0,96 (2H, ddd, J=9,5, 5,2, 3,0 Hz), 0,69-0,65 (2H, m).
73		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-methoxyphenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	463	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,49 (1H, s), 11,71 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,75-7,55 (4H, m), 7,48 (1H, s), 7,40-7,28 (3H, m), 7,20 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,09-6,98 (3H, m), 3,78 (3H, s), 2,54 (3H, s),
74		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-phenyl-1H-indol-2-yl)-methanon	433	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,49 (1H, s), 11,80 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,73-7,60 (5H, s), 7,52-7,47 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 7,37 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J=8,2, 2,1Hz), 7,04 (2H, s), 2,54 (3H, s).

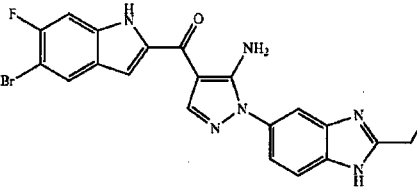
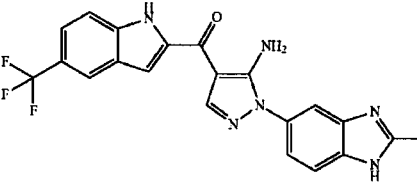
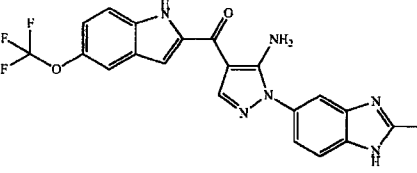
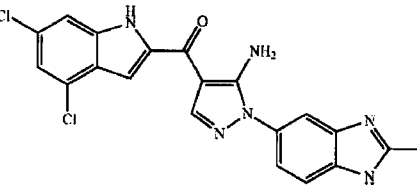
75		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	512	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,48 (1H, s), 11,97 (1H, s), 9,26 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,35 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,93-7,84 (2H, m), 7,70-7,51 (4H, m), 7,31 (1H, t, J=7,0 Hz), 7,09 (1H, s), 7,03 (1H, s), 3,44 (3H, s), 2,54 (3H, s).
76		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon	399	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,54 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,60-7,58 (3H, m), 7,38 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,29-7,26 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J=8,5, 1,5 Hz), 6,96 (2H, br s), 3,01-2,94 (1H, m), 2,52 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,24 (3H, s).
77		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridin-2-yl-1H-indol-2-yl)-metanon	434	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,49 (1H, s), 11,91 (1M, s), 8,68 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,34 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,91-7,87 (1H, m), 7,81 (2H, q, J=8,5 Hz), 7,63 (2H, s), 7,50 (1H, s), 7,36-7,28 (2H, m), 7,04 (2H, s), 2,54 (3H, s).
78		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-xyclopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon	397	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,56 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,64-7,57 (2H, br m), 7,37 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,33 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,2, 2,1Hz), 7,00 (1H, dd, J=8,5, 1,5 Hz), 6,99 (2H, br s), 2,53 (3H, s), 2,03-1,97 (1H, m), 0,95-0,90 (2H, m), 0,68-0,64 (2H, m).

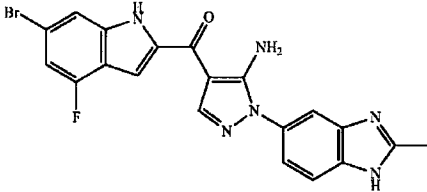
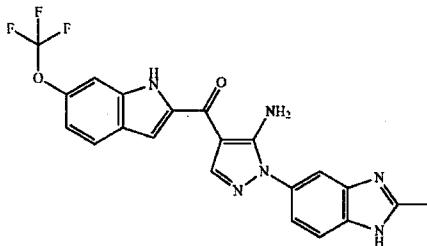
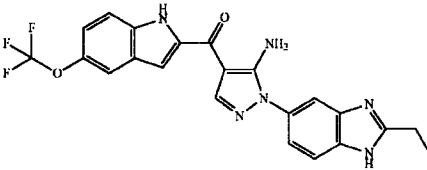
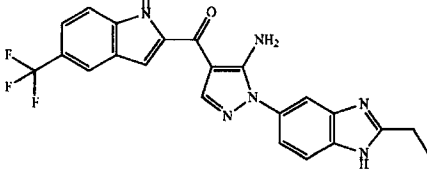
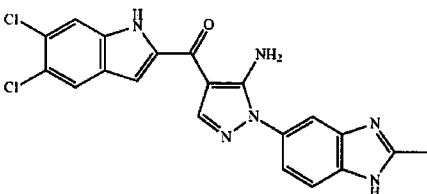
79		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridazin-3-yl)-1H-indol-2-yl-methanon	435	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,49 (1H, s), 12,03 (1H, s), 9,20 (1H, dd, J=4,9, 1,5 Hz), 8,35 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,24 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,87 (2H, s), 7,78 (1H, dd, J=8,5, 4,9 Hz), 7,63 (1H, s), 7,54 (2H, s), 7,31 (1H, dd, J=8,0, 1,5 Hz), 7,06 (2H, s), 2,54 (3H, s).
80		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-methanon	415	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,62 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,26 (1H, s), 7,65-7,55 (2H, br m), 7,36 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,32 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,5, 18 Hz), 7,13 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,98 (2H, br s), 6,89 (1H, dd, J=8,9, 2,2 Hz), 4,58-4,52 (1H, m), 2,53 (3H, s), 1,29 (6H, d, J=6,1 Hz).
81		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-(2-methoxyethoxy)-1H-indol-2-yl)-methanon	431	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,56 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,27 (1H, s), 7,64-7,57 (2H, br m), 7,37 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,33 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,13 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,99 (2H, br s), 6,92 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Hz), 4,11-4,08 (2H, m), 3,70-3,68 (2H, m), 3,33 (3H, s), 2,63 (3H, s).
82		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-(cyclopropylmethoxy)-1H-indol-2-yl)-methanon	427	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,54 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,65-7,55 (2H, br m), 7,36 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,31 (1H, s),

		yl)-metanon		7,28 (1H, dd, J=8,2,2,2 Hz), 709 (1H, d, J=2,5 Hz), 6,98 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J=8,8, 2,5 Hz), 3,82 (2H, d, J=7,1Hz), 2,53 (3H, s), 1,28-1,20 (1H, m), 0,60-0,56 (2H, m), 0,37-0,31 (2H, m).
83		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(2,2-diflo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon	437	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,46 (1H, s), 11,96 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,65-7,55 (2H, br m), 7,60 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,36 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 1,9 Hz), 7,01 (2H, br s), 2,53 (3H, s).
84		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-clo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	468, 470	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,48 (1H, s), 11,90 (1H, s), 8,66 (1H, dd, J=4,7, 1,4 Hz), 8,38 (1H, s), 8,07 (1H, dd, J=8,0, 1,4 Hz), 7,84 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,64 (2H, s), 7,53 (1H, s), 7,46-7,41 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J=8,5, 1,9 Hz), 7,05 (2H, s), 2,53 (3H, t, J=5,5 Hz).
85		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-flo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	452	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,48 (1H, s), 11,92 (1H, s), 8,68 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,35 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=1,1Hz), 8,05 (1H, dd, J=8,8, 4,4 Hz), 7,85-7,79 (3H, m), 7,63 (2H, s), 7,50 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J=8,5, 1,9 Hz), 7,05 (2H, s), 2,56 (3H, s).

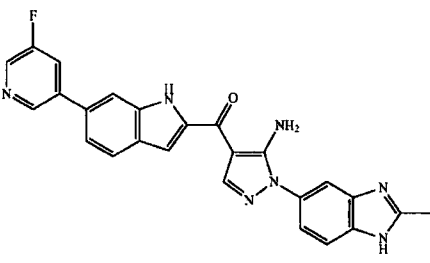
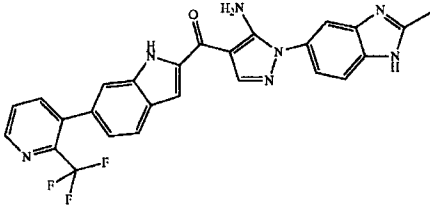
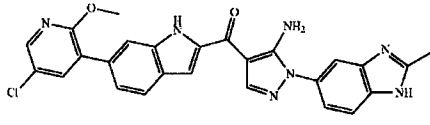
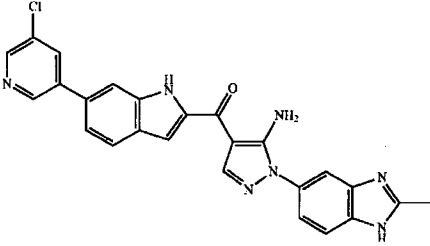
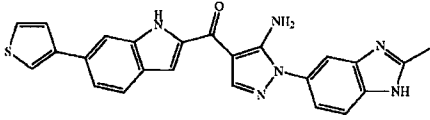
86		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-morpholin-4-yl-pyridazin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	520	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, d, J=5,5 Hz), 11,90 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,34 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,17 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,82-7,74 (2H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,38 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,33-7,28 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,0 (1H, s), 3,80-3,74 (4H, m), 3,65-3,60 (4H, m), 2,53 (3H, s).
87		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-clo-6-xyclopropylmethoxy-1H-indol-2-yl)-methanone	461, 463	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1H, s), 11,66 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,62-7,58 (2H, m), 7,37 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,2, 1,3 Hz), 7,02 (1H, s), 6,97 (2H, s), 3,92 (2H, d, J=7,1Hz), 2,53 (3H, s), 1,35-1,25 (1H, m), 0,64-0,59 (2H, m), 0,44-0,39 (2H, m).
88		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2,4-difluorophenyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	469	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,51 (1H, s), 11,86 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,62 (4H, s), 7,52 (1H, s), 7,46-7,16 (4H, m), 7,05 (2H, s), 2,54 (3H, s).
89		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridazin-4-yl-1H-indol-2-yl)-methanone	435	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,48 (1H, s), 12,04 (1H, s), 9,67-9,64 (1H, m), 9,27 (1H, d, J=6,6 Hz), 8,35 (1H, d, J=4,4 Hz), 8,02 (1H, dd, J=5,5, 2,7 Hz), 7,95 (1H, s), 7,89 (1H, d,

				J=8,8 Hz), 7,67-7,56 (4H, m), 7,30 (1H, t, J=6,3 Hz), 7,10 (1H, s), 7,04 (1H, s), 2,54 (3H, s).
204		[5-amino-1-(2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-chloro-1H-indol-2-yl)-methanone	391	11,8 (1H, br s), 8,28 (1H, m), 7,70-7,68 (1H, m), 7,60 (2H, m), 7,46 (2H, m), 7,29-7,27 (1H, m), 7,01 (2H, m), 2,52 (3H, s)
205		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-chloro-1H-indol-2-yl)-methanone	391	11,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,45 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 2,62 (s, 3H).
206		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-3-yl)-methanone	357	11,92 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,25 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 2,67 (s, 3H).
207		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-6-yl)-methanone	357	12,42 (s, 1H), 11,36 (S, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,66 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,48 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,95 (br s, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).
208		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-6-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanone	453	12,48 9 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,36 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,02 (br s, 2H), 2,54 (s,

				3H)
209		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-6-fluoro-1H-indol-2-yl)-metanon	467	12,48 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,27 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,34 (m, 3H)
210		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon	425	12,15 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,67 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 2,65 (s, 3H)
211		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon	441	12,48 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 8,29 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 2,53 (s, 3H)
212		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-dicloro-1H-indol-2-yl)-metanon	425	12,47 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,33 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,65 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 2,53 (s, 3H)

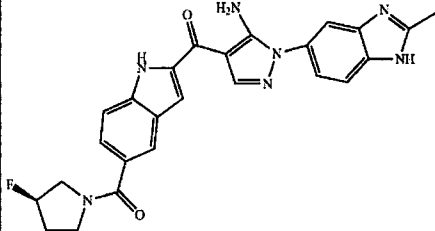
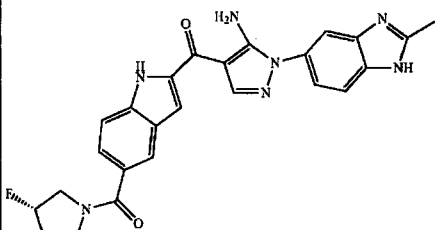
213		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-bromo-4-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanon	453	12,16 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (d, J= 5,3 Hz, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,13(m, 1H), 7,09 (m, 2H), 2,57 (s, 3H)
214		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-trifluoromethoxy-1H-indol-2-yl)-methanon	441	12,5 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 2,53 (s, 3H).
215		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-trifluoromethoxy-1H-indol-2-yl)-methanon	455	12,50 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,57 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,29 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 1,48 (m, 3H)
216		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl)-methanon	439	12,16 (s, 1H), 8,33 (brs, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,67(d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,12 (br s, 3H), 2,96 (m, 2H), 1,37 (m, 3H)
217		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5,6-dichloro-1H-indol-2-yl)-methanon	425	11,98 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 2,67 (s, 3H)

218		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanone	467	11,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,74 (d, J= 6 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 9 Hz, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,06 (brs, 2H), 2,89 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, J= 7,2 Hz, 3H).
219		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl)-methanone	425	12,46 (s, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,57 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,43 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 2,53 (s, 3H)
220		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-difluoro-1H-indol-2-yl)-methanone	393	12,40 (m, 1H), 12,12 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,94 (m, 1H), 2,54 (s, 3H).
221		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-chloropyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	468	11,95 (bs, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J=4 Hz), 8,41 (bs, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,89 (m, in), 7,82 (d, 1H, J=12 Hz), 7,66 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)
222		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	448	8,73 (1H, m), 8,30 (1H, m), 8,07-8,04 (1H, m), 7,86-7,84 (2H, m), 7,75 (1H, m), 7,68 (2H, m), 7,42-7,39 (4H, m), 2,62 (3H, s), 2,59 (3H, s)

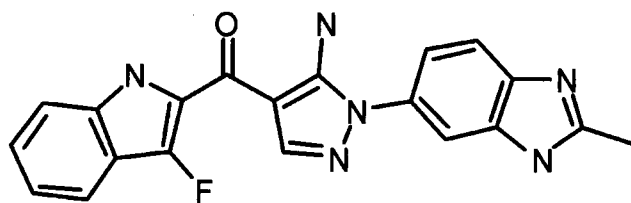
223		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-flo-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	452	11,95 (s, 1H), 8,009 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J=12 Hz), 7,17 (bs, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (s, 3H)
224		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-triflo-metyl-pyridin-3-yl)-1H-i ndol-2-yl]-metanon	502	8,30 (s, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,06 (t, 1H, J=8 Hz), 7,86 (q, 2H, J=12 Hz), 7,67 (d, 3H, J=8 Hz), 7,40 (m, 2 H), 2,61 (m, 3H),
225		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-clo-2-metoxy-pyridin-3-yl)-1 H-indol-2-yl]-metanon	498	8,30 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,78 (2H, m), 7,69 (3H, m), 7,42 (2H, m), 7,28 (1H, m), 5,78 (2H, m), 3,96 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,02 (3H, m)
226		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-clo-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	468	12,55 (bs, 1H), 11,95 (bs, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,62 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,34 (s, 1H), 8,23 (t, 1H, J=2 Hz), 7,82 (d, 1H, J=8 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J=8 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 2,54 (s, 3 H)
227		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-thiophe-n-3-yl-1H-indol-2-yl)-m etanon	439	12,55 (bs, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J=4 Hz), 7,3 (m, 1H), 2,54 (s, 3H)

228		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-chloropyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-methanon	468	11,87 (s, 1H), 8,61 (m, 2 H), 8,51 (m, 2 H), 8,36 (bs, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 3 H), 7,15 (m, 3 H), 3,04 (s, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 1,47 (bs, 1H), 1,16 (m, 6 H)
229		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-thiophen-2-yl-1H-indol-2-yl)-methanon	439	11,75 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,48 (m, 5H), 7,14 (m, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,65 (s, 3H),
230		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-fluoropyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-methanon	452	12,59 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J=8 Hz), 8,51 (d, 1H, J=4 Hz), 8,34 (m, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 2,67 (s, 3H)
231		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-methanon	502	12,69 (bs, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,83 (d, 1H, J=4 Hz), 8,31 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,05 (d, 1H, J=4 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=8 Hz), 7,62 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, J=8 Hz), 7,07 (bs, 2H), 2,55 (s, 3H)
232		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	490	8,33 (bs, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 4,24 (t, 4 H, J=12 Hz), 2,66 (s, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,39 (m, 3H), 1,28 (m, 4H)

233		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2,6-dimethyl-morpholin-4-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	498	12,46 (d, 1H, J=4 Hz), 11,91 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 3,55 (bs, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (m, 5H), 1,07 (bs, 3H)
234		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-([1,4']bipiperidinyl-1'-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	551	8,28 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, J=8 Hz), 7,05 (s, 1H), 2,60 (m, 8H), 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 4H)
235		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazin-1-carbonyl]-1H-indol-2-yl}-methanone	551	8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, 2H, J=8 Hz), 7,55 (d, 1H, J=8,68 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, J=8 Hz), 3,67 (bs, 4H), 3,17 (t, 2H, J=8 Hz), 2,74 (m, 4H), 2,36 (s, 3H),
236		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-carbonyl]-1H-indol-2-yl}-methanone	513	8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J= 8 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 3,69 (m, 6H), 6,82 (m, 3H), 3,33 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (m, 6 H)
237		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	526	8,289 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J=8 Hz), 3,95 (t, 2H, J=12 Hz), 3,87 (t, 2H, J=8 Hz), 2,61 (s, 3H),

		etanon		2,45 (bs, 2H)
238		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((R)-3-fluoro-pyrrolidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	472	8,29 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=12 Hz), 7,67 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J=8 Hz), 5,3 (m, 1H), 3,84 (m, 6H), 2,61 (s, 3H)
239		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	472	8,29 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J=8 Hz), 5,3 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,2 (bs, 2H)

Ví dụ 90: Tổng hợp [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(3-flu-1H-indol-2-yl)-metanon



[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[3-flu-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (25,0 mg, 0,041 mmol) được hòa tan trong axit metan sulfonic (0,25 ml), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới 6 nhờ sử dụng dung dịch nước chứa natri hydroxit 1 M. Sau khi chiết bằng etyl axetat, chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (diclometan /metanol =

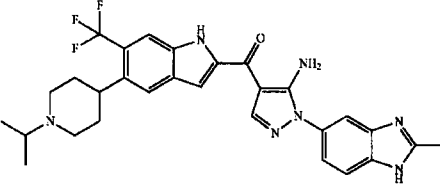
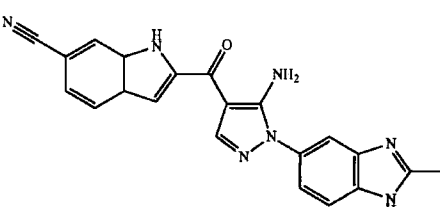
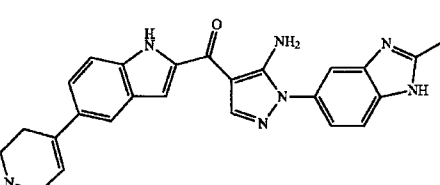
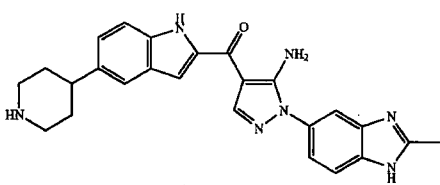
60/1 đến 40/1) để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(3-flo-1H-indol-2-yl)-metanon dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (8,7 g, với hiệu suất là 55%).

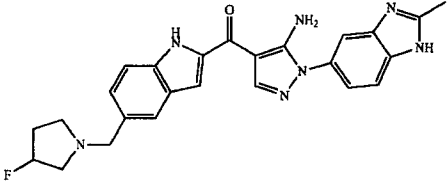
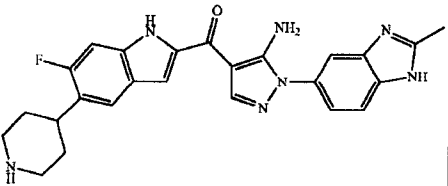
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ 12,48 (1H, s), 11,50 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J = 3,1\text{Hz}$), 7,69 (1H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,62 (2H, s), 7,45 (1H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,25-7,35 (2H, m), 7,15 (1H, t, $J = 7,3\text{ Hz}$), 7,05 (2H, s), 2,53 (3H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 375 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

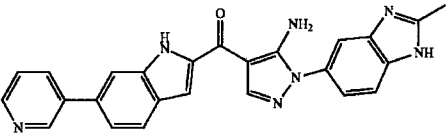
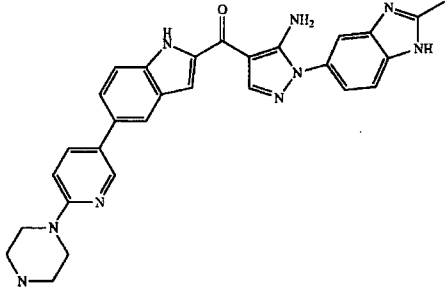
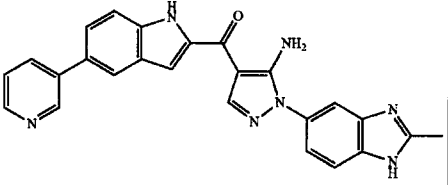
Các hợp chất theo các Ví dụ từ 91 đến 131 liệt kê trong Bảng 4 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 90.

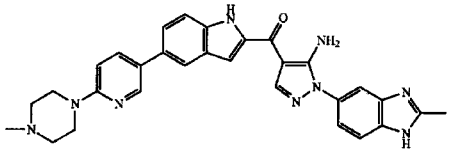
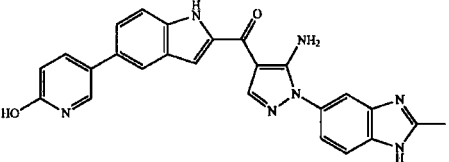
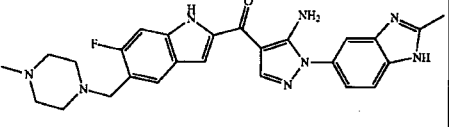
Bảng 4

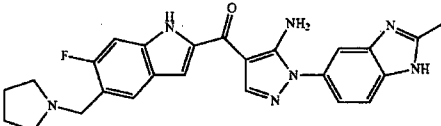
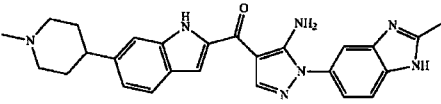
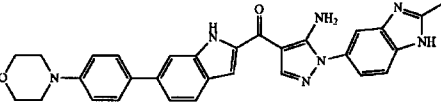
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z	¹ H-NMR
91		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-6-triflometyl-1H-indol-2-yl]-metanon	550	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,48 (1H, s), 11,99 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,66-7,55 (2H, br m), 7,45 (1H, s), 7,29 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,06 (2H, br s), 2,96-2,89 (2H, m), 2,84-2,70 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,25-2,18 (2H, m), 1,81-1,71 (4H, m), 1,01 (6H, d, J=6,7 Hz).
92		2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-cacbonitril	382	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,47 (1H, s), 12,24 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,93-7,86 (2H, m), 7,67-7,55 (3H, m), 7,42 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,10 (2H, s), 2,54 (3H, s).
93		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	438	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,45 (1H, s), 11,65 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,67-7,54 (3H, m), 7,44-7,39 (3H, m), 7,29 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,99 (2H, br s), 6,16 (1H, s), 3,41-3,38 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,53 (3H, s), 2,43-2,41 (2H, m).
94		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperidin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon	440	¹ H-NMR (DMSO-D8) δ: 12,44 (1H, s), 11,55 (1H, s), 8,28(1H, s), 7,66-7,55 (2H, br m), 7,48 (1H, s), 7,40 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,37 (1H, d,

				J=1,2 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 6,97 (2H, br s), 3,05-3,02 (2H, m), 2,67-2,58 (3H, m), 2,53 (3H, s), 1,75-1,72 (2H, m), 1,61-1,50 (2H, m).
95		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((R)-3-fluoropyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	458	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, d, J=4,9 Hz), 11,65 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,30 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J=5,2, 3,4 Hz), 7,59-7,57 (2H, m), 7,44-7,42 (2H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 6,99 (2H, d, J=22,0 Hz), 5,20 (1H, dt, J=55,9, 5,6 Hz), 3,67 (2H, s), 2,81-2,75 (2H, m), 2,65-2,58 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,34-2,32 (1H, m), 2,18-2,13 (1H, m), 1,90-1,84 (1H, m).
96		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-fluoro-5-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)-methanon	458	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,45 (1H, s), 11,63 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,62-7,59 (2H, br m), 7,55 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,43 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,14 (1H, d, J=11,0 Hz), 6,97 (2H, br s), 3,06-3,03 (2H, m), 2,91-2,85 (1H, m), 2,66-2,59 (2H, m), 2,53 (3H, s), 1,75-1,72 (2H, m), 1,63-1,53 (2H, m).

97		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(l-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	472	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1H, s), 11,64 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,27 (1H, s), 7,66-7,62 (1H, br m), 7,59-7,53 (1H, br m), 7,57 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,28 (1H, d, J=9,8 Hz), 7,14 (1H, d, J=11,6 Hz), 6,97 (2H, br s), 2,92-2,87 (2H, m), 2,79-2,72 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,04-1,97 (2H, m), 1,78-1,69 (4H, m).
98		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(l-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	482	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1H, s), 11,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,28 (1H, s), 7,65-7,63 (1H, br m), 7,59-7,56 (1H, br m), 7,49 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,36 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,29 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,5, 1,5 Hz), 7,00 (1H, br s), 6,95 (1H, br s), 2,92-2,87 (2H, m), 2,76-2,68 (1H, m), 2,55-2,52 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,27-2,20 (2H, m), 1,83-1,77 (2H, m), 1,71-1,60 (2H, m), 1,00 (6H, d, J=6,7 Hz).
99		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(l-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	500	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1H, s), 11,64 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,27 (1H, s), 7,66-7,61 (1H, br m), 7,59-7,55 (1H, br m), 7,57

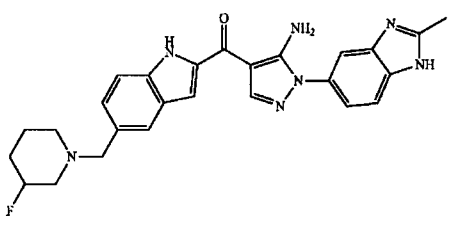
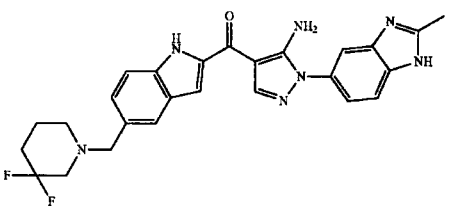
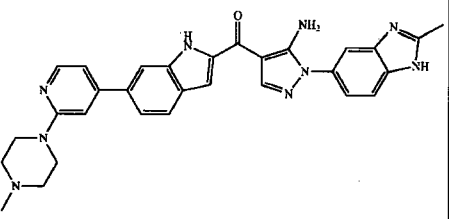
				(1H, d, J=7,3 Hz), 7,41 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,28 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,14 (1H, d, J=11,6 Hz), 7,00 (1H, br s), 6,95 (1H, br s), 2,93-2,88 (2H, m), 2,77-2,69 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,30-2,22 (2H, m), 1,84-1,78 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m), 1,01 (6H, d, J=6,7 Hz).
100		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl-methanone	434	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,86 (1H, s), 8,90 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,34 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,83 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,73 (1H, s), 7,62 (2H, s), 7,53-7,43 (3H, m), 7,30 (2H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 7,03 (3H, s), 2,54 (3H, s).
101		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	519	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,74 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,32 (1H, s), 7,91-7,90 (2H, m), 7,66-7,47 (5H, m), 7,30 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,02 (2H, d, J=19,5 Hz), 6,94 (1H, d, J=9,2 Hz), 3,73 (4H, dd, J=4,6, 2,3 Hz), 3,49 (4H, dd, J=4,9, 2,4 Hz), 2,54 (3H, s).
102		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl-methanone	434	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,85 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,93 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,54 (1H, dd, J=4,9, 1,2

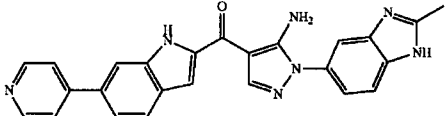
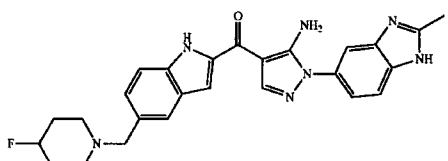
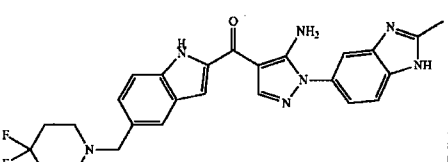
				Hz), 8,33 (1H, s), 8,10 (1H, dt, J=8,1, 1,8 Hz), 8,03 (1H, s), 7,64-7,59 (4H, m), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J=7,6, 4,6 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,03 (2H, d, J=20,1Hz), 2,54 (3H, s).
103		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	518	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,48 (1H, s), 11,74 (1H, s), 8,45 (1H, d, J=3,1Hz), 8,32 (1H, s), 7,87-7,85 (2H, m), 7,69-7,49 (5H, m), 7,47 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,02 (2H, s), 6,89 (1H, d, J=9,2 Hz), 3,44 (4H, t, J=5,1Hz), 2,80 (4H, t, J=6,1Hz), 2,54 (3H, s).
104		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	450	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,89 (1H, s), 11,76 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,95 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J=9,7, 2,5 Hz), 7,82 (1H, s), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,67 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,52-7,48 (4H, m), 7,25 (2H, s), 6,47 (1H, d, J=9,7 Hz), 2,84 (3H, s).
105		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-fluoro-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	487	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,47 (1H, s), 11,71 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,62-7,57 (2H, br m), 7,46 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,15 (1H, d, J=11,0 Hz), 6,99 (2H, brs),

				3,56 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,47-2,38 (4H, br m), 2,35- 2,28 (4H, br m), 2,14 (3H, s).
106		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-methyl-1H-indol-2-yl)-methanone	458	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,48 (1H, s), 11,69 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,67 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,62-7,58 (2H, br m), 7,45 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,14 (1H, d, J=11,0 Hz), 6,99 (2H, br s), 3,68 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,52-2,45 (4H, m), 1,72-1,67 (4H, m).
107		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	454	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,56 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,63-7,57 (2H, br m), 7,60 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,39 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,30 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J=8,5, 1,3 Hz), 6,98 (2H, br s), 2,91-2,86 (2H, br m), 2,55-2,51 (1H, br m), 2,53 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,02-1,96 (2H, m), 1,79-1,64 (4H, m).
108		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	518	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,69 (1H, s), 8,32 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,73 (1H, d, J=6,7 Hz), 7,64-7,56 (5H, m), 7,46 (1H, s), 7,37 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,30 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,09-6,97 (4H, m), 3,80-3,73 (4H, m),

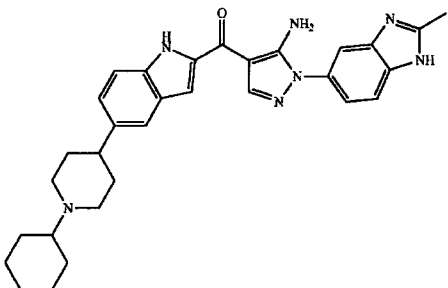
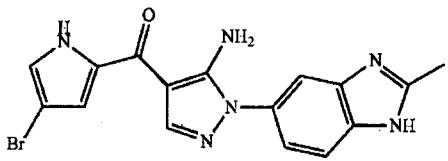
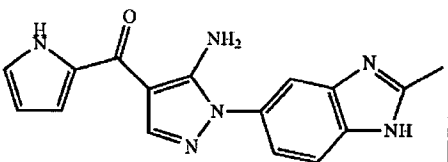
				3,19-3,14 (4H, m), 2,53 (3H, s).
109		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridin-5'-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	517	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11,70 (1H, s), 8,45 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,33 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J=8,9, 2,7 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,64-7,59 (4H, d, J=8,5 Hz), 7,47 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,30 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,01 (2H, s), 6,92 (1H, d, J=9,2 Hz), 3,58 (4H, t, J=5,2 Hz), 2,54 (3H, s), 1,64-1,57 (6H, m).
110		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	518	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,71 (1H, s), 8,46 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,33 (1H, s), 7,85 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,65-7,58 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,30 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,01 (2H, s), 6,91 (1H, d, J=9,2 Hz), 3,46 (4H, t, J=4,9 Hz), 2,89 (4H, t, J=4,9 Hz), 2,54 (3H, s).
111		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	464	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,79 (1H, s), 8,49 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,32 (1H, s), 8,03 (1H, dd, J=8,9, 2,7 Hz), 7,93 (1H, s), 7,62-7,54 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J=8,2, 2,1 Hz), 7,02 (2H, s), 6,92

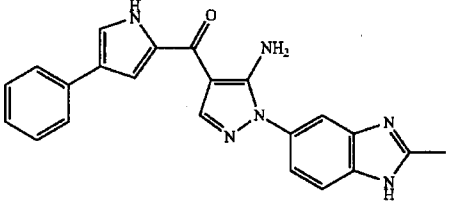
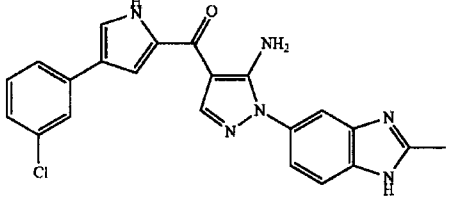
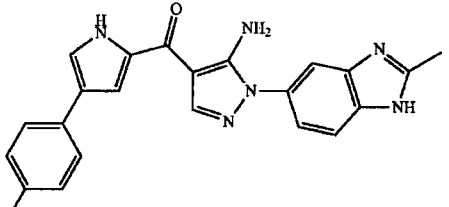
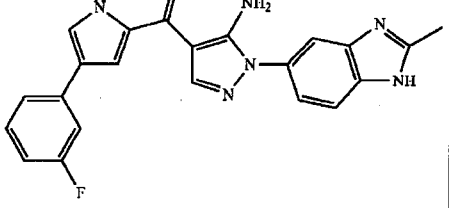
				(1H, d, J=9,2 Hz), 3,91 (3H, s), 2,54 (3H, s).
112		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((S)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	470	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,65 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,60-7,58 (3H, m), 7,44-7,42 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,99 (2H, s), 4,08 (1H, d, J=12,8 Hz), 3,64-3,61 (2H, m), 3,43-3,40 (2H, m), 3,17-3,14 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,42-2,40 (1H, m), 2,12-2,08 (1H, m), 1,06 (3H, d, J=6,7 Hz).
113		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	458	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,48 (1H, s), 11,64 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,61-7,58 (3H, m), 7,42-7,40 (2H, m), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 2,1Hz), 7,04 (1H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 6,98 (2H, br s), 5,28-5,11 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,82-2,75 (2H, m), 2,67-2,65 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,32-2,30 (1H, m), 2,20-2,08 (1H, m), 1,94-1,78 (1H, m).
114		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2,5-dimetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	468	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,44 (1H, d, J=4,3 Hz), 11,60 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=4,3 Hz), 7,65-7,55 (3H, m), 7,41-7,40 (2H, m), 7,28-7,21 (2H, m), 6,98 (2H, d, J=22,0 Hz), 3,90-3,52 (2H, m), 2,97-2,95 (1H, m), 2,61 (1H,

				dd, J=11,0, 5,5 Hz), 2,53 (3H, s), 1,99-1,93 (1H, m), 1,80-1,74 (1H, m), 1,32-1,27 (2H, m), 0,97 (6H, t J=6,1Hz).
115		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3-fluoropiperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	472	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1H, s), 11,64 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,63-7,56 (3H, m), 7,44-7,41 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,20 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,98 (2H, s), 4,62 (1H, d, J=48,2 Hz), 3,57 (2H, s), 2,75-2,21 (4H, m), 2,53 (3H, s), 1,80-1,74 (2H, m), 1,52-1,43 (2H, m).
116		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-difluoropiperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	490	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,66 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,61-7,58 (3H, m), 7,45-7,42 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,20 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,99 (2H, s), 3,64 (2H, s), 2,59-2,51 (4H, m), 2,53 (3H, s), 1,88-1,86 (2H, m), 1,66-1,64 (2H, m).
117		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-1H-indol-2-yl)-methanone	532	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,72 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,46 (1H, d, J=3,1Hz), 8,33 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J=8,9, 2,7 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,68-7,55 (3H, m), 7,48 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,36 (1H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,9 Hz),

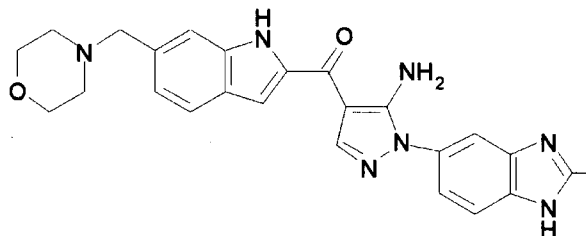
				7,07-6,93 (3H, dd, m), 3,57-3,62 (4H, m), 2,53 (3H, s), 2,44-2,39 (4H, m). 2,23 (3H, s).
118		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl-methanone	434	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8,65 (2H, dd, J=4,6, 1,5 Hz), 8,34 (1H, s), 7,84 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,72 (2H, dd, J=4,6, 1,5 Hz), 7,61 (2H, t, J=4,6 Hz), 7,55-7,50 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,2, 2,1Hz), 7,06 (2H, s), 2,55 (3H,s).
119		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-fluoropiperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	472	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, d, J=4,9 Hz), 11,66 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,30 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J=5,2, 3,4 Hz), 7,58-7,56 (2H, m), 7,44-7,42 (2H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,00 (2H, d, J=22,6 Hz), 4,72-4,65 (1H, m), 3,54 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,51-2,48 (2H, m), 2,32-2,31 (2H, m), 1,89-1,83 (2H, m), 1,73-1,71 (2H, m).
120		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	490	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,45 (1H, s), 11,66 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,61-7,58 (3H, m), 7,43-7,42 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,4, 2,1Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 6,99 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,34-3,30 (4H, m), 2,53 (3H, s), 1,99-1,90 (4H, m).

121		[5-amino-1-(2-difluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	490	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13,60 (1H, br s), 11,58 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,31 (1H, s), 7,83-7,80 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 7,45-7,38 (2H, m), 7,32-7,14 (2H, br m), 7,08 (2H, br s), 2,93-2,85 (2H, m), 2,56-2,50 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,04-1,96 (2H, m), 1,81--1,65 (4H, br m).
122		[5-amino-1-(2-difluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-methanone	393	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13,60 (1H, brs), 11,69 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,84-7,80 (2H, m), 7,70 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,51-7,45 (3H, m), 7,32-7,19 (2H, m), 7,12-7,06 (3H, m).
123		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-difluoropyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	476	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,68 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J=5,0, 3,4 Hz), 7,61-7,55 (2H, m), 7,47-7,41 (2H, m), 7,30 (1H, t, J=6,4 Hz), 7,22 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,00 (2H, d, J=21,4 Hz), 3,69 (2H, s), 2,86 (2H, t, J=13,5 Hz), 2,66-2,42 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,29-2,22 (2H, m).
124		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	508	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 11,57 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,29 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,68-7,56 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,43-7,37 (2H, m), 7,29 (1H, t, J=6,1 Hz), 7,17

				(1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 6,99 (2H, d, J=22,0 Hz), 3,06 (2H, d, J=11,0 Hz), 2,54 (3H, s), 2,02 (2H, t, J=10,7 Hz), 1,64-1,48 (14H, m).
125		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-cyclohexyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone	522	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,57 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,29 (1H, s), 7,62-7,58 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,40-7,37 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 6,98 (2H, d, J=20,8 Hz), 2,93 (2H, d, J=11,6 Hz), 2,53 (3H, s), 2,36-2,31 (3H, m), 1,80-1,57 (9H, m), 1,22-1,14 (6H, m).
126		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-brom-1H-pyrol-2-yl)-methanone	385, 387	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1H, s), 12,04 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,61-7,57 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J=8,5, 1,7 Hz), 7,19-7,18 (2H, m), 6,93-6,90 (3H, m), 2,53 (3H, s).
127		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrol-2-yl)-methanone	307	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,71 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,59 (2H, dd, J=23,6, 7,1 Hz), 7,29 (1H, d, J=10,0 Hz), 7,08 (1H, d, J=15,4 Hz), 6,85 (2H, d, J=14,8 Hz), 6,24-6,22 (2H, m), 2,53 (3H, s).

128		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-phenyl-1H-pyrol-2-yl)-metanon	383	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,54 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,91 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,67-7,63 (2H, m), 7,44-7,31 (5H, m), 2,61 (3H, s).
129		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(3-clo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	417	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,30-8,26 (1H, m), 7,66 (2H, dt, J=5,4, 2,4 Hz), 7,58 (1H, dq, J=7,8, 0,9 Hz), 7,48 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,39 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,17 (1H, dq, J=8,0, 1,0 Hz), 2,61 (3H, s).
130		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(4-flo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	401	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,66-7,53 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J=3,7, 1,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J=3,0, 1,8 Hz), 7,11 (1H, d, J=2,1Hz), 7,08 (2H, t, J=2,1Hz), 7,05 (1H, d, J=2,1Hz), 2,61 (3H, s).
131		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(3-flo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	401	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,27 (1H, s), 7,66-7,66 (2H, m), 7,47 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,45 (1H, t, J=1,2 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,39-7,35 (2H, m), 7,33-7,31 (1H, m), 6,94-6,86 (1H, m), 2,61 (3H, s).

Ví dụ 132: Tổng hợp [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon]



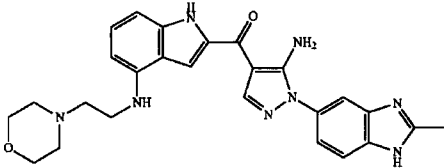
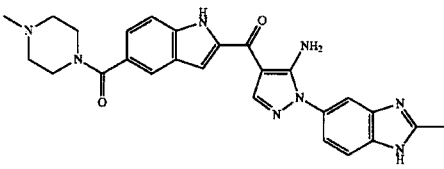
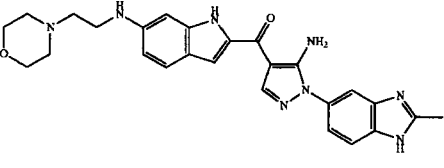
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon (132 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (1,0 ml), và sau đó dung dịch tetrahydrofuran (THF) gồm 1 M tetrabutylamoni florua (0,46 ml, 0,46 mmol) được thêm vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C có khuấy trong 22 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, và cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (diclometan /metanol = 100/10) để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon dưới dạng chất rắn màu vàng (74 mg, 75%).

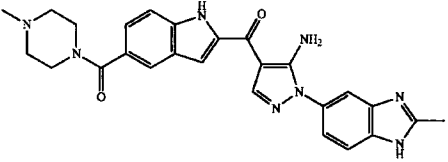
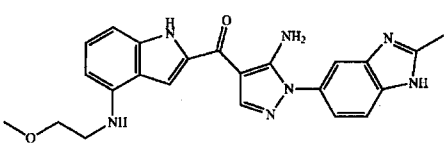
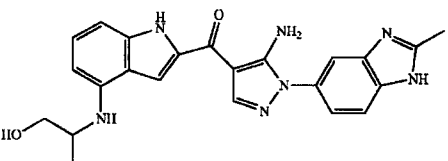
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12,48 (1,0H, brs), 11,64 (1,0H, brs), 8,30 (1,0H, s), 7,64-7,60 (3,0H, m), 7,42-7,41 (2,0H, m), 7,29 (1,0H, dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz), 7,06 (1,0H, dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz), 6,99 (2,0H, brs), 3,58 (4,0H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,55 (2,0H, s), 2,53 (3,0H, s), 2,39-2,37 (4,0H, brm)

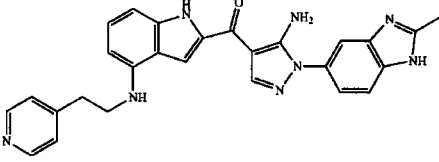
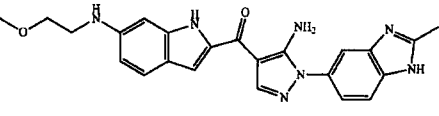
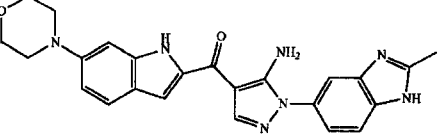
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 456 $[(M+H)^+]$

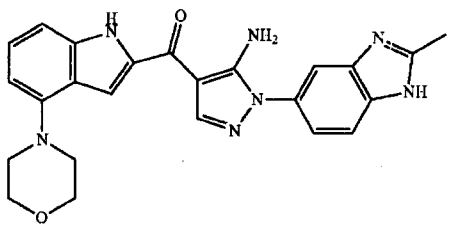
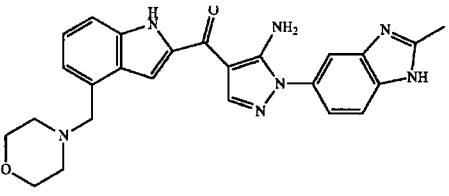
Các hợp chất theo các Ví dụ từ 133 đến 143 liệt kê trong Bảng 5 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 132.

Bảng 5

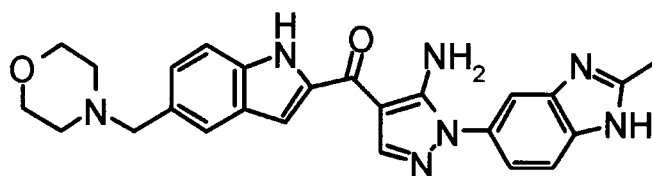
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z	¹ H-NMR
133		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon	485	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,32 (1,0H, s), 7,73-7,61 (2,0H, s), 7,58 (1,0H, d, J= 1,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,11 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,79 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,21 (1H, d, J=7,3 Hz), 3,77-3,72 (4H, m), 3,45 (2H, q, J=6,0 Hz), 2,76 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,61 (3H, s), 2,55-2,63 (4H, m).
134		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-metyl-piperazin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	483	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1,0H, s), 11,91 (1,0H, s), 8,31 (1,0H, d, J=4,4 Hz), 7,75 (1,0H, s), 7,66 (1,0H, m), 7,57 (1,0H, m), 7,52 (2,0H, m), 7,29 (2,0H, m), 7,10-7,00 (2,0H, m), 3,56--3,51 (4,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 2,40-2,25 (4,0H, m), 2,21 (3,0H, s).
135		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-metanon	485	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 (1,0H, br s), 11,50 (1,0H, br s), 8,27 (1,0H, s), 7,60-7,55 (3,0H, m), 7,40 (1,0H, br s), 7,32-7,28 (1,0H, m), 6,93 (3,0H, br s), 6,75

				(1,0H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 4,11 (2,0H, t, J=5,9 Hz), 3,60 (4,0H, t, J=4,6 Hz), 3,34-3,28 (4,0H, m), 2,73 (2,0H, t, J=5,3 Hz), 2,53 (3,0H, s).
136		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(piperazin-1-yl)-1H-indol-2-yl]-methanon	469	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,28 (1,0H, s), 7,88 (1,0H, s), 7,68-7,64 (2,0H, m), 7,58 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 7,46 (1,0H, m), 7,40-7,35 (2,0H, m), 3,75 (4,0H, m), 3,01 (4,0H, m), 2,61 (3,0H, s).
137		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-methoxyethylamino)-1H-indol-2-yl]-methanon	430	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,33 (1H, s), 7,66-7,59 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,10 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,78 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,21 (1H, d, J=7,3 Hz), 3,70 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,46 (2H, t, J=5,8 Hz), 2,60 (3,0H, s).
138		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-hydroxy-1-hydroxy-methyl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-methanon	446	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,35 (1H, s), 7,72-7,61 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,10 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,78 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,29 (1H, d, J=7,8 Hz), 3,85-3,71 (5H, m), 2,61 (3H, s).

139		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-pyridin-4-yl-ethylamino)-1H-indol-2-yl]-methanon	477	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,43 (2H, dd, J=4,4, 1,5 Hz), 8,30 (1H, s), 7,74-7,61 (2H, s), 7,57 (1H, s), 7,40-7,35 (3H, m), 7,13 (1H, t, J=8,1Hz), 6,79 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,26 (1H, d, J=7,8 Hz), 3,61 (2H, t, J=7,1Hz), 3,09 (2H, t, J=7,1Hz), 2,62 (3H, s).
140		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-methoxyethylamino)-1H-indol-2-yl]-methanon	430	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,23 (1,0H, s), 7,67 (2,0H, br s), 7,46-7,44 (1,0H, m), 7,38 (1,0H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,27 (1,0H, s), 6,63-6,60 (2,0H, m), 3,65 (2,0H, t, J=5,4 Hz), 3,41 (3,0H, s), 3,34 (2,0H, t, J=5,4 Hz), 2,62 (3,0H, s).
141		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-methanon	442	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,48 (1,0H, br s), 11,39 (1,0H, br s), 8,27 (1,0H, s), 7,61 (2,0H, br s), 7,64 (1,0H, d, J=8,8 Hz), 7,35 (1,0H, d, J=2,0 Hz), 7,29 (1,0H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 6,93-6,91 (3,0H, m), 6,84 (1,0H, br s), 3,78 (4,0H, t, J=4,8 Hz), 3,12 (4,0H, t, J=4,8 Hz), 2,53 (3,0H, s).

142		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-morpholin-4-yl)-1H-indol-2-yl-methanon	442	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,67 (2H, s), 7,38 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,29 (1H, s), 7,23-7,14 (2H, m), 6,63-6,60 (1H, m), 3,99-3,94 (4H, m), 3,27-3,22 (4H, m), 2,61 (3H, s).
143		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-morpholin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl-methanon	456	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,31 (1H, s), 7,75-7,62 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,45-7,37 (2H, m), 7,25 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,10-7,06 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,75-3,69 (4H, m), 2,62 (3H, s), 2,60-2,53 (4H, m).

Ví dụ 144: Tổng hợp [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-methanon



Xesi cacbonat (1,29 g) được thêm vào dung dịch metanol (20 ml) chứa

[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-methanon (110 mg), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, nước (5 ml) và dung dịch amoniac

(3 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong ba giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào phần còn lại thu được. Sau khi chiết etyl axetat, chất chiết được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (metanol/diclometan = 0/100 to 20/100) để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon (33 mg).

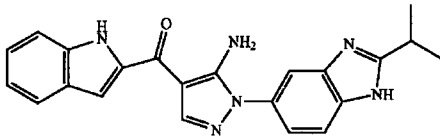
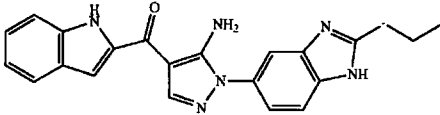
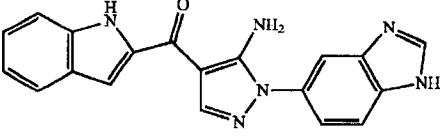
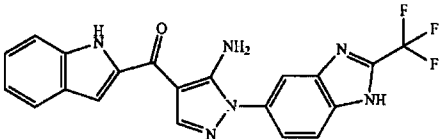
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12,47 (1,0H, s), 11,67 (1,0H, s), 8,30 (1,0H, s), 7,60 (3,0H, m), 7,44 (2,0H, m), 7,30 (1,0H, dd, $J = 8,4, 2,1\text{Hz}$), 7,23 (1,0H, dd, $J = 8,4, 1,5\text{ Hz}$), 7,01 (2,0H, m), 3,58 (4,0H, t, $J = 4,4\text{ Hz}$), 3,54 (2,0H, s), 2,55 (3,0H, s), 2,38 (4,0H, m)

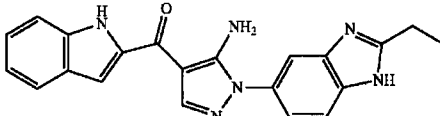
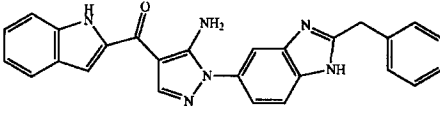
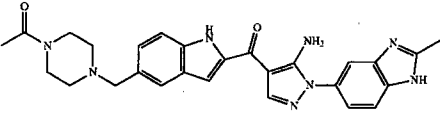
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 456 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

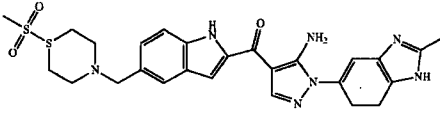
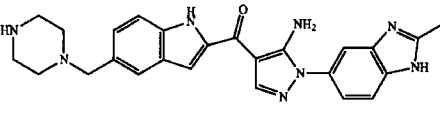
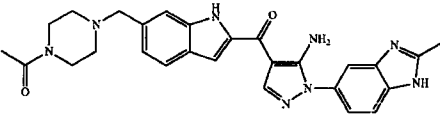
Các hợp chất theo các Ví dụ từ 145 đến 164 liệt kê trong Bảng 6 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 144.

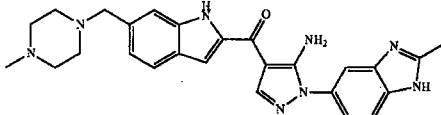
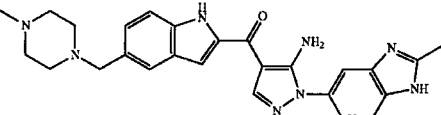
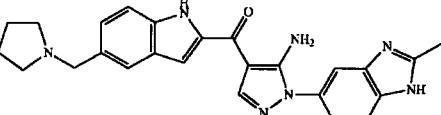
Bảng 6

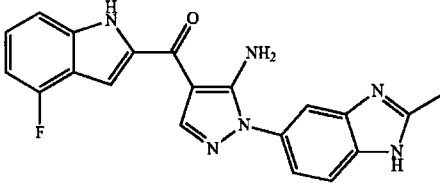
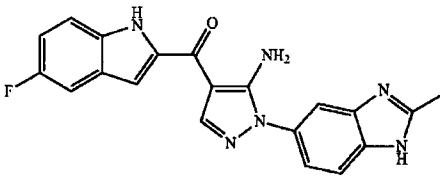
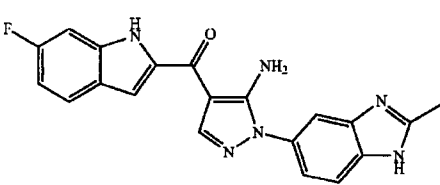
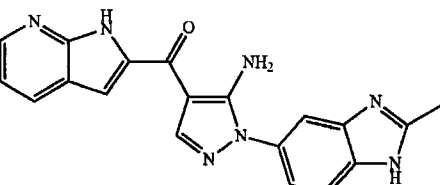
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z	$^1\text{H-NMR}$
145		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(morpholin-4-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	470	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12,47 (1,0H, s), 11,92 (1,0H, s), 8,31 (1,0H, s), 7,79 (1,0H, s), 7,61 (2,0H, m), 7,53 (2,0H, m), 7,327,29 (1,0H, m), 7,32 (1,0H, dd, $J=8,8,1,5$

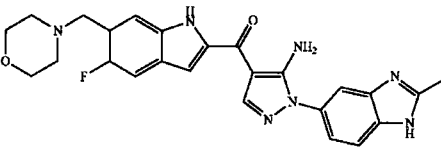
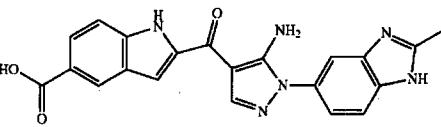
				Hz), 7,10-6,95 (2,0H, m), 3,62-3,51 (8,0H, m), 2,54 (3,0H, s).
146		[5-amino-1-(2-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-methanone	385	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,28 (1H, s), 7,73-7,67 (3H, m), 7,50-7,47 (1H, m), 7,40-7,37 (2H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,12-7,07 (1H, m), 3,30-3,247 (2H, m), 1,45 (6H, d, J=7,5 Hz).
147		[5-amino-1-(2-propyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-methanone	385	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,70 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,71-7,66 (2H, m), 7,59-7,57 (1H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,327,23 (2H, m), 7,10-6,98 (3H, m), 2,83 (2H, i, J=7,4 Hz), 1,85-1,79 (2H, m), 0,96 (3H, t, J=7,3 Hz).
148		[5-amino-1-(1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-methanone	343	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,32 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,83-7,80 (2H, m), 7,72 (1H, d, d=8,1Hz), 7,50-7,46 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,27 (1H, t, J=7,2 Hz), 7,09 (1H, t, J=7,2 Hz).
149		[5-amino-1-(2-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-methanone	411	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,58 (1H, s), 11,71 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,89-7,81 (2H, m), 7,73-7,67 (3H, m), 7,50-7,47 (1H, m), 7,40-7,37 (2H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,12-7,07 (1H, m), 3,30-3,247 (2H, m), 1,45 (6H, d, J=7,5 Hz).

		-2-yl)-metanon		m), 7,70 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,50-7,46 (3H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 7,10-7,06 (3H, m).
150		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon	371	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,40 (1H, s), 11,68 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,66-7,64 (1H, m), 7,61-7,52 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,267,18 (2H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 6,90 (1,1H, s), 2,83 (2H, d, J=7,6 Hz), 1,29 (3H, t, J=7,5 Hz).
151		[5-amino-1-(2-benzyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon	433	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,60 (1H, s), 11,70 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,67-7,59 (2H, m), 7,49-7,45 (2H, m), 7,37-7,23 (7H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 7,03-6,97 (2H, m), 4,22 (2H, s).
152		1-(4-(2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-carbonyl]-1H-indol-5-ylmethyl)-piperazin-1-yl)-etanon	497	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,27 (1,0H, s), 7,66 (3,0H, m), 7,46 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 7,38 (1,0H, dd, J=8,8,2,0 Hz), 7,35 (1,0H, s), 7,30 (1,0H, dd, J=8,5,1,7 Hz), 3,64 (2,0H, s), 3,66 (4,2H, dt, J=21,6, 4,9 Hz), 2,61 (3,0H, s), 2,49 (4,0H, td, J=10,5, 5,5

				Hz), 2,07 (3,0H, s).
153		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	533	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,27 (1,0H, s), 7,67 (3,0H, m), 7,46 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 7,38 (1,0H, dd, J=8,3,2,0 Hz), 7,35 (1,0H, s), 7,30 (1,0H, dd, J=8,3,1,5 Hz), 3,67 (2,0H, s), 3,23 (4,0H, s), 2,83 (3,0H, s), 2,66-2,55 (4,0H, m), 2,61 (3,0H, s).
154		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon	455	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,28 (1,0H, s), 7,70-7,62 (3,0H, m), 7,47 (1,1H, d, J=8,8 Hz), 7,39 (1,0H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 7,36 (1,0H, d, J=1,0 Hz), 7,30 (1,0H, dd, J=8,8,1,5 Hz), 3,67-3,60 (2,0H, m), 2,95-2,85 (4,0H, m), 2,62 (3,0H, s), 2,60-2,50 (2,0H, s).
155		1-(4-(2-[5-ammo-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-ylmetyl)-piperazin-1-yl)-etanon	497	¹ H-MMR (DMSO-D ₆) δ: 12,49 (1,0H, br s), 11,66 (1,0H, brs), 8,30 (1,0H, s), 7,65-7,60 (3,0H, m), 7,43-7,41 (2,0H, m), 7,29 (1,0H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 7,06 (1,0H, dd, J=8,3,1,0 Hz), 5,99 (2,0H, br s), 3,58 (2,0H, s), 3,45-3,41 (4,0H, m).

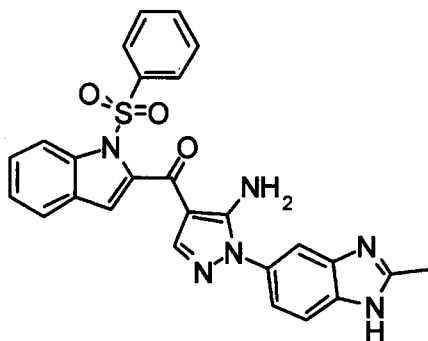
				m), 2,53 (3,0H, s), 2,39 (2,0H, t, J=4,6 Hz), 2,33 (2,0H, t, J=4,9 Hz), 1,98 (3,0H, s).
156		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	469	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,47 (1,0H, br s), 11,63 (1,0H, br s), 8,30 (1,0H, s), 7,65-7,56 (3,0H, m), 7,42-7,40 (2,0H, m), 7,30-7,28 (1,0H, m), 7,04-6,97 (3,0H, m), 3,53 (2,0H, s), 3,36-3,30 (4,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 2,46-2,33 (4,0H, m), 2,15 (3,0H, s).
157		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanone	469	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,27 (1,0H, s), 7,66 (3,0H, m), 7,45 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 7,40-7,33 (2,0H, m), 7,31-7,25 (1,0H, m), 3,64 (2,0H, s), 2,70-2,40 (8H, m), 2,61 (3,0H, s), 2,28 (3,0H, s).
158		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl-methanone	440	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,27 (1,0H, s), 7,66 (3,0H, m), 7,46 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 7,38 (1,0H, dd, J=8,3,2,0 Hz), 7,35 (1,0H, s), 7,30 (1,0H, dd, J=8,5,1,7 Hz), 3,75 (2,0H, s),

				2,65-2,55(4,0H, m), 2,61(3,0H, s), 1,82 (4,0H s).
159		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanone	375	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,46 (1H, s), 12,04 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,68-7,55 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,20 (3H, m), 7,09-8,97 (2H, m), 6,33-6,84 (1H, m), 2,53 (3H, s).
160		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanone	375	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,48 (1H, s), 11,81 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,69-7,53 (2H, m), 7,50-7,47 (1H, m), 7,44-7,41 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,15-7,10 (1H, m), 7,07-6,97 (2H, s), 2,53 (3H, s).
161		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanone	375	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,48 (1H, s), 11,76 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,73-7,70 (1H, m), 7,64-7,56 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,30-7,27 (1H, m), 7,20-7,17 (1H, m), 7,00-6,94 (3H, m), 2,53 (3H, s).
162		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-methanone	358	¹ H-NMR (DMSO-D8) δ: 12,48 (1H, s), 12,23 (1H, s), 8,40 (1H, dd, J=4,6,1,7 Hz), 8,27 (1H, s), 8,13 (1H, dd,

				J=8,0,1,6 Hz), 7,61 (2H, m), 7,41 (1H, s) 7,29 (1H, dd, J=8,5, 2,1Hz), 7,187,15 (1H, m), 7,04 (2H, s) 2,53 (3,6H, s).
163		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-fluoro-6-morpholin-4-yl)methyl-1H-indol-2-yl-methanone	474	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, m), 11,74 (1H, s), 8,28 (1H, d; J=5,1Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,58-7,56 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=6,3 Hz), 7,42-7,39 (2H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,05-6,99 (2H, m), 3,62-3,55 (6H, m), 2,53 (3H, s), 2,47-2,39 (4H, m).
164		Axit 2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-carbonyl]-1H-indol-5-carboxylic	401	¹ H-MMR (DMSO-D ₆) δ: 12,57 (1,0H, s), 12,47 (1,0H, d, J=5,4 Hz), 12,04 (1,0H, s), 8,40 (1,0H, s), 8,34 (1,0H, t, J=4,6 Hz), 7,84 (1,0H, dd, J=8,5,1,7 Hz), 7,68-7,62 (2,0H, m), 7,57 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 7,53 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (1,0H, m), 7,106,95 (2,0H, m), 2,54 (3,0H, s).

Bước 1: Tổng hợp

[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon (1001)



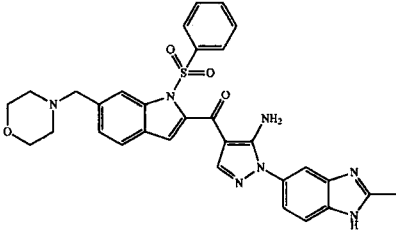
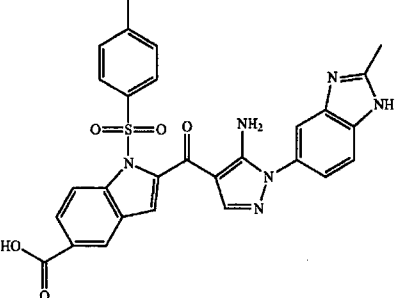
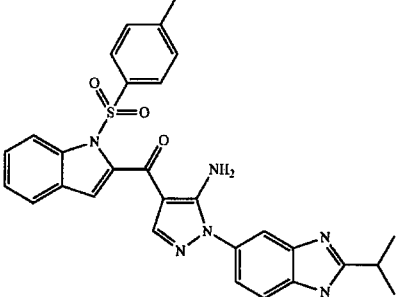
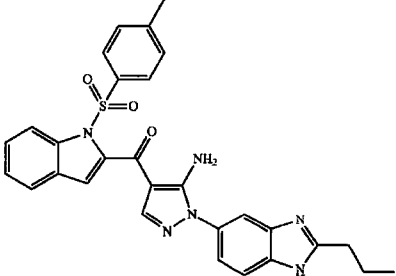
(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin dihydroclorua (830 mg) được thêm vào dung dịch ethanol (15 ml) chứa 2-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-cacbonyl)-3-dimetylamino acrylonitril thô (1,17 g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt có khuấy ở điều kiện hồi lưu trong bốn giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được để lắng ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và rửa bằng ethanol để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon dưới dạng chất rắn màu vàng (1,5 g, với hiệu suất hai bước là 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8,15-8,13 (2H, m), 8,02 (1H, dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, s), 7,76-7,62 (5H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,36-7,26 (4H, m), 2,82 (3H, m)

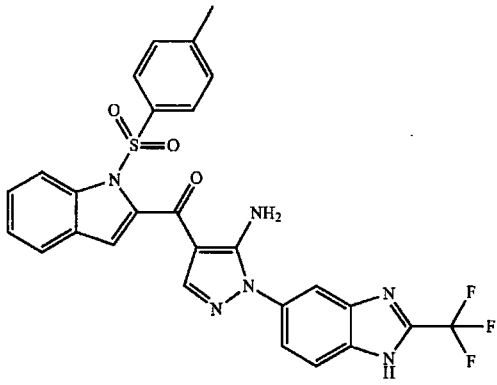
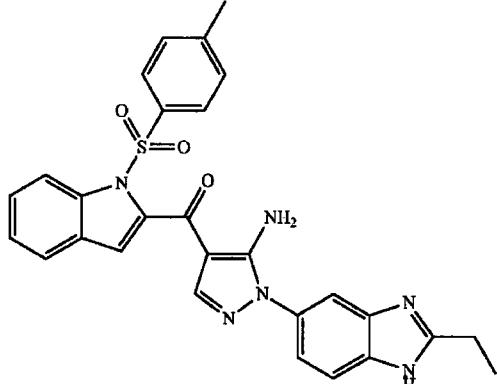
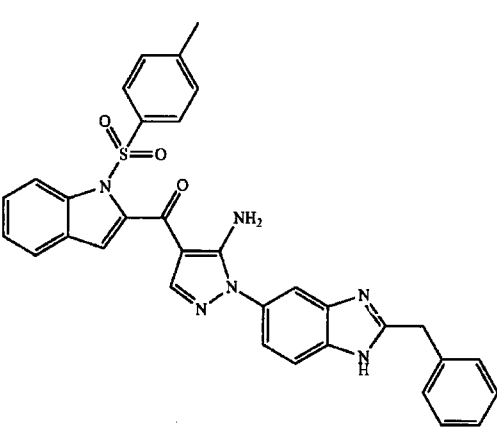
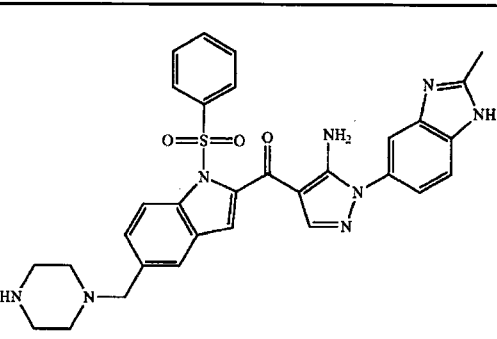
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 497 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Các hợp chất có các số từ 1002 từ 1082, và từ 1511 đến 1527 liệt kê trong Bảng 7 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 1.

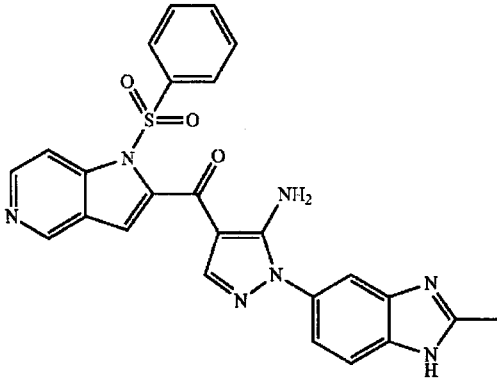
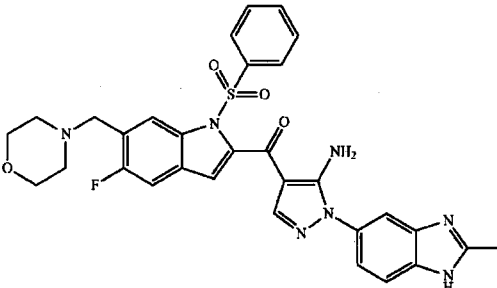
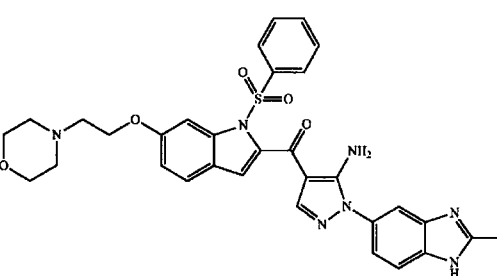
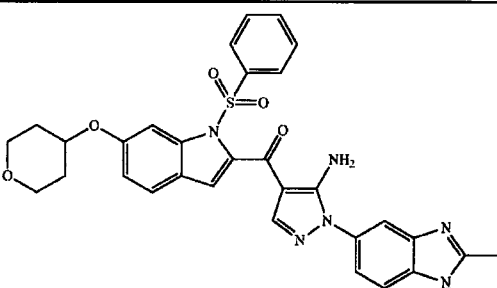
Bảng 7

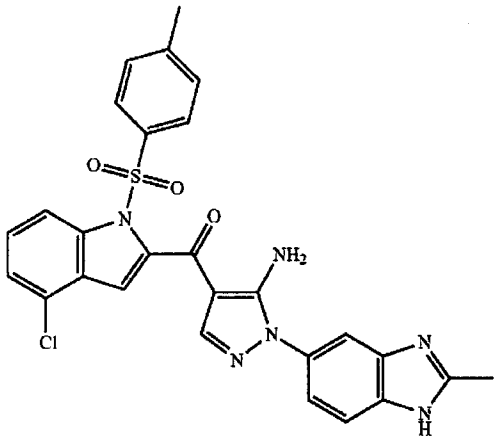
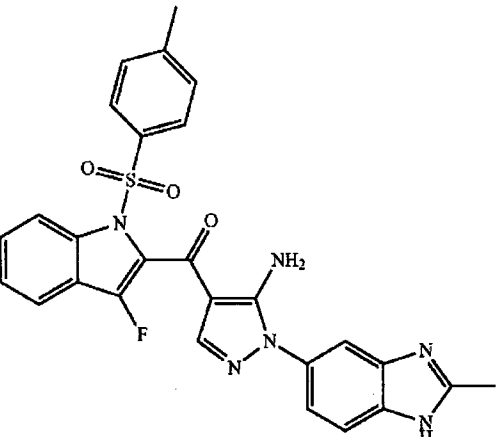
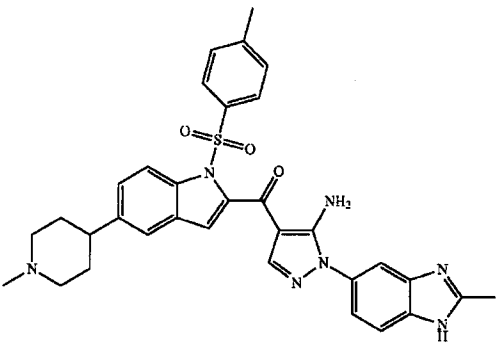
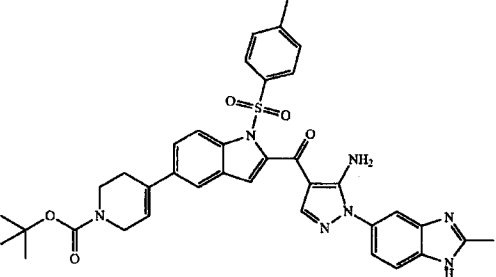
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1002		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl) metanon	596
1003		axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-carboxylic	555
1004		[5-amino-1-(2-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	539
1005		[5-amino-1-(2-propyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	539

1006		[5-amino-1-(1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	497
1007		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-methanon	596
1008		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-4-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-methanon	582
1009		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-4-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-methanon	596

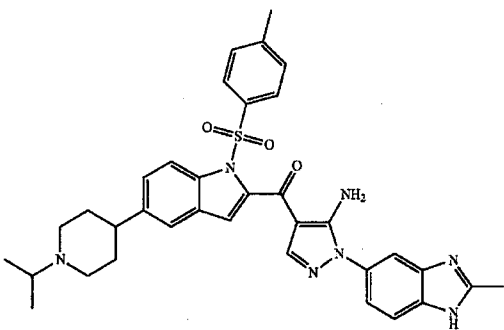
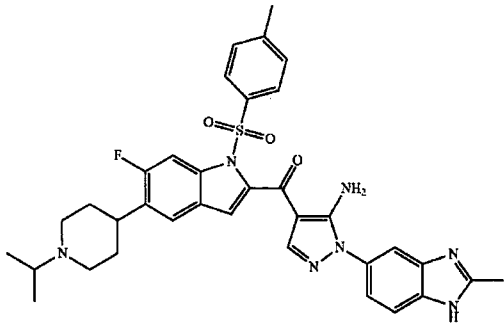
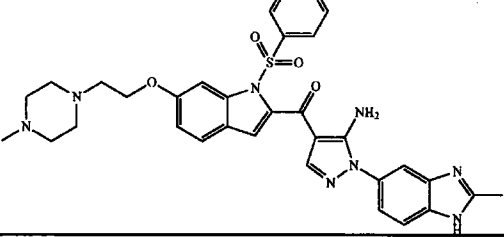
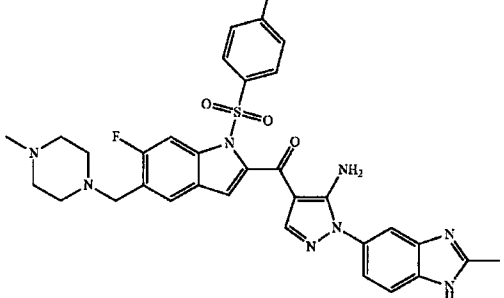
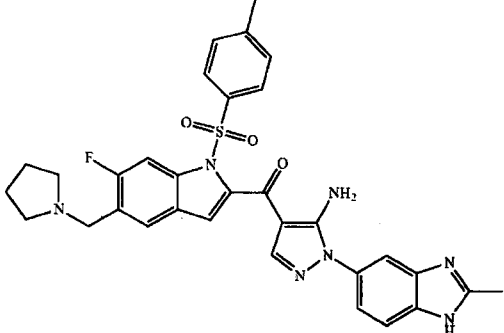
1010		[5-amino-1-(2-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	565
1011		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	525
1012		[5-amino-1-(2-benzyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	587
1013		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-5-piperazin-1-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-methanon	595

1014		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-4-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanon	515
1015		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-5-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanon	515
1016		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-6-fluoro-1H-indol-2-yl)-methanon	515
1017		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-methanon	498

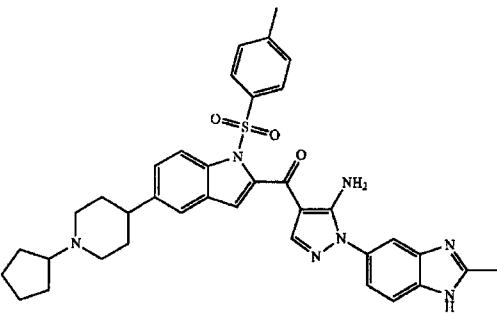
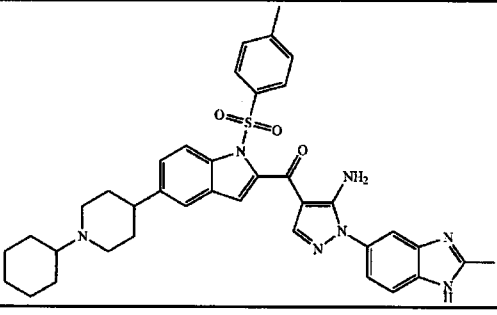
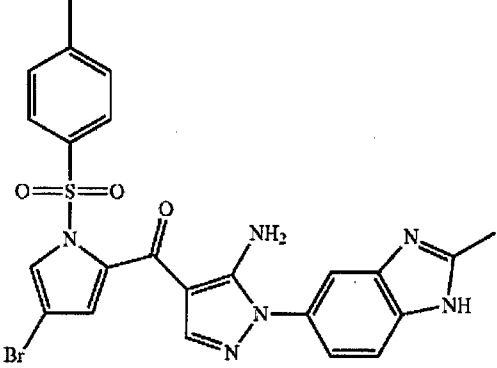
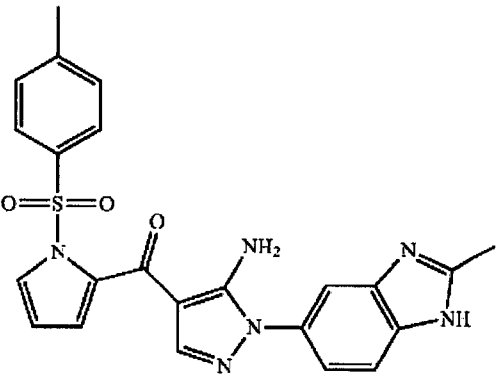
1018		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzen-sulfonyl-1H-pyr olo[3,2-c]pyridin-2-yl)-metanon	498
1019		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-5-fiuro-6-morpholin-4-ylmethly-1H-indol-2-yl)-meta non	614
1020		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-benzensulfonyl-6-(2-morp holin-4-yl-etoxy)-1H-indol-2-yl)-metanon	626
1021		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-benzensulfonyl-6-tetrahyd ropyran-4-yloxy)-1H-indol-2-yl)-metanon	597

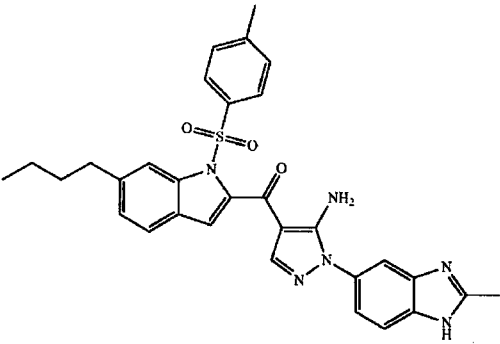
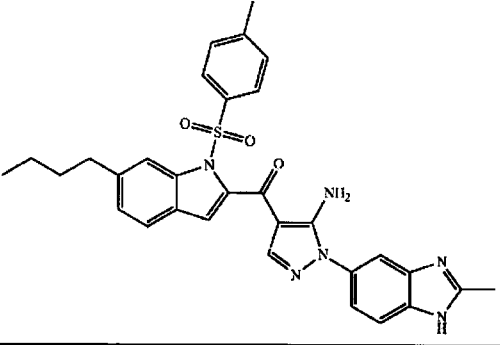
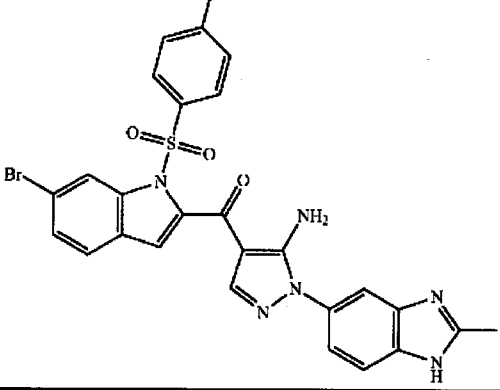
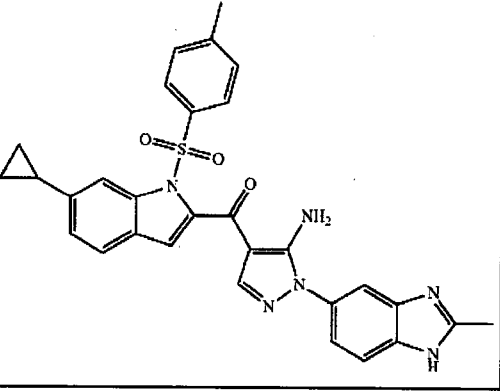
1022		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-chloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	545, 547
1023		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[3-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	529
1024		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	608
1025		tert-butyl este của axit 4-[2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-carbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic	692

1026		tert-butyl este của axit 4-[2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfon yl)-1H-indol-5-yl]-piperidin-1-carboxylic	894
1027		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1 H-pyrazol-4-yl]-[5-((R)-3-flo-pyrolidin-1-ylme tyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-meta non	612
1028		tert-butyl este của axit 4-[2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-6-flo-1-(toluen-4-s ulfonyl)-1H-indol-5-yl]-piperidin-1-carboxylic	712
1029		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)- 1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(1-metyl-piperidin- 4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-m etanon	626
1030		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1 H-pyrazol-4-yl]-[1-benzensulfonyl-6-(tert-buty l-dipheyl-silanyloxymetyl)-1H-indol-2-yl] metanon	765

1031		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metan	836
1032		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	654
1033		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{1-benzensulfonyl-6-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-etoxy]-1H-indol-2-yl}-metanon	639
1034		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(4-metyl-piperadin-1-ylmethy)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	841
1035		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-pyrolidin-1-ylmety l-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metan on	612

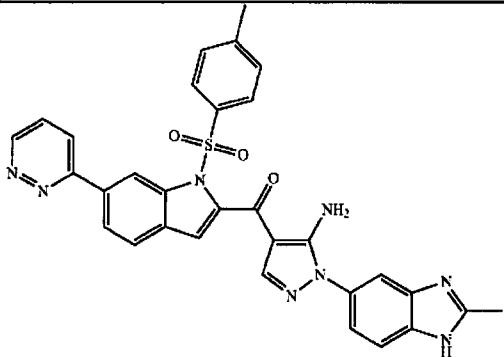
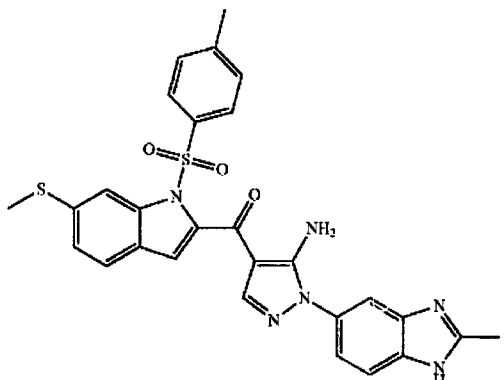
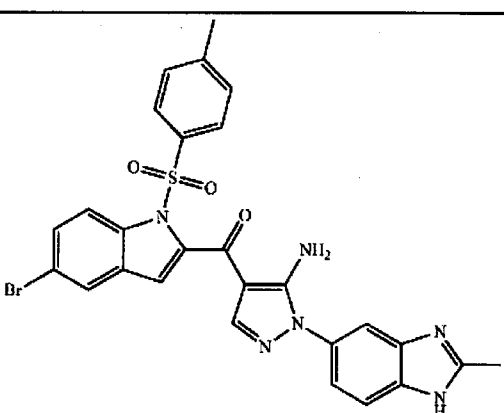
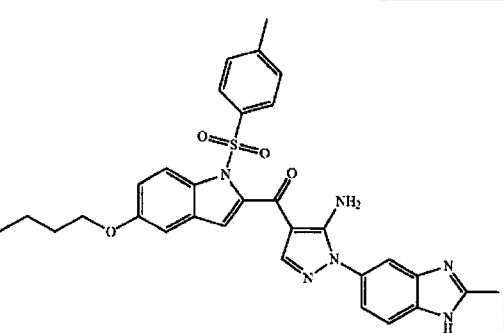
1036		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	608
1037		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	626
1038		[5-amino-1-(2-difluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	644
1039		[5-amino-1-(2-difluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	547

1040		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-(cyclopentyl)piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	662
1041		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-(cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	676
1042		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	539, 541
1043		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	461

1044		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-butyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	567
1045		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl]-metanon	704
1046		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	589, 591
1047		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-cyclopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	551

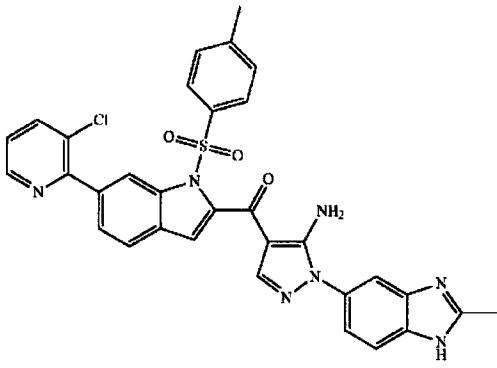
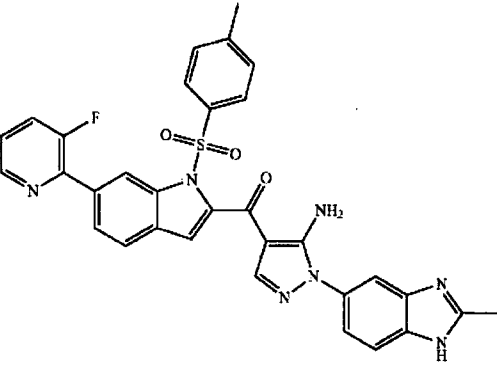
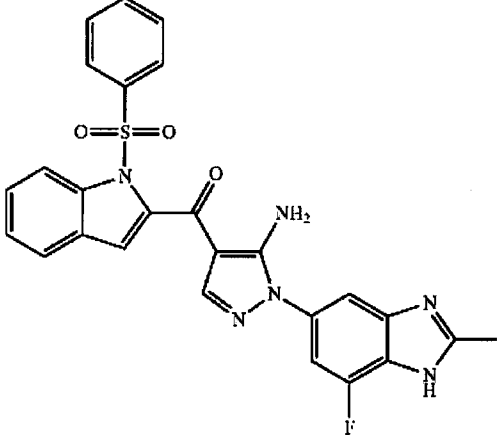
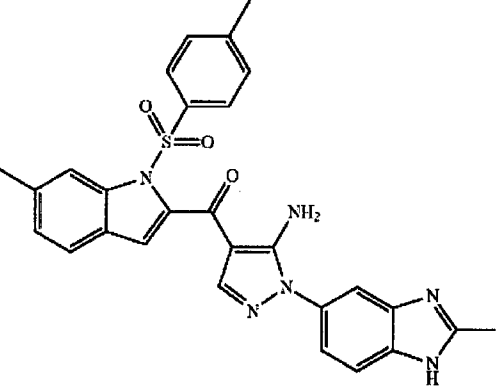
1048		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	589, 591
1049		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	637
1050		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-isopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	553
1051		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-methanon	498

1052		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-triflometyl-1H-indol-2-yl]-metanon	657,65 9
1053		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-bromo-5-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	607,60 9
1054		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-pyridin-2-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	588
1055		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-cyclopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	551

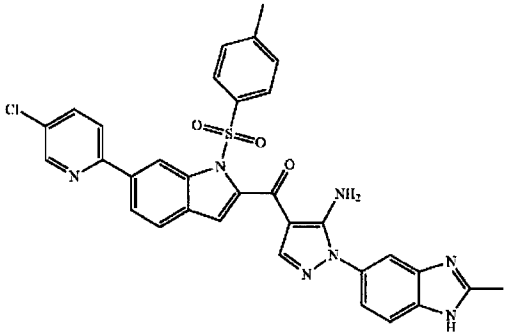
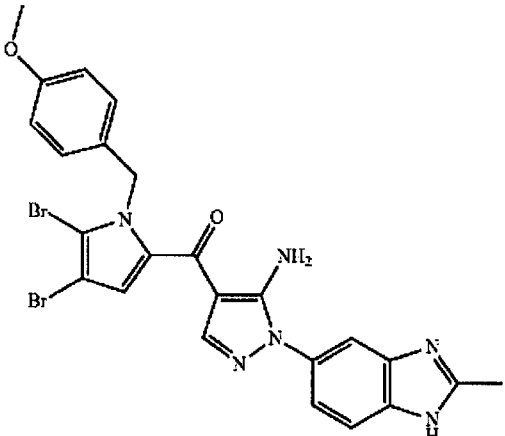
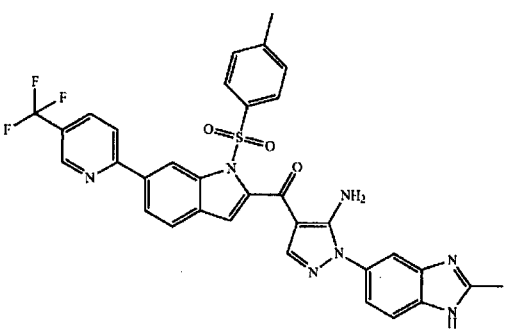
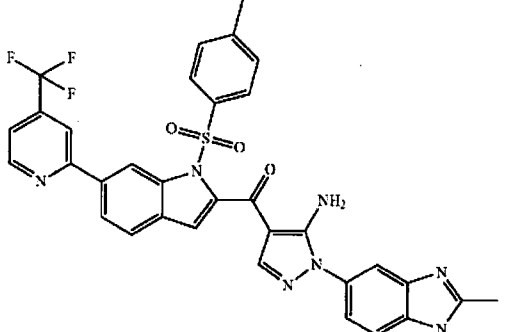
1056		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-pyridazin-3-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	589
1057		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-methylsulfanyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	557
1058		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	589, 591
1059		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-butoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	583

1060		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-isopropoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	569
1061		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2-methoxy-etoxy)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	585
1062		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-4-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon	511
1063		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-4-trimetylsilyl-1H-indol-2-yl)-metanon	593

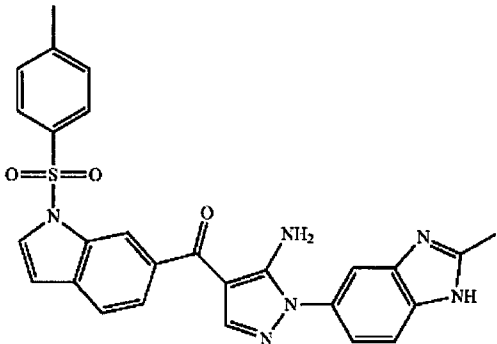
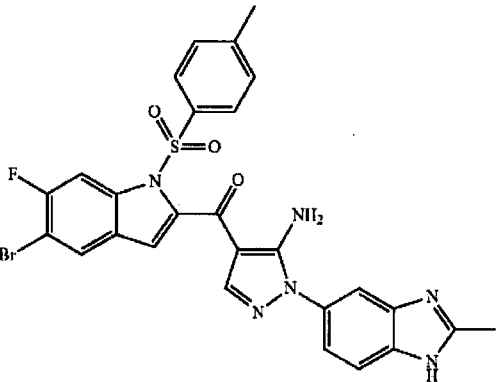
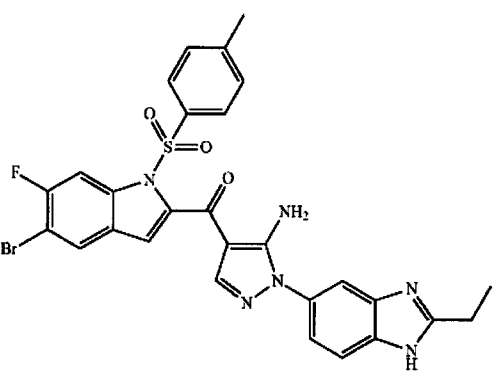
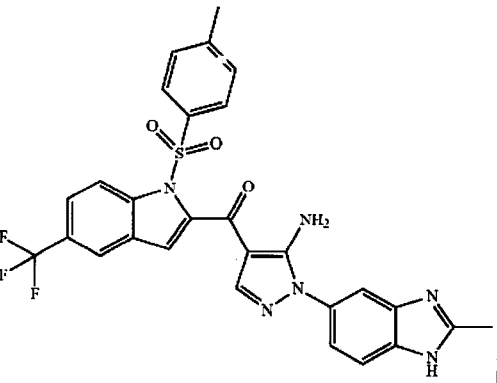
1064		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(toluen-4-sulfonyl)-5H-[1,3] dioxolo [4,5-f] indol-6-yl]-metanon	555
1065		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-xyclopropylmetoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	581
1066		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-4-bromo-1H-indol-2-yl)-metanon	575, 577
1067		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[2,2-diflo-5-(toluen-4-sulfonyl)-5H-[1,3] dioxolo [4,5-f] indol-6-yl]-metanon	591

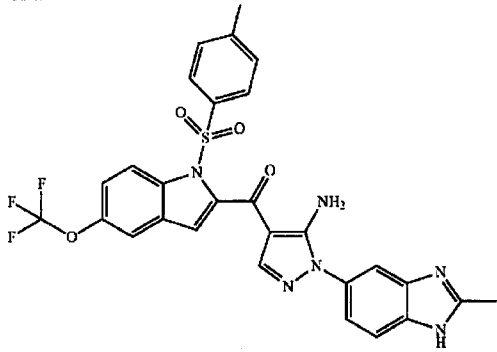
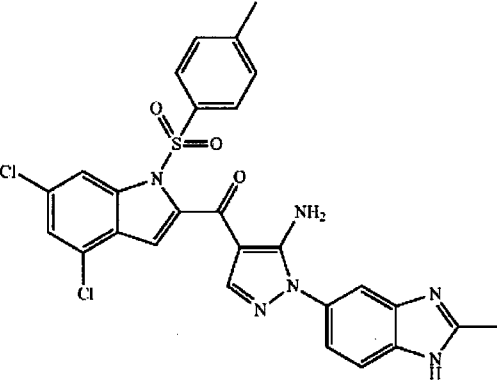
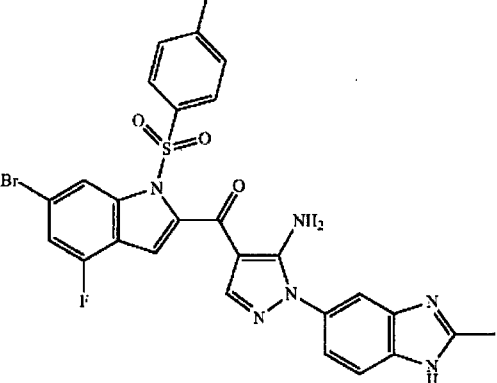
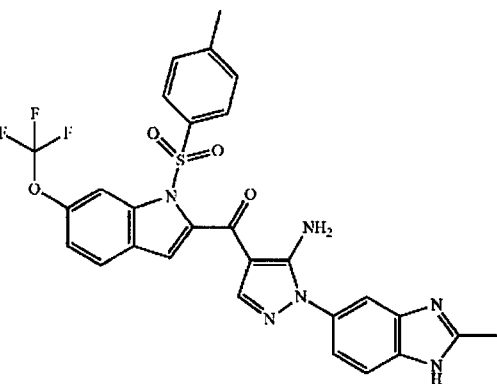
1068		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-clopyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	622
1069		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-flo-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	606
1070		[5-amino-1-(7-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon	515
1071		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-metyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	525

1072		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	606
1073		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-morpholin-4-ylpyridazin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	674
1074		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-chloro-6-(cyclopropylmethoxy)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	815, 617
1075		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(5-trifluoromethylpyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-methanon	656
1076		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(6-trifluoromethylpyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-methanon	656

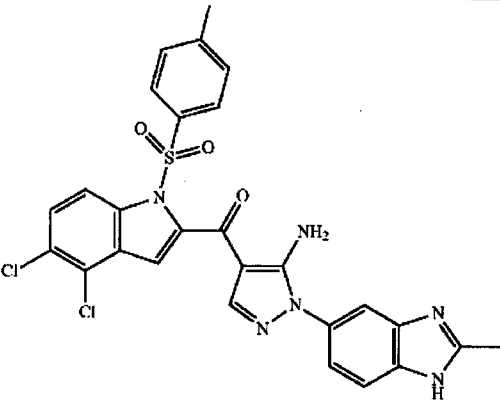
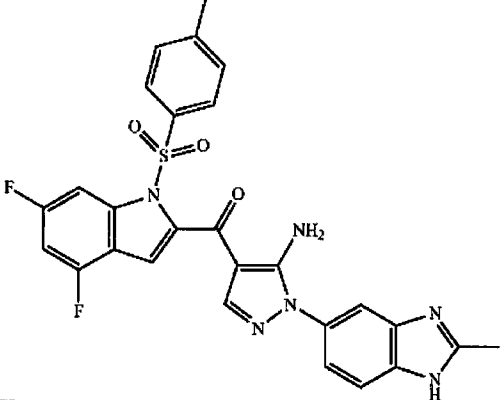
1077		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-chloro-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	621, 623
1078		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,5-dibromo-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	583,58 5,587
1079		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	656
1080		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	656

1081		[5-amino-1-(7-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-yl)-methanon	515
1082		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzensulfonyl-4-isopropyl-1H-indol-2-yl)-methanon	539
1511		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-chloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	545
1512		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-chloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	545
1513		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-methanon	511

1514		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-metanon	511
1515		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-bromo-6-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	607
1516		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-bromo-6-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	621
1517		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	579

1518		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-triflometoxy-1H-indol-2-yl]-metanon	595
1519		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,6-diclo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	579
1520		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-bromo-4-flo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	607
1521		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-triflometoxy-1H-indol-2-yl]-metanon	595

1522		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-2-yl]-methanon	609
1523		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-ethyl-1H-indol-2-yl]-methanon	593
1524		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5,6-dichloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	579
1525		[5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-bromo-5-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	621

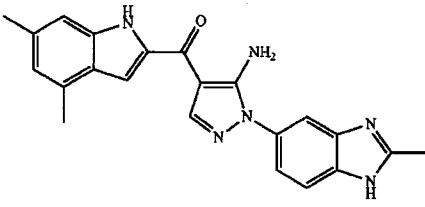
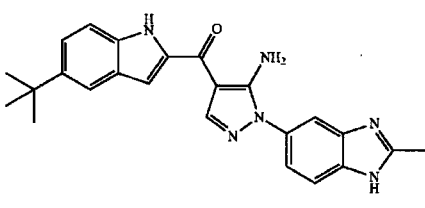
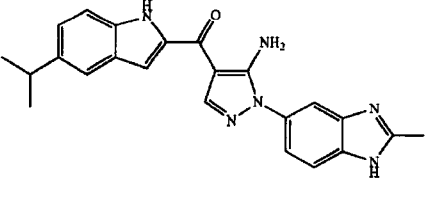
1526		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,5-dichloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	579
1527		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,6-difluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	547

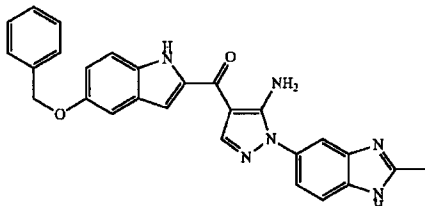
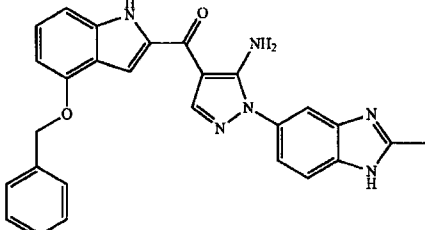
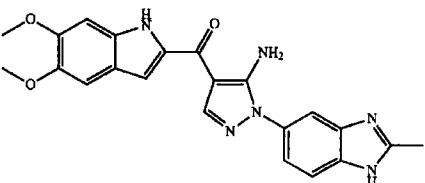
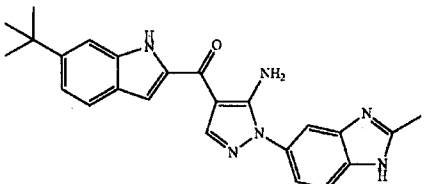
Các ví dụ từ 165 đến 195, và từ 247 đến 254

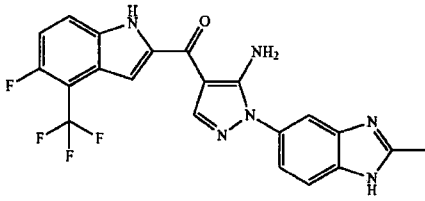
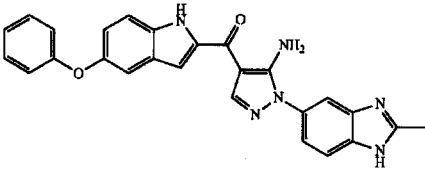
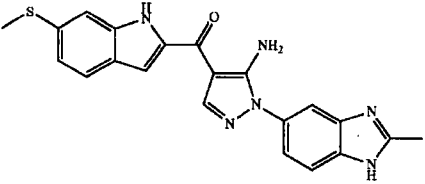
Các hợp chất theo các Ví dụ từ 165 đến 195, và từ 247 đến 254 liệt kê trong Bảng 8 được tổng hợp nhờ sử dụng các hợp chất có vòng indol với các nguyên tử nitơ không bảo vệ bằng phương pháp tương tự như trong Bước 1.

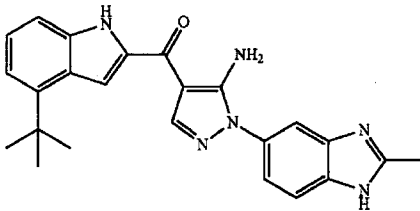
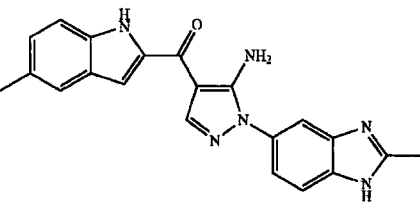
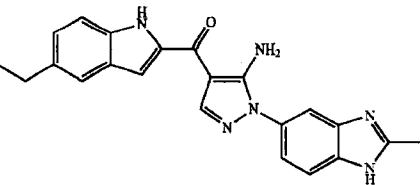
Bảng 8

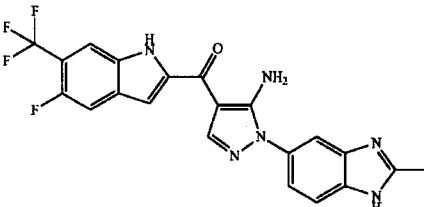
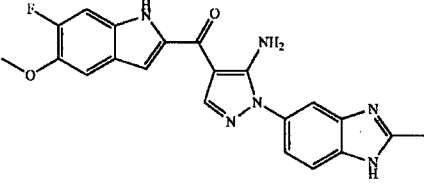
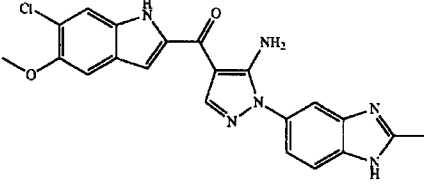
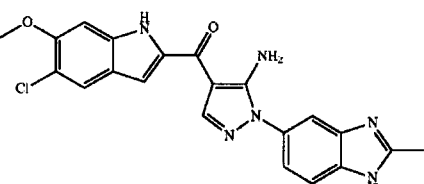
Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất	m/z	¹ H-NMR
165		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-methanone	387	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,47 (1H, s), 11,56 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,62 (2H, s), 7,39-7,35 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,13 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,99 (2H, s), 6,91 (1H, dd, J= 8,5, 2,4 Hz), 3,78 (3H, s), 2,53 (3H, s).
166		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-dimethoxy-1H-indol-2-yl)-methanone	417	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,46 (1H, s), 11,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,22 (1H, s), 7,62-7,57 (2H, m), 7,31-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, d, J=1,8Hz), 6,92 (2H, d, J=22,0 Hz), 6,53 (1H, s), 6,21 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,88 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,53 (3H, s).
167		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-methoxy-1H-indol-2-yl)-methanone	387	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,47 (1H, s), 11,73 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,62-7,60 (2H, m), 7,32-7,28 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J=7,9, 4,0 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,98 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,3 Hz), 3,92 (3H, s), 2,53 (3H, s).
168		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-methanone	387	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12,46 (1H, s), 11,53 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,60-7,57 (3H, m), 7,41 (1H, d, J=1,8

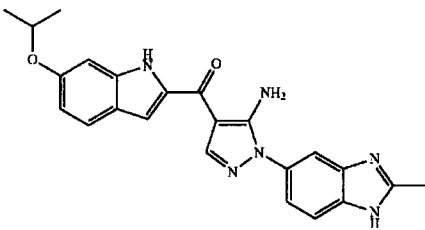
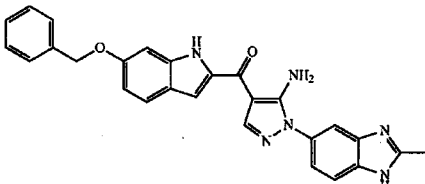
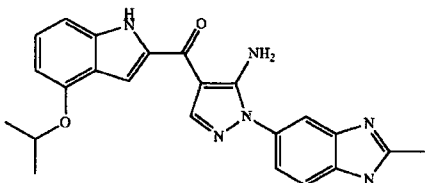
		metanon		Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 6,95-6,93 (3H,m), 6,75 (1H, dd, J= 8,9, 2,1Hz), 3,80 (3H, s), 2,53 (3H, s).
169		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-dimetyl-1H-indol-2-yl)-metanon	385	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,51 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,65-7,57 (2H, brm), 7,40 (1H, brs), 7,29 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,07 (1H, br s), 6,96 (2H, brs), 6,70 (1H, brs), 2,53 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,37 (3H, s).
170		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon	413	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,55 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,64-7,68 (2H, brm), 7,63 (1H, d, J=1,5Hz), 7,41 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,40 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=8,5, 1,5 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 6,99 (2H, brs), 2,53 (3H, d, J=4,3 Hz), 1,35 (9H, s).
171		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon	399	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,56 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,64-7,56 (2H, brm), 7,50 (1H, s), 7,40 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,37 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,17 (1H, dd, J=8,5, 1,5 Hz), 6,98 (2H, br s), 3,01-2,94 (1H, m), 2,53 (3H, s), 1,26 (6H, d, J= 6,7 Hz).

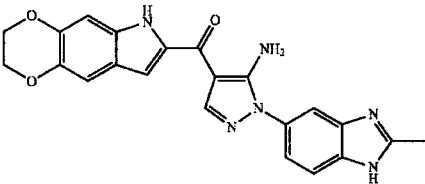
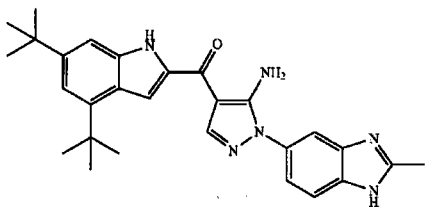
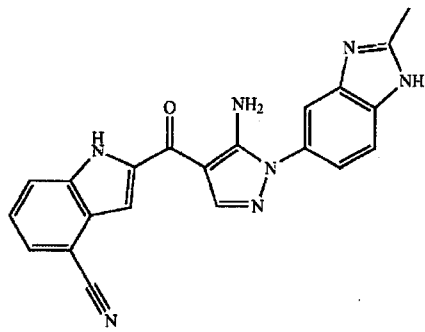
172		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon	463	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,58 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,27 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 7,65-7,55 (2H,m), 7,49-7,47 (2H, m), 7,42-7,38 (3H,m), 7,33-7,29 (3H, m), 7,21 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,01-6,98 (3H, m), 5,12 (2H, s), 2,53 (3H, s).
173		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon	463	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,75 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,27 (1H, s), 7,62-7,58 (4H, m), 7,42 (2H, t, $J=10,4$ Hz), 7,35-7,30 (3H, m), 7,15 (1H, dd, $J=7,9, 4,0$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,97 (2H, d, $J= 19,5$ Hz), 6,64 (1H, d, $J= 7,9$ Hz), 5,29 (2H, s), 2,53 (3H, s).
174		5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5,6-dimethoxy-1H-indol-2-yl)-metanon	417	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,45 (1H, s), 11,43 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 8,24 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 7,66-7,55 (2H, m) 5,32-7,27 (2H, m), 7,12 (1H, s), 6,94-6,91 (3H, m), 3,81 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,53 (3H, s).
175		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon	413	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,45 (1H, s), 11,63 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,62-7,58 (2H, brm), 7,61 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,44 (1H, s), 7,38 (1H,

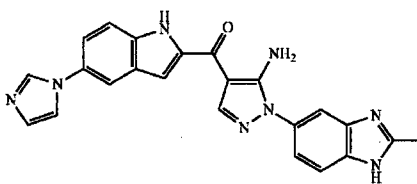
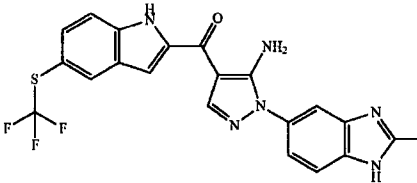
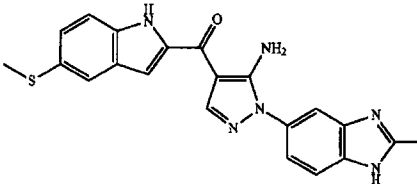
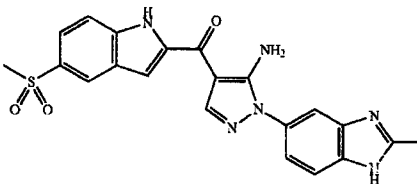
				d, J=1,2 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 6,98 (2H, brs), 2,53 (3H, s), 1,35 (9H, s).
176		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-(4-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl))-methanone	443	443 1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,48 (1,0H, br s), 12,38 (1,0H, br s), 8,22 (1,0H, s), 7,82 (1,0H, dd, J=9,0, 4,2 Hz), 7,64-7,59 (2,0H, m), 7,38-7,28 (3,0H, m), 7,10-7,07 (2,0H, brm), 2,54 (3,0H, s).
177		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-phenoxy-1H-indol-2-yl)-methanone	449	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,77 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,68-7,55 (2H, brm), (1H, d, J=8,8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,37-7,33 (2H, m), 7,27 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,06-7,00 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 6,96 (2H, d, J=7,5 Hz), 2,53 (3H, s).
178		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-methylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-methanone	403	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,45 (1H, s), 11,62 (1H, d, J= 1,8 Hz), 8,29 (1H, d, J= 5,5 Hz), 7,65-7,61 (2H, m), 7,56 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,43 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,30-7,26 (1H, m), 7,02-7,00 (2H, m), 6,97 (1H, s), 2,53 (3H, d, J=1,8 Hz), 2,52

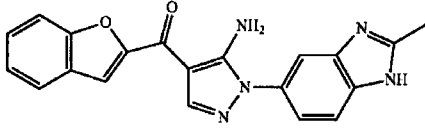
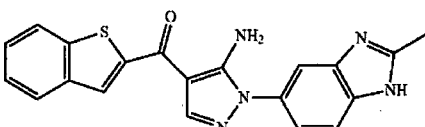
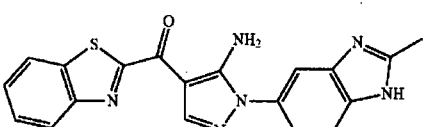
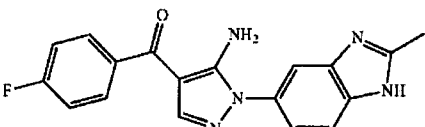
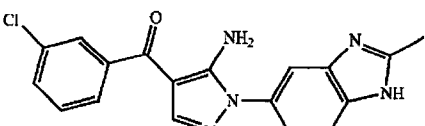
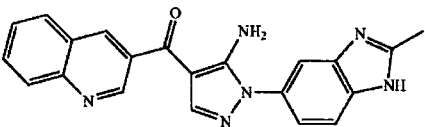
				(3H, s).
179		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-methanon	413	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, br s), 11,76 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,63-7,58 (2H, brm), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,17 (1H, t, J=7,9 Hz), 6,97 (2H, brs), 6,95 (1H, d, J=7,9 Hz), 2,54 (3H, s), 1,51 (9H, s).
180		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-methyl-1H-indol-2-yl)-methanon	371	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, brs), 11,55 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,60-7,58 (2H,m), 7,45 (1H, s), 7,36 (1H, d, J= 8,4 Hz), 7,33 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 6,96 (2H, brs), 2,52 (3H, s), 2,38 (3H, s).
181		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-ethyl-1H-indol-2-yl)-methanon	385	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,46 (1H, s), 11,56 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,60-7,58 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,38 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,35-7,35 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 2,1 Hz), 7,11 (1H, dd, J=8,5, 1,7 Hz), 6,96 (2H, s), 2,69-2,66 (2H, m), 2,52 (3H, s), 1,22 (3H, t, J=7,5 Hz).

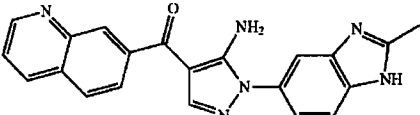
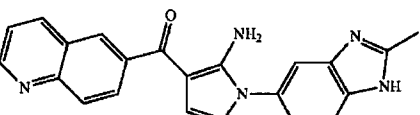
182		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-fluoro-6-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl)-methanone	443	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,48 (1,0H, br s), 12,24 (1,0H, br s), 8,31 (1,0H, s), 7,82 (1,0H, d, J=5,9 Hz), 7,73 (1,0H, d, J=11,2 Hz), 7,65-7,54 (3,0H, m), 7,29 (1,0H, d, J=8,3 Hz), 7,13-7,09 (2,0H, br m), 2,54 (3,0H, s).
183		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-fluoro-5-methoxy-1H-indol-2-yl)-methanone	405	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 (1H, s), 11,64 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,64-7,57 (2H, brm), (1H, s), 7,32 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J=11,6 Hz), 6,98 (2H, br s), 3,86 (3H, s), 2,53 (3H, s).
184		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-chloro-5-methoxy-1H-indol-2-yl)-methanone	421, 423	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,46 423(1H, s), 11,65 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,85-7,55 (2H, brm), (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,01 (2H, brs), 3,87 (3H, s), 2,53 (3H, s).
185		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-chloro-6-methoxy-1H-indol-2-yl)-methanone	421, 423	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,45 423(1H, s), 11,70 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,64-7,55 (2H, br m), 7,38 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,06

				(1H, s), 6,97 (2H, br s), 3,89 (3H, s), 2,53 (3H, s).
186		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-methanon	415	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,43 (1,0H, s), 13,41 (2.OH, s), 8,27 (1,0H, s), 7,7-7,50 (3,0H, m), 7.,38 (1,0H, s), 7,29(1,0H, dd, J=8,5, 1,7 Hz), 6,95-6,90 (2,0H, m), 6,72 (1,0H, dd, J=8,7, 2,2 Hz), 4,62-4,66 (1,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 1,31 (6.OH, d, J=6,1Hz).
187		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-methanon	463	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,45 (1H, s), 11,52 (1H, s), 8,27 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,64 (1H, dd, J=4,9, 3,3 Hz), 7,57 (2H, dd, J=8,5, 4,3 Hz), 7,50-7,49 (2H, m), 7,42-7,39 (3H,m), 7,35-7,26 (2H,m), 7,00-6,94 (3H,m), 6,82 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Hz), 5,14 (2H, s), 2,53 (3H, s).
188		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-methanon	415	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,47 (1,0H, brs), 11,69 (1,0H, br s), 8,23 (1,0H, s), 7,64-7,59 (2,0H, m), 7,29 (1,0H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 7,25-7,25 (1,0H, brm), 7,15 (1,0H, dd,J=8,0, 8,0 Hz), 7,04-6,97 (3,0H, m), 6,55 (1.OH, d, J=8,0 Hz), 4,79-4,73 (1.OH, m), 2,53

				(3,0H, s), 1,38 (6,0H, d, J=5,9 Hz).
189		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-(2,3-dihydro-6H-[1,4]dioxin[2,3-f]indol-7-yl)-methanone	415	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,44 (1H, s), 11,27 (1H, d, J= 1,6 Hz), 8,24 (1H, s), 7,64-7,62 (1H, br m), 7,58-7,54 (1H, br m), 7,26 (1H, br m), 7,28 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,08 (1H, s) 6,97 (1H, brs), 6,91 (1H, brs), 6,87 (1H, s), 4,27-4,22 (4H, m), 2,53 (3H, s).
190		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-di-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-methanone	469	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,47 (1.OH, brs), 11,61 (1.OH, brs), 8,19 (1.OH, s), 7,62 (2,0H, br s), 7,37 (1.OH, s), 7,32-7,28 (2.OH, m), 7,05 (1.OH, s), 6,96 (2.OH, brs), 2,53 (3,0H, s), 1,51 (9.OH, s), 1,34 (9.OH, s).
191		2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-carbonyl]-1H-indol-4-carbonitrile	382	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 12,44 (1,0H, s). 12,33 (1,0H, s), 8,36 (1,0H, s), 7,84 (1,0H, d, J=8,2 Hz), 7,70-7,60 (3,0H, m), 7,45-7,35 (2.OH, m), 7,29 (1,0H, dd, J= 8,5, 1,9 Hz), 7,06 (1,0H, m), 2,53 (3,0H, s).

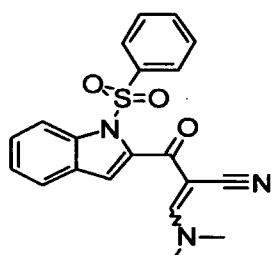
192		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-yl)-methanon	423	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) □: 8,31 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=2,0Hz), 7,70 (1H, s), 7,60-7,59 (3H, m), 7,50-7,47 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,11 (1H, d, J= 0,8 Hz), 7,09 (2H, brs), 2,53 (3H, s).
193		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-trifluoromethylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-methanon	457	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) □: 12,31 (1H, br s), 8,32 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,61-7,59 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,48 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,14 (2H, brs), 2,53 (3H, s).
194		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-methylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-methanon	403	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) □: 12,48 (1H, s), 11,76 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,62-7,62 (3H, m), 7,44 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,39 (1H, s), 7,29 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,23 (1H, dd, J= 8,6, 1,8 Hz), 7,02 (2H, br s), 3,34 (3H, s), 2,54 (3H, s).
195		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-methylsulfonyl-1H-indol-2-yl)-methanon	435	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) □: 12,46 (1H, br s), 12,30 (1H, br s), 8,34-8,30 (1H, m), 8,33 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J= 8,6, 1,8 Hz), 7,72-7,68 (2H, in), 7,68-7,65 (1H, m), 7,62-7,60 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,08 (2H, br s), 3,34 (3H, s).

				s), 2,54 (3H, s).
247		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzofuran-2-yl-metanon	358	9,21 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (t, J=8 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,17 (m, 2H), 2,66 (s, 3H).
248		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzothienophen-2-yl-metanon	374	1H-NMR 12,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,65 (in, 1H), 7,56 (in, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).
249		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzothiazol-2-yl-metanon	375	8,83 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 2,73 (s, 3H).
250		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-fluorophenyl)-metanon	336	7,85 (m, 4H), 7,55 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,7 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 2,73 (s, 3H).
251		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(3-chlorophenyl)-metanon	352	7,77 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,03 (br s, 2H), 2,51 (m, 3H).
252		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-3-yl-metanon	369	9,21 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,73 (t, J=6,2 Hz, 1H), 7,64 (d,

				J=8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 2,74 (s, 3H).
253		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-7-yl-methanone	369	9,05 (m, 1H), 8,52 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,69 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 2,79 (s, 3H).
254		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-6-yl-methanone	369	9,02 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,66 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 2,74 (s, 3H)

Bước 2: Tổng hợp

2-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-cacbonyl)-3-dimetyl-amino-acrylonitril (1083)



N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (620 μ l) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch tetrahydrofuran (THF) (8,5 ml) chứa 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril (1,0 g, 3,08 mmol), và khuấy trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-cacbonyl)-3-dimetyl-amino-acrylonitril thô dưới dạng chất vô định hình màu vàng. Sản phẩm thô thu được được sử

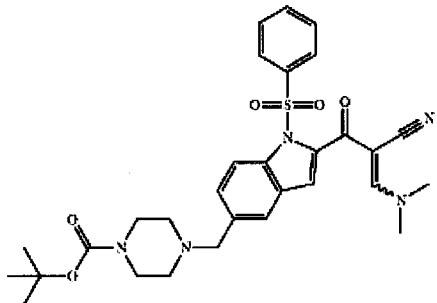
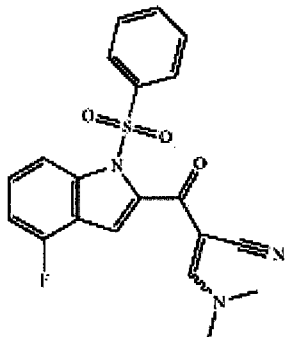
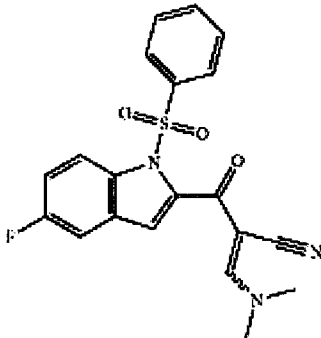
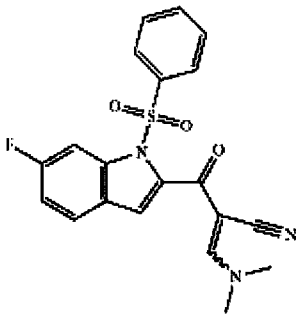
dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

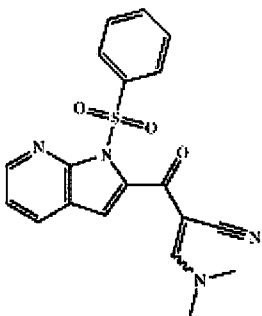
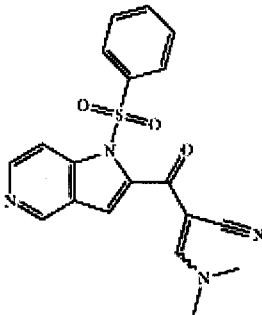
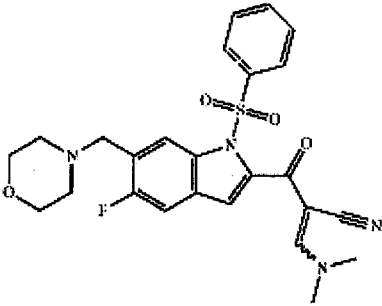
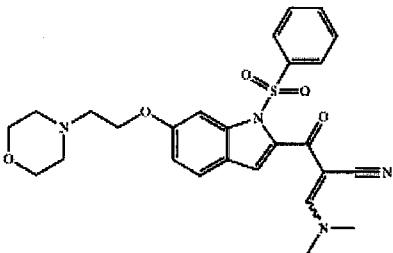
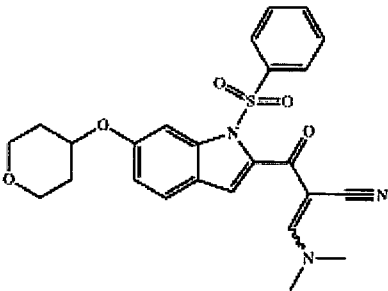
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 380 $[(M+H)^+]$

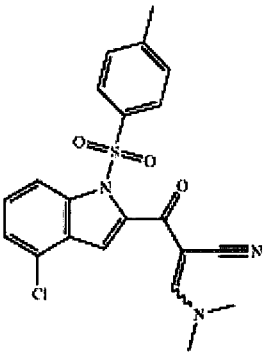
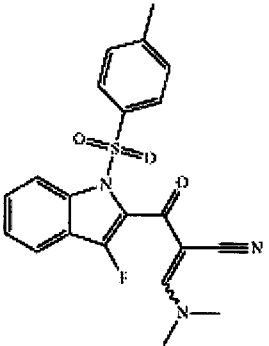
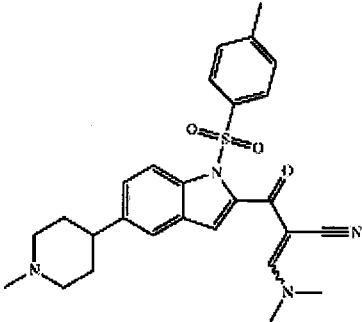
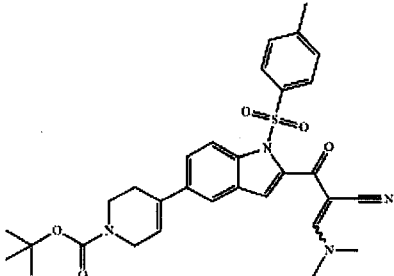
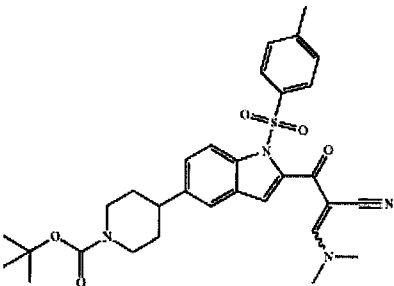
Các hợp chất có các số từ 1084 đến 1184, và từ 1528 đến 1549 liệt kê trong Bảng 9 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 2.

Bảng 9

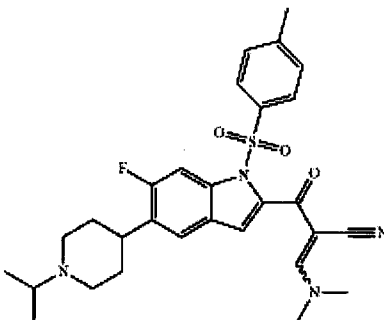
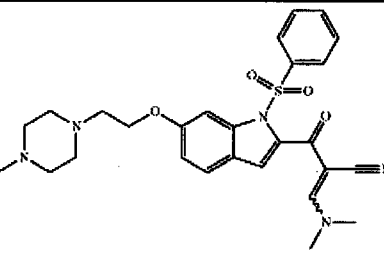
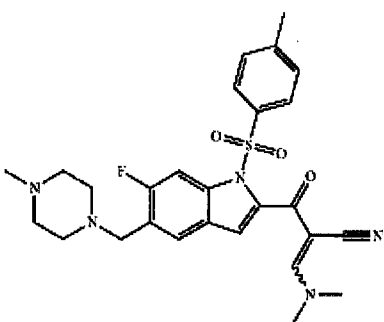
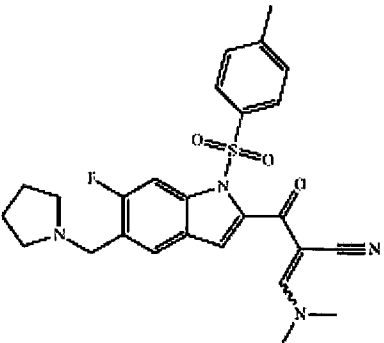
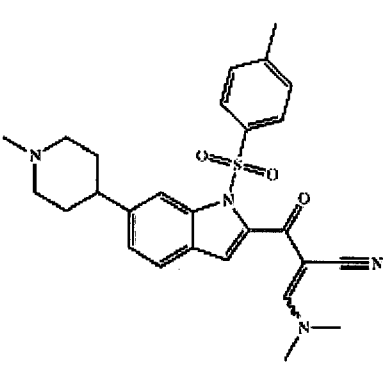
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1084		2-(1-benzensulfonyl-6-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	479
1085		2-(1-benzensulfonyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-cacbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	479
1086		2-(1-benzensulfonyl-4-morpholin-4-yl-1H-indol-2-cacbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	465
1087		2-(1-benzensulfonyl-4-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-cacbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	479

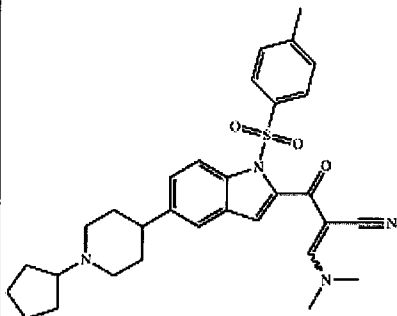
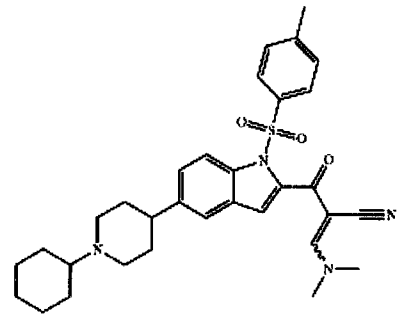
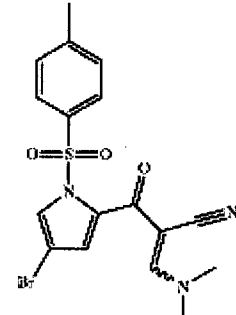
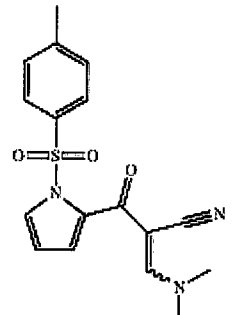
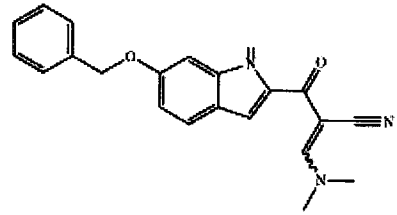
1088		tert-butyl este của axit 4-[1-benzensulfonyl-2-(2-cyano-3-dimethylamino-acryloyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-carboxylic	578
1089		2-(1-benzensulfonyl-4-fluoro-1H-indol-2-yl)-3-dimethylamino-acrylonitrile	398
1090		2-(1-benzensulfonyl-5-fluoro-1H-indol-2-yl)-3-dimethylamino-acrylonitrile	398
1091		2-(1-benzensulfonyl-6-fluoro-1H-indol-2-yl)-3-dimethylamino-acrylonitrile	398

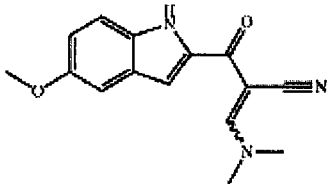
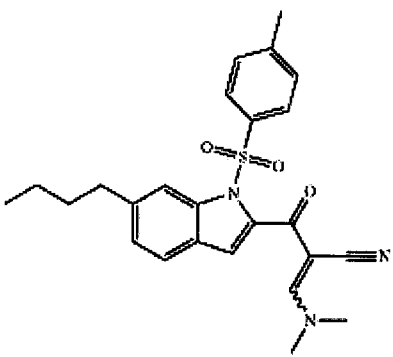
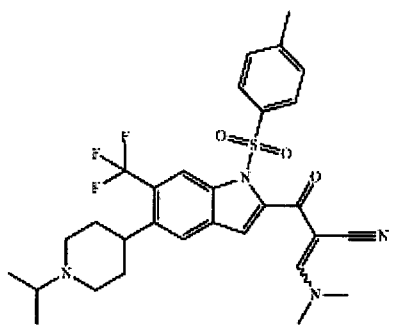
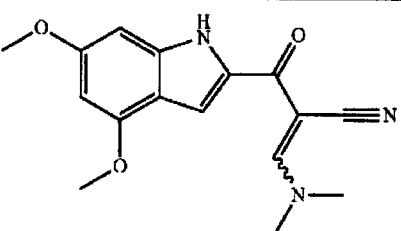
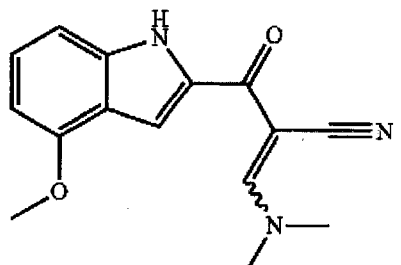
1092		2-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	381
1093		2-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	381
1094		2-(1-benzensulfonyl-5-(6-morpholin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	497
1095		2-[1-benzensulfonyl-6-(2-morpholin-4-yletoxy)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	509
1096		2-[1-benzensulfonyl-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	480

1097		2-[4-chloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitril	428, 430
1098		3-dimethylamino-2-[3-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitril	412
1099		3-dimethylamino-2-[5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitril	491
1100		tert-butyl este của axit 4-[2-(2-cyano-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic	575
1101		tert-butyl este của axit 4-[2-(2-cyano-3-dimethylamino-acryloyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-yl]-piperidin-1-carboxylic	577

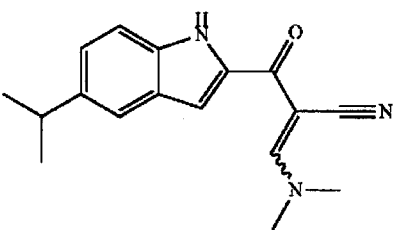
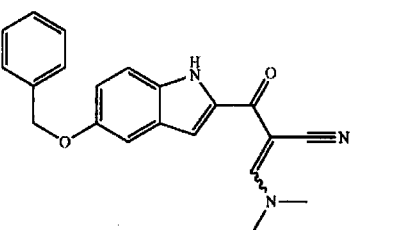
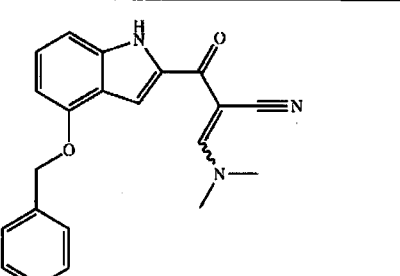
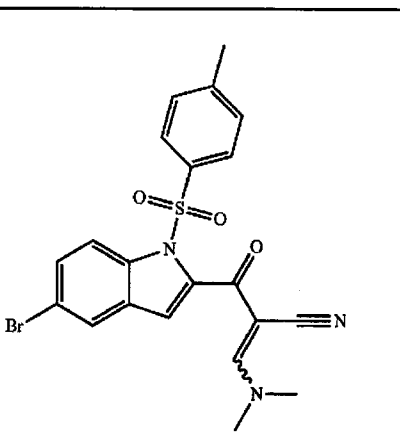
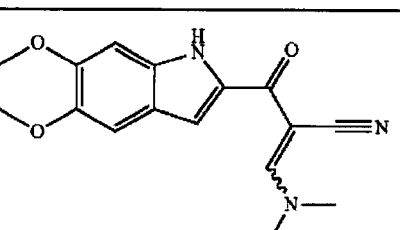
1102		3-dimethylamino-2-[5-((R)-3-fluoropyrrolidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	495
1103		tert-butyl este của axit 4-[2-(2-cyano-3-dimethylaminoacryloyl)-6-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-yl]-piperidin-1-carboxylic	595
1104		3-dimethylamino-2-[6-fluoro-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	509
1105		2-[1-benzensulfonyl-6-(tert-butyldiphenylsilyloxymethyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	648
1106		3-dimethylamino-2-[5-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	519

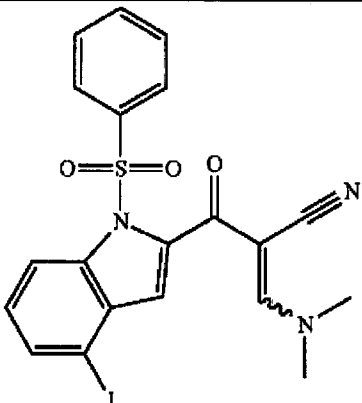
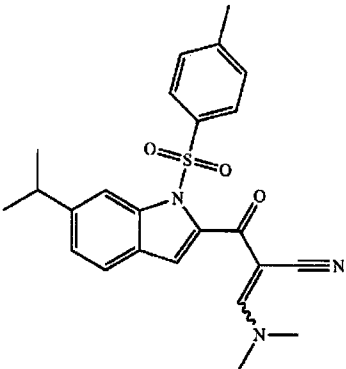
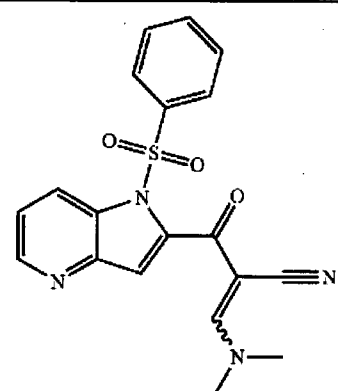
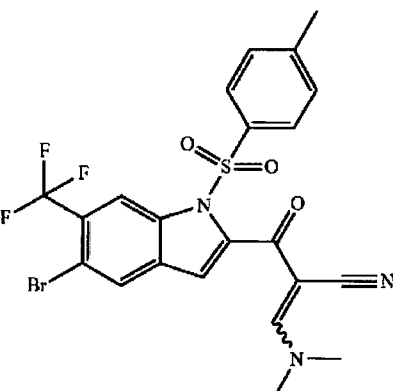
1107		3-dimethylamino-2-[6-fluoro-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	537
1108		2-(1-benzensulfonyl-6-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-1H-indol-2-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitrile	522
1109		3-dimethylamino-2-[6-fluoro-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	524
1110		3-dimethylamino-2-[6-fluoro-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	495
1111		3-dimethylamino-2-[6-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	491

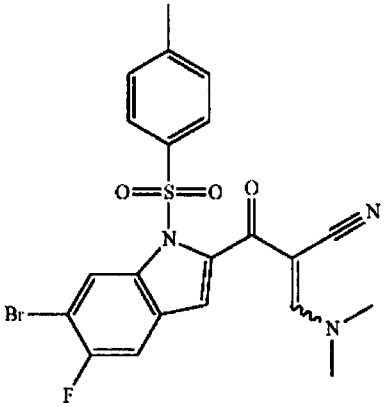
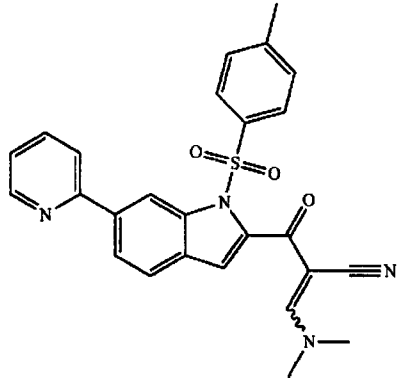
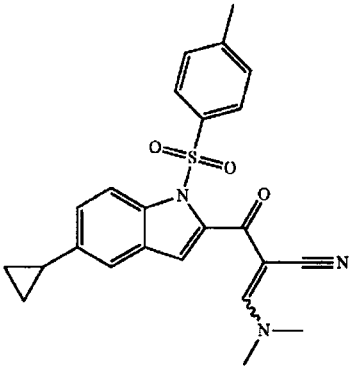
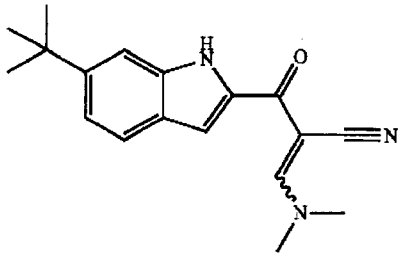
1112		2-[5-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitril	545
1113		2-[5-(1-cyclohexyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitril	559
1114		2-[4-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitril	422, 424
1115		3-dimethylamino-2-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrol-2-carbonyl]-acrylonitril	344
1116		2-(6-benzyloxy-1H-indol-2-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	346

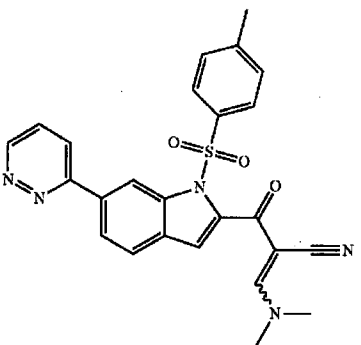
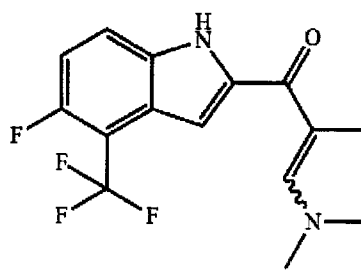
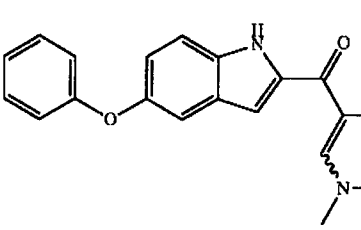
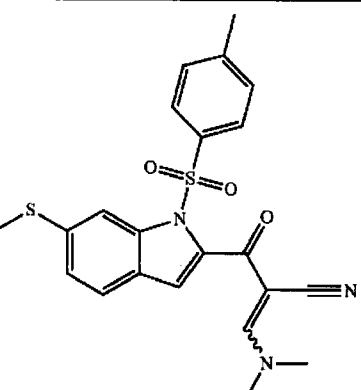
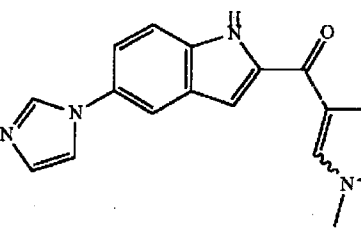
1117		3-dimethylamino-2-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-acrylonitril	270
1118		2-[6-butyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitril	450
1119		3-dimethylamino-2-[5-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl]-acrylonitril	587
1120		2-(4,6-dimethoxy-1H-indol-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitril	300
1121		3-dimethylamino-2-(4-methoxy-1H-indol-2-yl)-acrylonitril	270

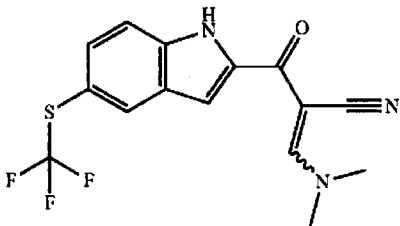
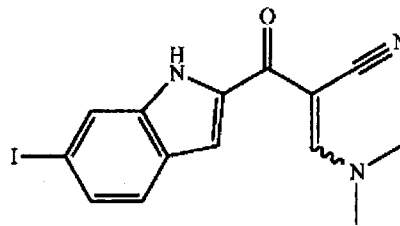
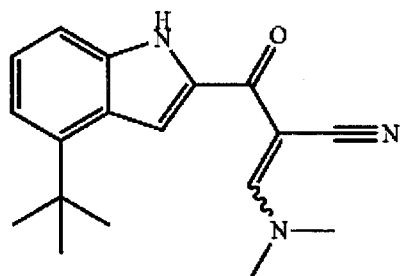
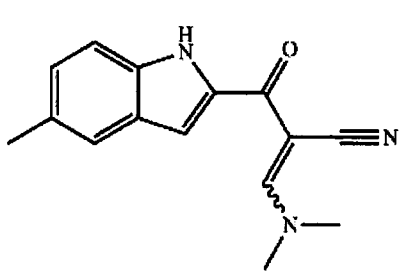
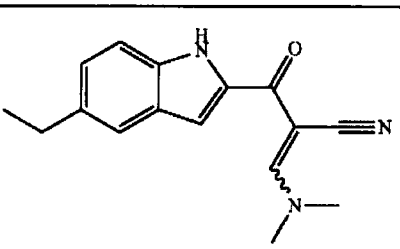
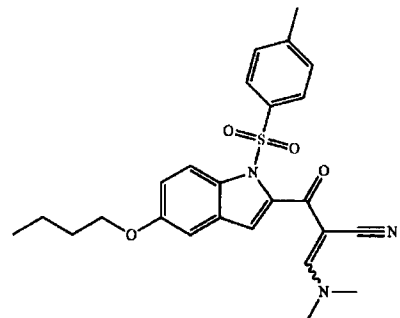
1122		3-dimethylamino-2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-acrylonitrile	270
1123		3-dimethylamino-2-(4,6-dimethyl-1H-indol-2-yl)-acrylonitrile	268
1124		2-[6-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	472, 474
1125		2-[6-cyclopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	434
1126		2-(5-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	296

1127		3-dimethylamino-2-(5-isopropyl-1H-indol-2-carbonyl)-acrylonitril	282
1128		2-(5-benzyloxy-1H-indol-2-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	346
1129		2-(4-benzyloxy-1H-indol-2-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	346
1130		2-[5-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitril	472, 474
1131		2-(5,6-dimethoxy-1H-indol-2-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	300

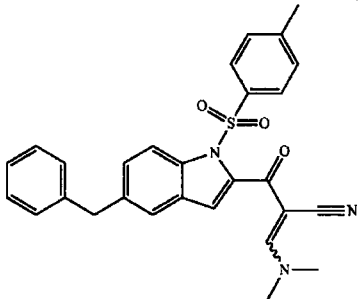
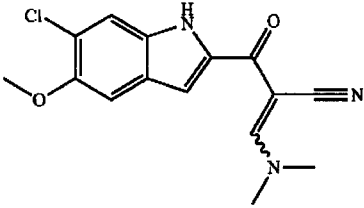
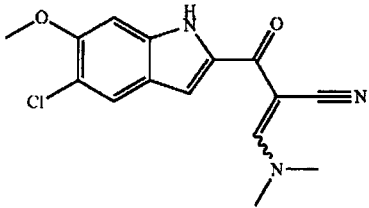
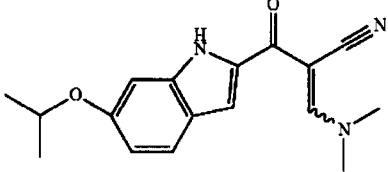
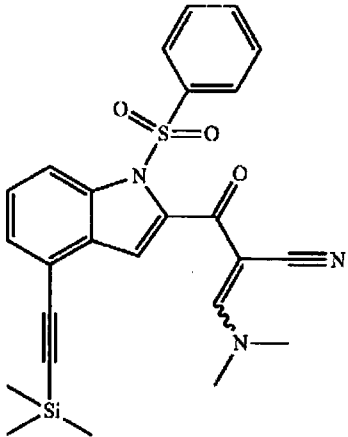
1132		2-(1-benzensulfonyl-4-iodo-1H-indol-2-yl)-3-dimethylamino-acrylonitrile	506
1133		3-dimethylamino-2-[6-isopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	436
1134		2-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-3-dimethylamino-acrylonitrile	381
1135		2-[5-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl]-3-dimethylamino-acrylonitrile	542, 542

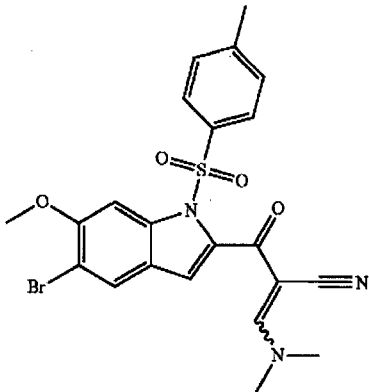
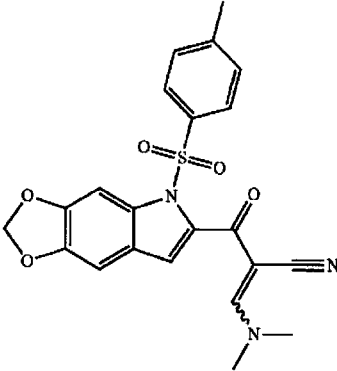
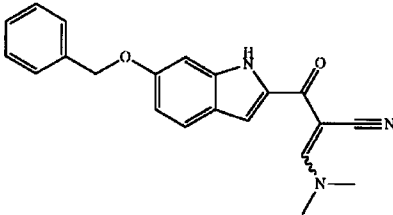
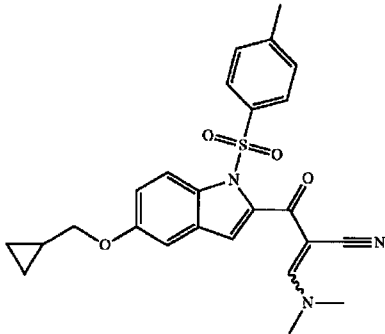
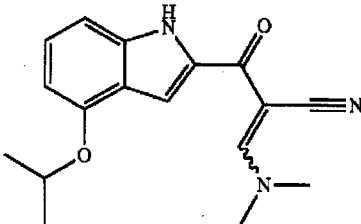
1136		2-[6-bromo-5-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitrile	490, 492
1137		3-dimethylamino-2-[6-pyridin-2-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	471
1138		2-[5-cyclopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitrile	434
1139		2-(6-tert-butyl-1H-indol-2-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitrile	296

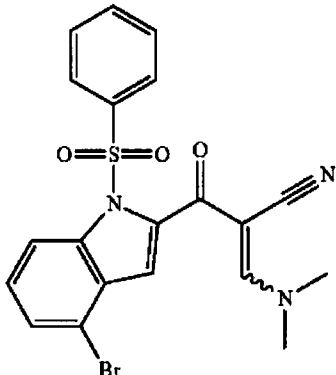
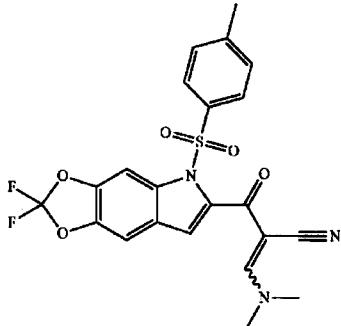
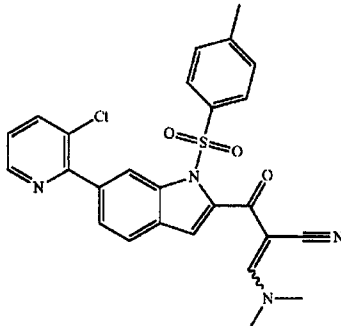
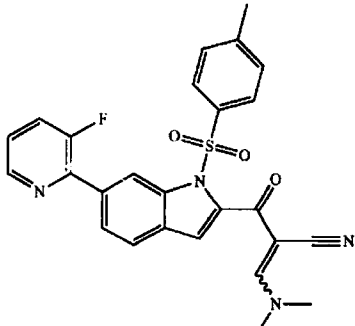
1140		3-dimethylamino-2-[6-pyridazin-3-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	472
1141		3-dimethylamino-2-(5-(trifluoromethyl)-1H-indol-2-yl)-acrylonitrile	324 [M-H]]
1142		3-dimethylamino-2-(5-phenoxy-1H-indol-2-yl)-acrylonitrile	332
1143		3-dimethylamino-2-[6-methylsulfonyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	440
1144		3-dimethylamino-2-(5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-yl)-acrylonitrile	306

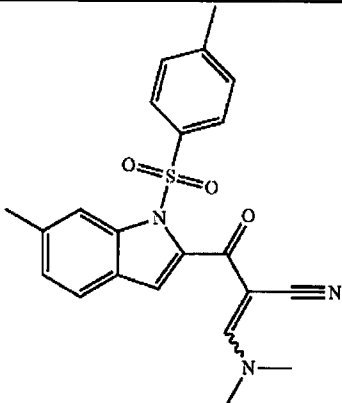
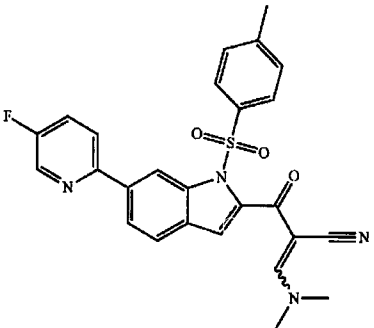
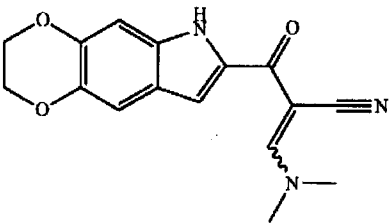
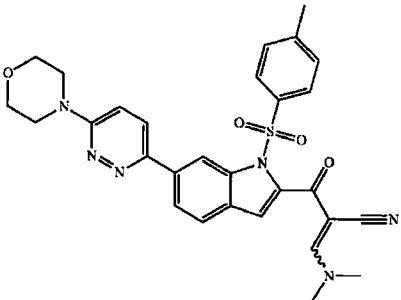
1145		3-dimethylamino-2-(5-trifluoromethylsulfanyl-1H-indol-2-cacbonyl)-acrylonitril	340
1146		3-dimethylamino-2-(6-iodo-1H-indol-2-cacbonyl)-acrylonitril	M không được dò
1147		(2-(4-tert-butyl-1H-indol-2-cacbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	296
1148		3-dimethylamino-2-(5-metyl-1H-indol-2-cacbonyl)-acrylonitril	254
1149		3-dimethylamino-2-(5-etyl-1H-indol-2-cacbonyl)-acrylonitril	268
1150		2-[5-butoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-cacbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitril	466

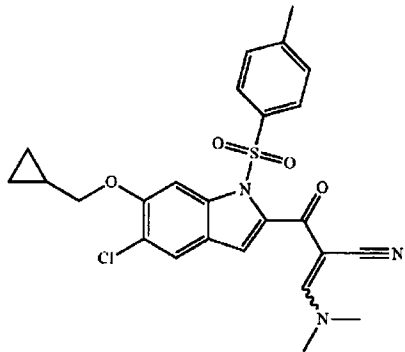
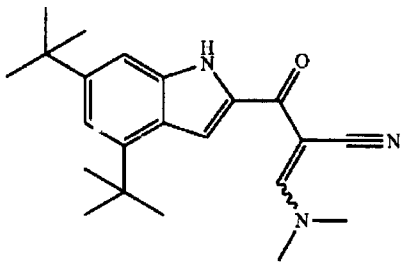
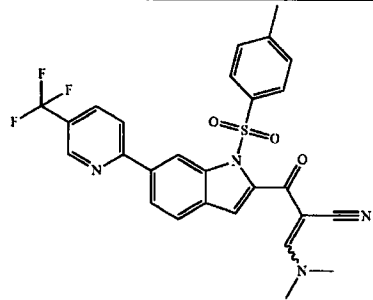
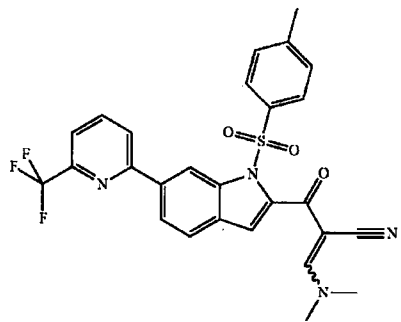
1151		3-dimethylamino-2-[5-isopropoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	452
1152		3-dimethylamino-2-[5-(2-methoxyethoxy)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	467;99
1153		2-(1-benzensulfonyl-4-methyl-1H-indol-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	394
1154		3-dimethylamino-2-(5-fluoro-6-(trifluoromethyl)-1H-indol-2-yl)-acrylonitrile	324 [M-H]
1155		3-dimethylamino-2-(6-fluoro-5-methoxy-1H-indol-2-yl)-acrylonitrile	288

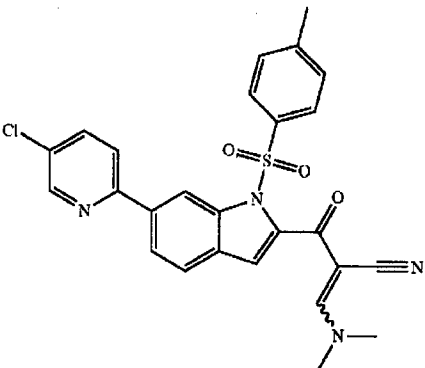
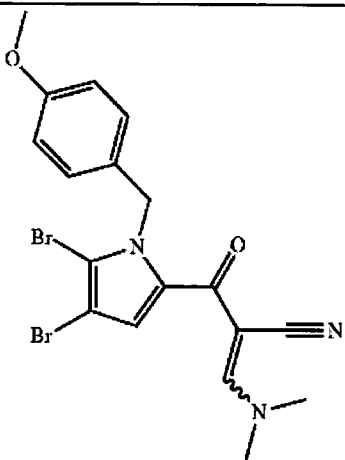
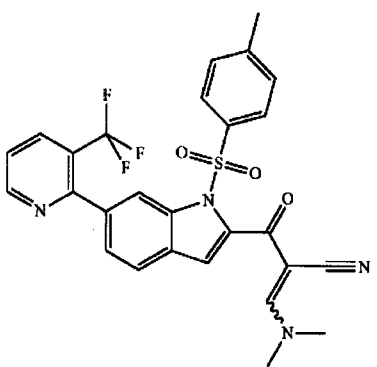
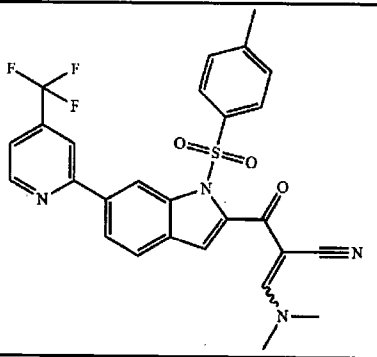
1156		2-[5-benzyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	484
1157		2-(6-chloro-5-methoxy-1H-indol-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	304, 306
1158		2-(5-chloro-6-methoxy-1H-indol-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	304, 306
1159		3-dimethylamino-2-(6-isopropoxy-1H-indol-2-yl)acrylonitrile	298
1160		2-(1-benzensulfonyl-4-(trimethylsilyl)but-1-ynyl-1H-indol-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	476

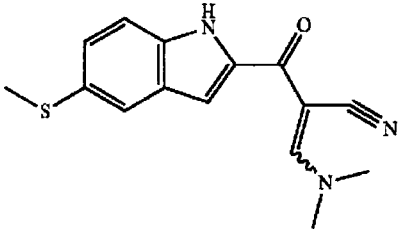
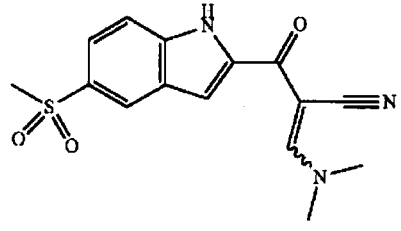
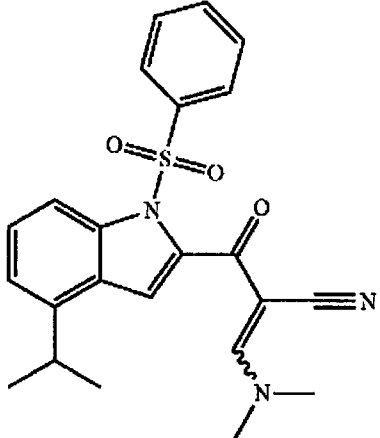
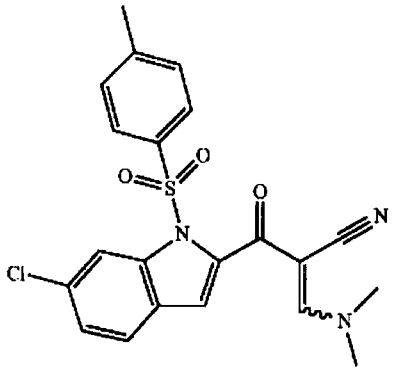
1161		2-[5-bromo-6-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitril	502, 504
1162		3-dimethylamino-2-[5-(toluen-4-sulfonyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-carbonyl]-acrylonitril	438
1163		2-(6-benzyloxy-1H-indol-2-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitril	346
1164		2-[5-cyclopropylmethoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitril	464
1165		3-dimethylamino-2-(4-isopropoxy-1H-indol-2-carbonyl)-acrylonitril	298

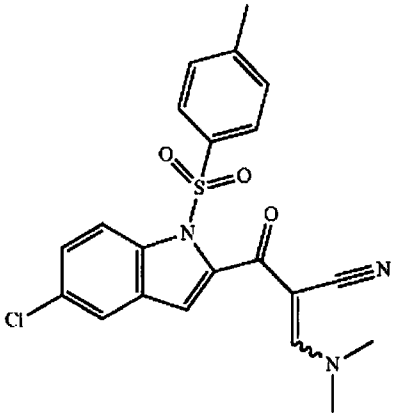
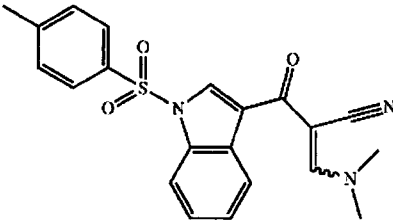
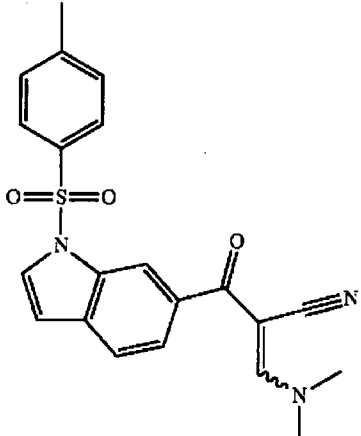
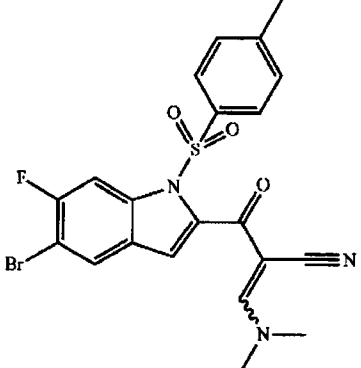
1166		2-(1-benzensulfonyl-4-bromo-1H-indol-2-yl)-3-dimethylamino-acrylonitril	458, 460
1167		2-[2,2-difluoro-5-(toluen-4-sulfonyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl]-3-dimethylamino-acrylonitril	474
1168		2-[6-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylamino-acrylonitril	505, 507
1169		3-dimethylamino-2-[6-(3-fluoropyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitril	489

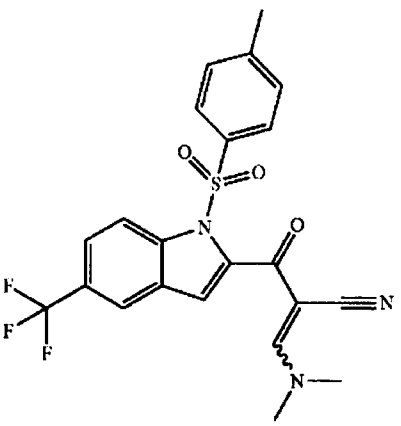
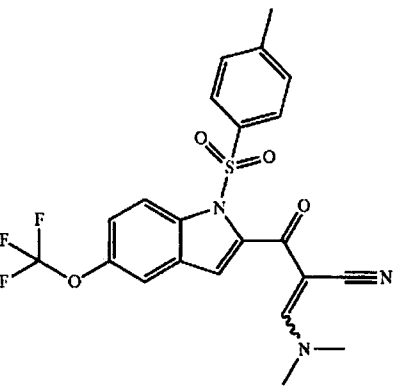
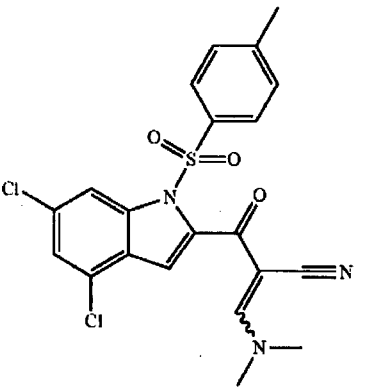
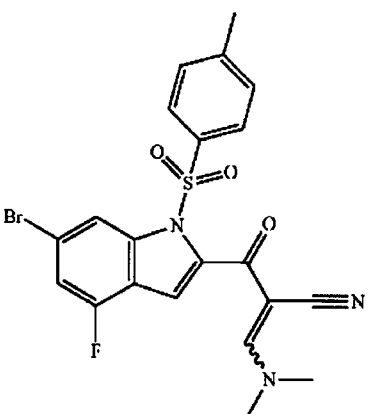
1170		3-dimethylamino-2-[6-methyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	408
1171		3-dimethylamino-2-[6-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	489
1172		2-(2,3-dihydro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	557
1173		3-dimethylamino-2-[6-(6-morpholin-4-ylpyridazin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	557

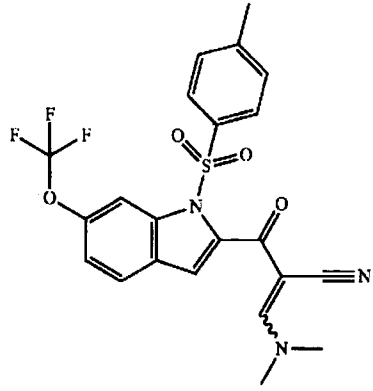
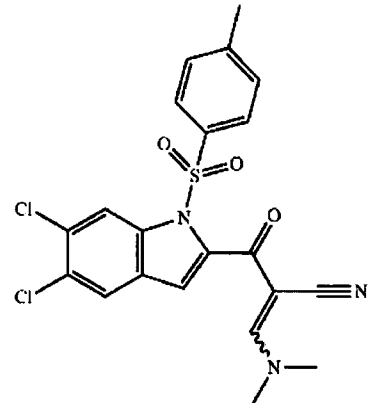
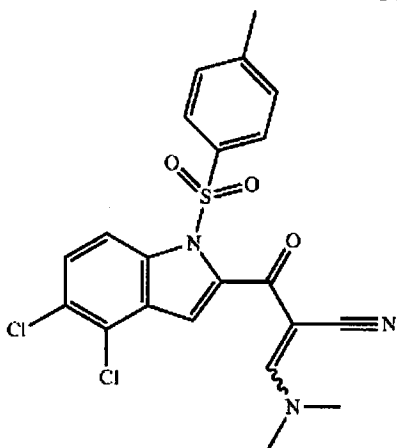
1174		2-[5-chloro-6-(cyclopropylmethoxy)-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	498, 500
1175		2-(4,6-di-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	352
1176		3-dimethylamino-2-[1-(4-methylphenylsulfonyl)-6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	539
1177		3-dimethylamino-2-[1-(4-methylphenylsulfonyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	539

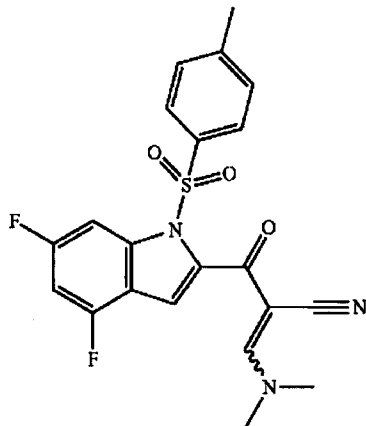
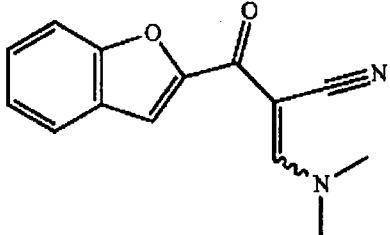
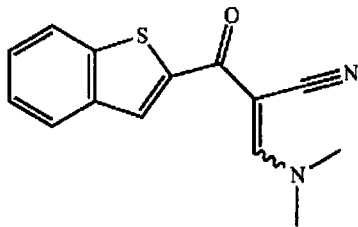
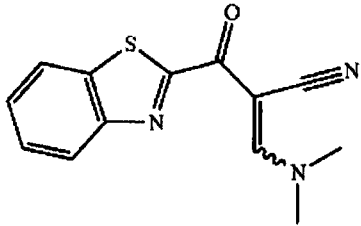
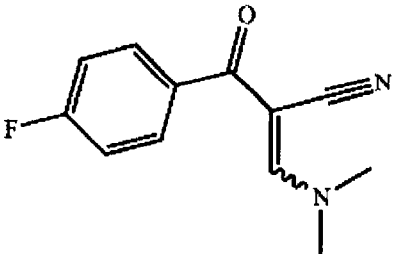
1178		2-[6-(5-chloropyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-dimethylamino-acrylonitrile	505, 507
1179		2-[4,5-dibromo-1-((4-methoxybenzyl)-1H-pyrol-2-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylonitrile	466, 468, 470
1180		3-dimethylamino-2-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	539
1181		3-dimethylamino-2-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-carbonyl]-acrylonitrile	539

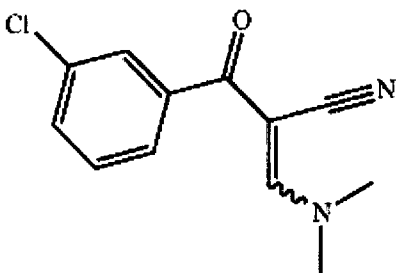
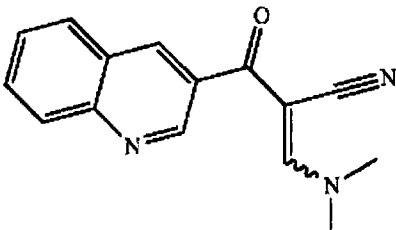
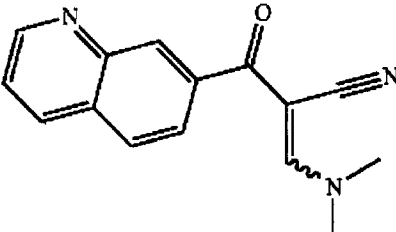
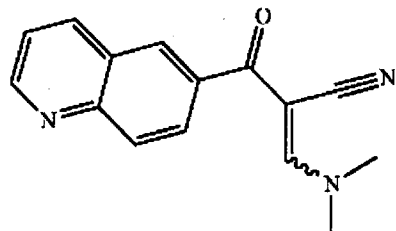
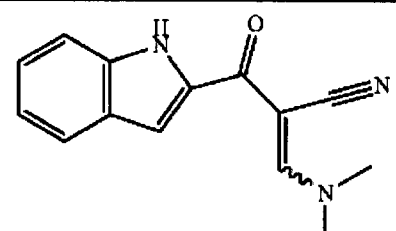
1182		3-(dimethylamino)-2-(5-methylsulfonyl)-1H-indol-2-ylideneacrylonitrile	286
1183		3-(dimethylamino)-2-(5-methylsulfonyl)-1H-indol-2-ylideneacrylonitrile	318
1184		2-(1-benzensulfonyl-4-isopropyl-1H-indol-2-ylidene)-3-(dimethylamino)acrylonitrile	422
1528		2-[6-chloro-1-(4-toluenesulfonyl)-1H-indol-2-ylidene]-3-(dimethylamino)acrylonitrile	428

1529		2-[5-chloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	428
1530		3-dimethylamino-2-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-acrylonitrile	394
1531		3-dimethylamino-2-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-acrylonitrile	394
1532		2-[5-bromo-6-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	490, 492

1533		3-(dimethylamino)-2-[(1-(toluen-4-sulfonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-2-carbonyl)-acrylonitril	462
1534		3-(dimethylamino)-2-[(1-(toluen-4-sulfonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-2-carbonyl)-acrylonitril	478
1535		[4,6-dichloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-(dimethylamino)-acrylonitril	462
1536		2-[6-bromo-4-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonyl]-3-(dimethylamino)-acrylonitril	490

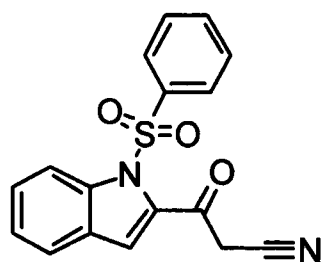
1537		3-dimethylamino-2-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-trifluoromethoxy-1H-indol-2-yl]-acrylonitrile	478
1538		2-[5,6-dichloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	462
1539		2-[4,5-dichloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	462

1540		2-[4,6-difluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-dimethylaminoacrylonitrile	430
1541		2-(benzofuran-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	241
1542		2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	257
1543		2-(benzothiazol-2-yl)-3-dimethylaminoacrylonitrile	258
1544		3-dimethylamino-2-(4-fluorobenzoyl)acrylonitrile	219

1545		2-(3-chlorobenzoyl)-3-dimethylaminoacrylonitril	235
1546		3-dimethylamino-2-(quinolin-3-carbonyl)acrylonitril	252
1547		3-dimethylamino-2-(quinolin-7-carbonyl)acrylonitril	252
1548		3-dimethylamino-2-(quinolin-6-carbonyl)acrylonitril	252
1549		3-dimethylamino-2-(1H-indol-2-carbonyl)acrylonitril	240

Bước 3: Tổng hợp

3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril (1185)



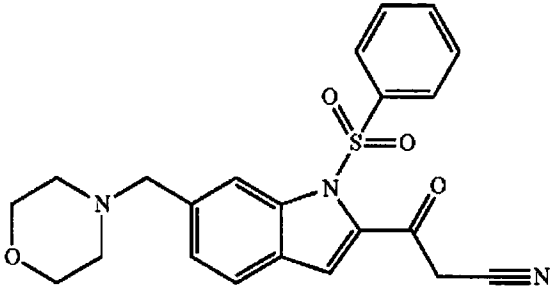
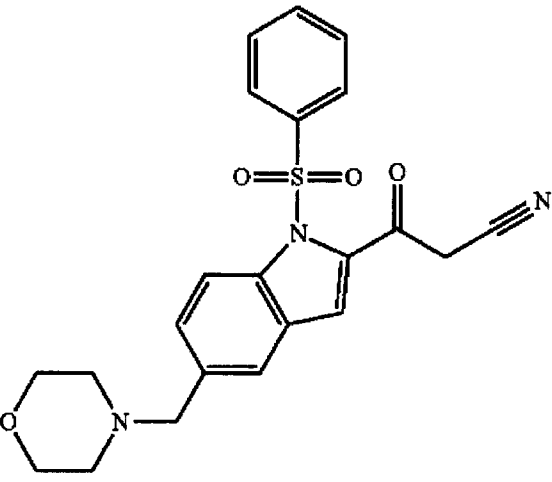
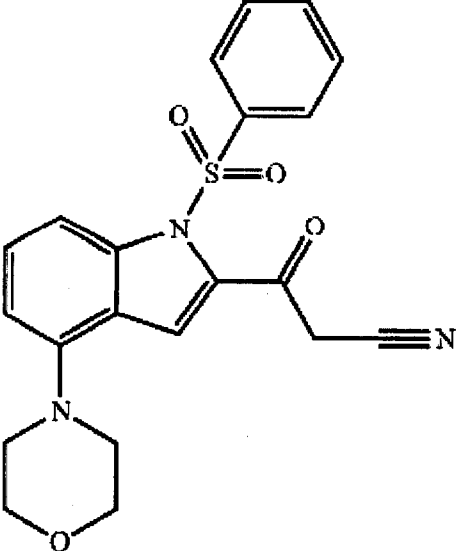
Axetonitril (10,6 g, 0,202 mol) được thêm vào dung dịch tetrahydrofuran (THF) (135 ml) chứa etyl este của axit 1-benzensulfonyl-1H-indol-2-carboxylic (33,4 g, 0,101 mol), và làm lạnh tới -78°C . Dung dịch tetrahydrofuran (THF) chứa lithi bis(trimetylsilyl) amit 1 M (213 ml, 0,213 mol) được thêm nhỏ giọt vào đó, và khuấy trong 30 phút. Dung dịch nước bão hòa (83 ml) chứa amoni clorua được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy trong 10 phút. Nước (50 ml) được thêm vào hỗn hợp và tăng đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được chưng cất ra dưới áp suất giảm, và phần còn lại thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng etanol để tạo ra 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril (47,3 g, 70%).

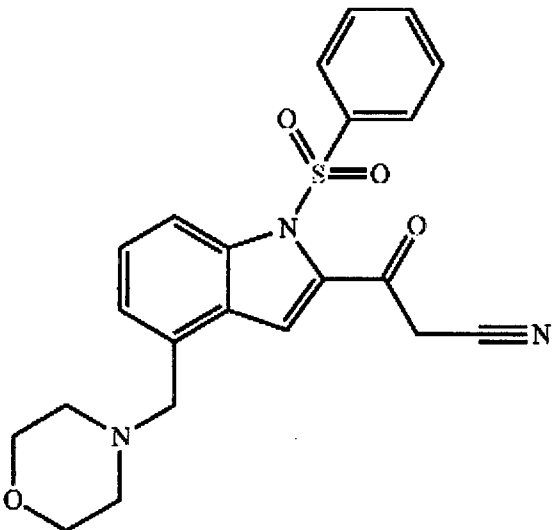
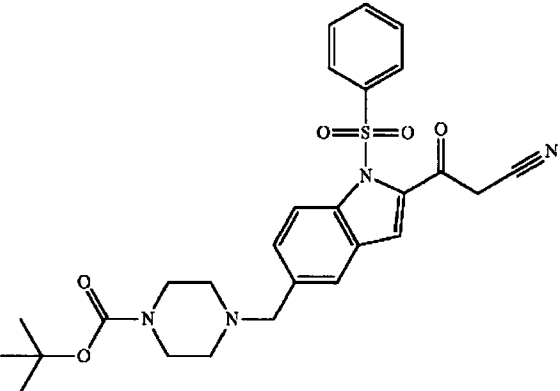
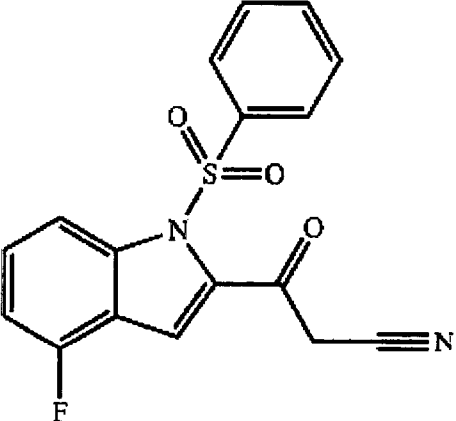
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,12 (1,0H, dq, $J = 8,5, 0,8$ Hz), 7,79-7,76 (2,0H, m), 7,56-7,48 (3,0H, m), 7,42-7,38 (2,0H, m), 7,32-7,28 (1,0H, m), 7,20 (1,0H, d, $J = 0,8$ Hz), 4,16 (2,0H, s)

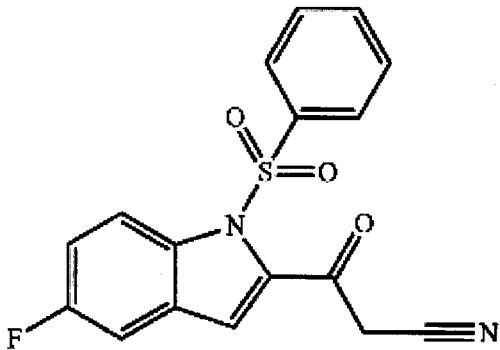
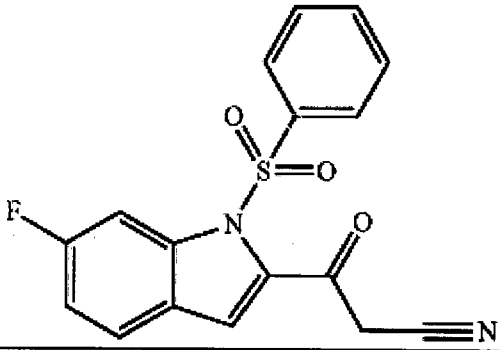
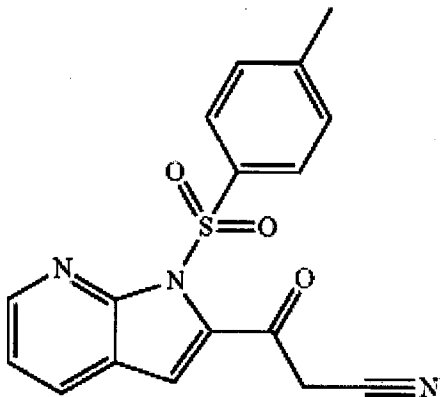
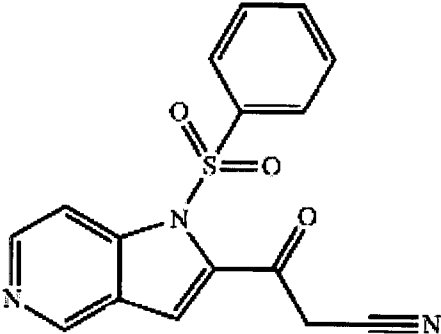
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 325 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

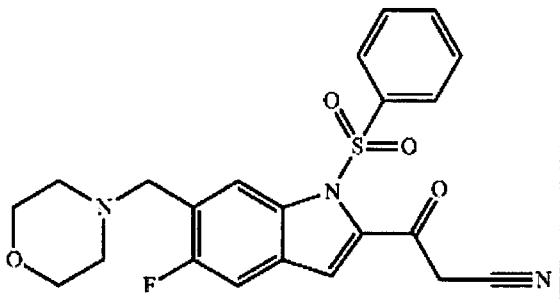
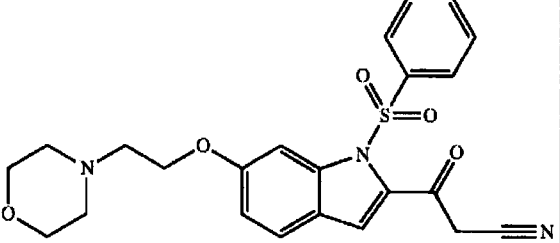
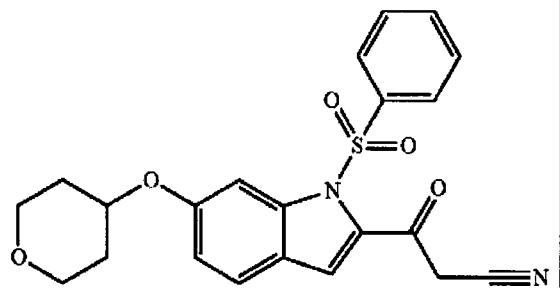
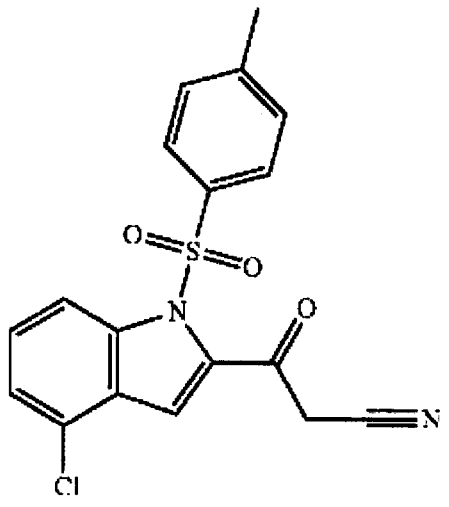
Các hợp chất có các số từ 1186 đến 1284, và từ 1550 đến 1571 liệt kê trong Bảng 10 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 3.

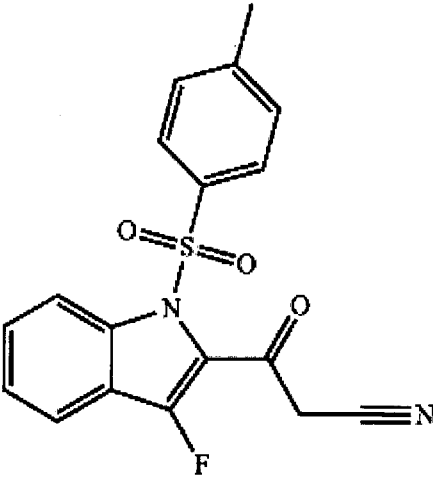
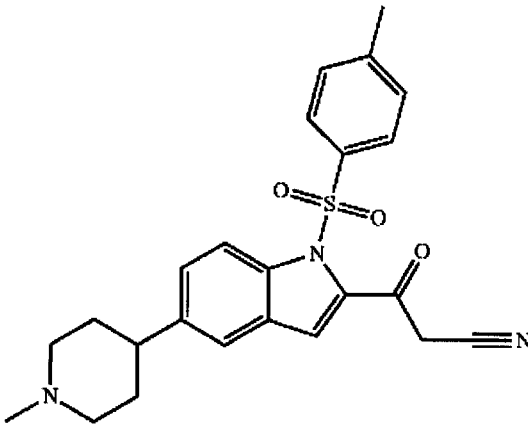
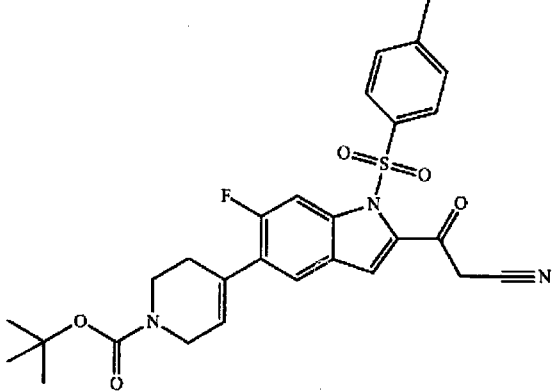
Bảng 10

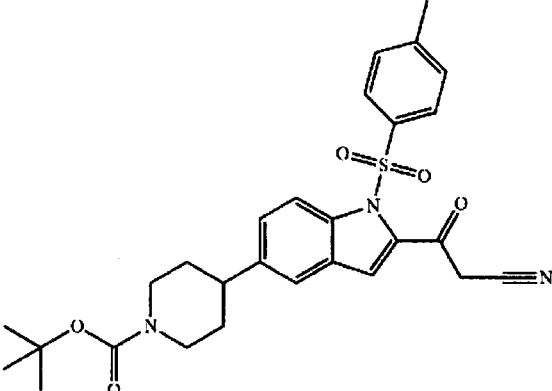
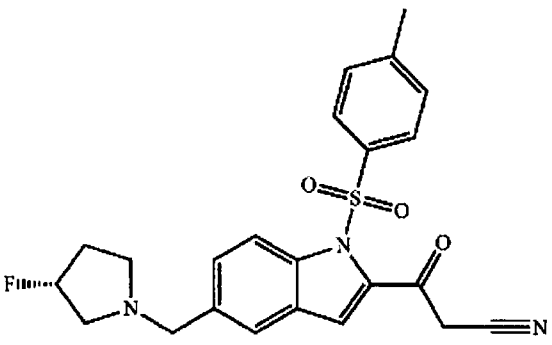
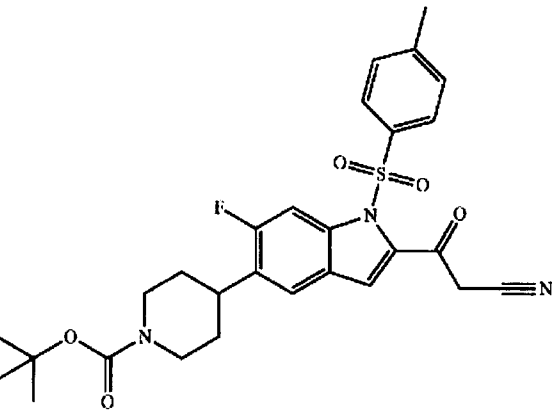
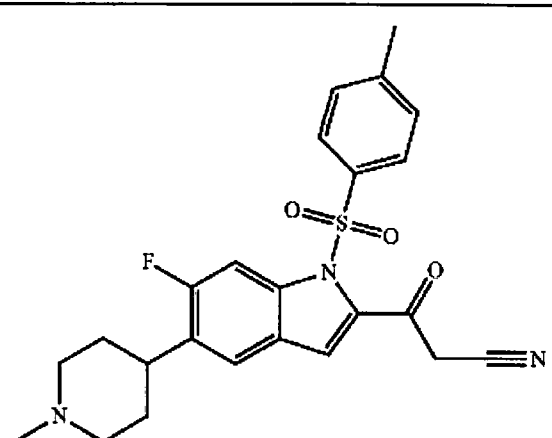
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1186		3-(1-benzensulfonyl-6-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	424
1187		3-(1-benzensulfonyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	424
1188		(1-benzensulfonyl-4-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	410

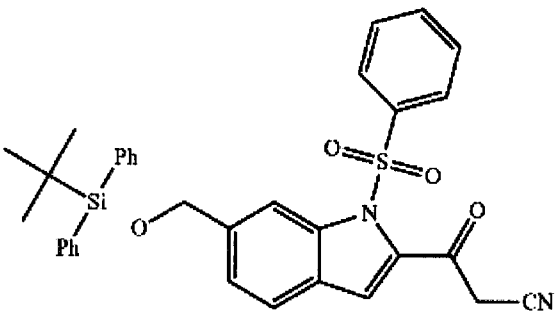
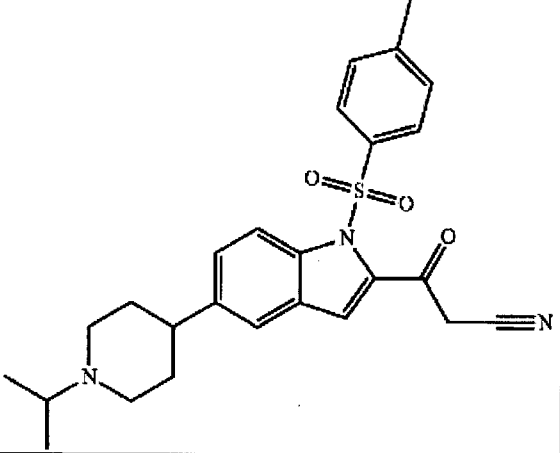
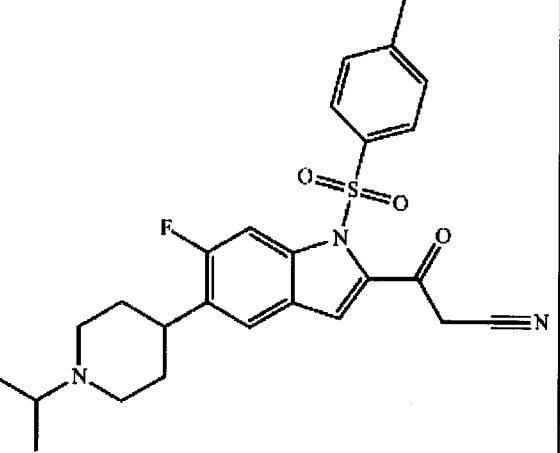
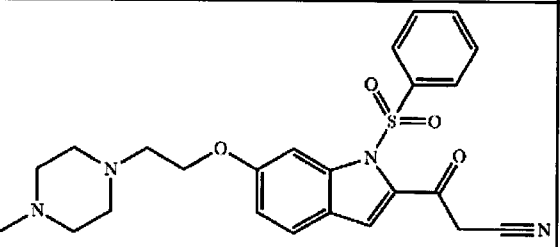
1189		3-(1-benzensulfonyl-4-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	424
1190		tert-butyl este của axit 4-[1-benzensulfonyl-2-(2-xyanoaxetyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-carboxylic	523
1191		3-(1-benzensulfonyl-4-fluoro-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	343

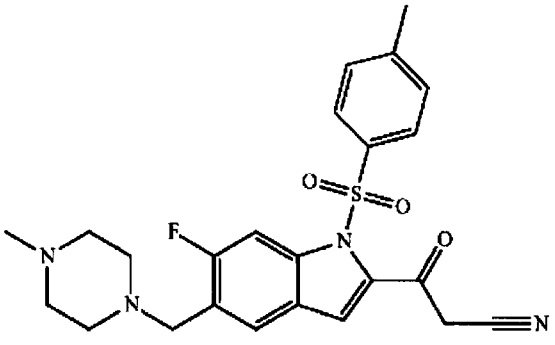
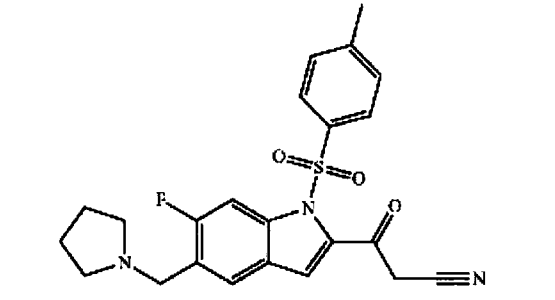
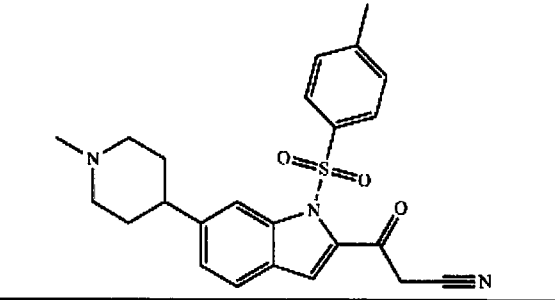
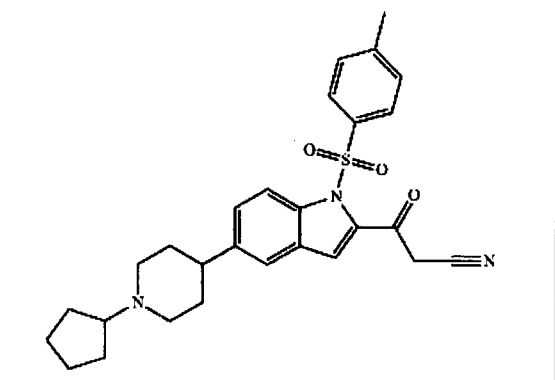
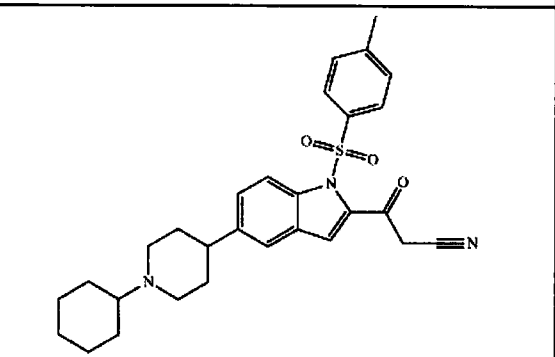
1192		3-(1-benzensulfonyl-5-fluoro-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	343
1193		3-(1-benzensulfonyl-6-fluoro-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	343
1194		3-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-3-oxo-propionitril	340
1195		3-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-oxo-propionitril	326

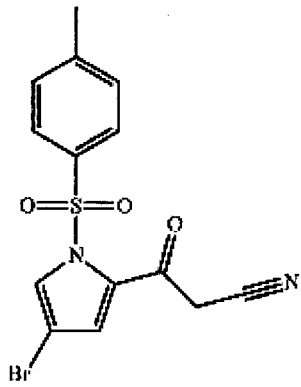
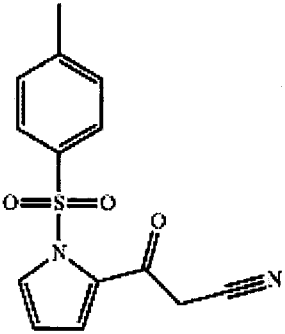
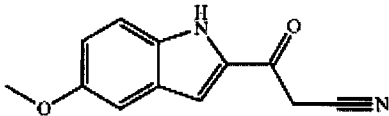
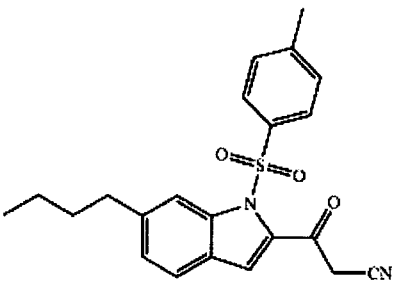
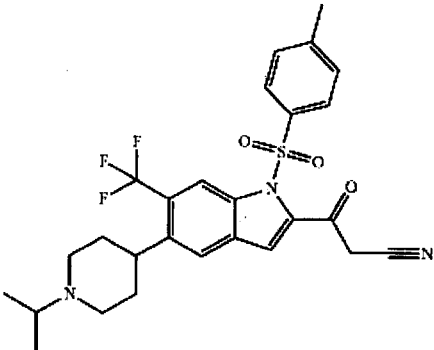
1196		3-(1-benzensulfonyl-5-fluoro-6-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	442
1197		3-[1-benzensulfonyl-6-(2-morpholino-4-yletoxy)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	454
1198		3-[1-benzensulfonyl-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	425
1199		[4-chloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	373, 375

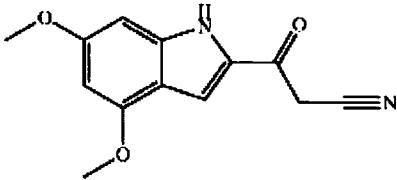
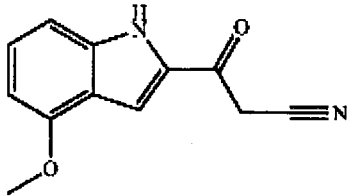
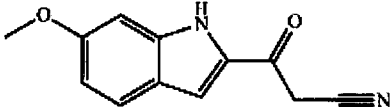
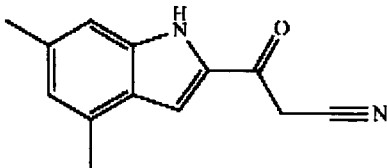
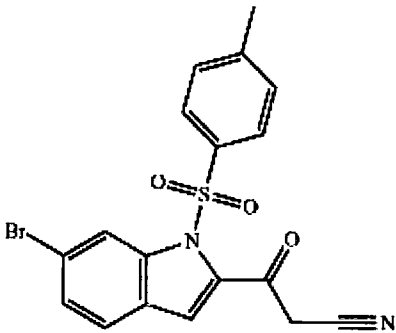
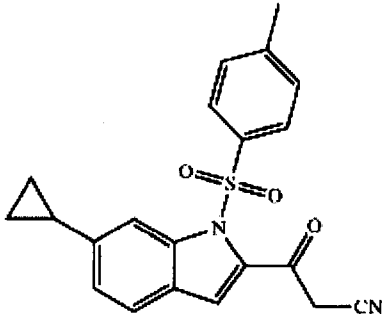
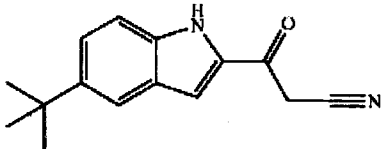
1200		3-[3-fluoro-1-(4-toluenesulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	357
1201		3-[5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-(4-toluenesulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	436
1202		tert-butyl este của axit 4-[2-(2-cyanoacetyl)-6-fluoro-1-(4-toluenesulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic	538

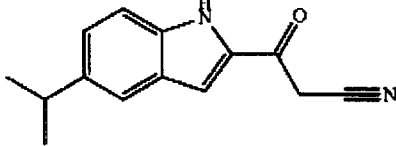
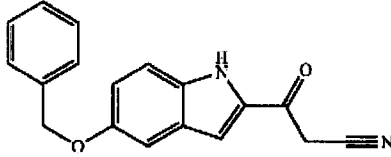
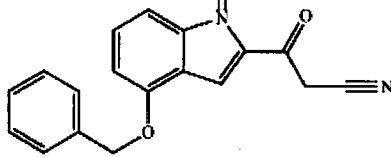
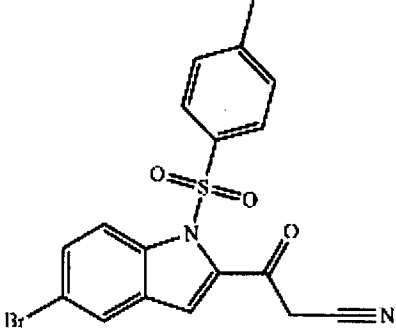
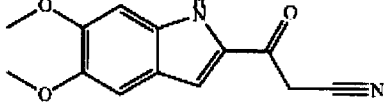
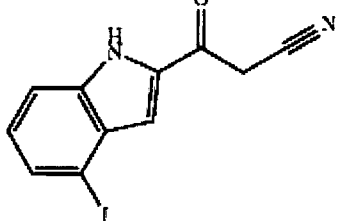
1203		tert-butyl este của axit 4-[2-(2-xyano-axetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-yl]-piperidin-1-carboxylic	466 [M-tBu]
1204		3-[5-((R)-3-flo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	440
1205		tert-butyl este của axit 4-[2-(2-xyano-axetyl)-6-flo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-yl]-piperidin-1-carboxylic	540
1206		3-[6-flo-5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	454

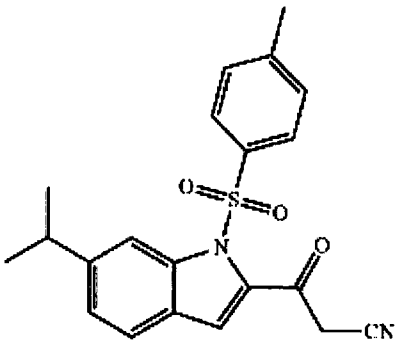
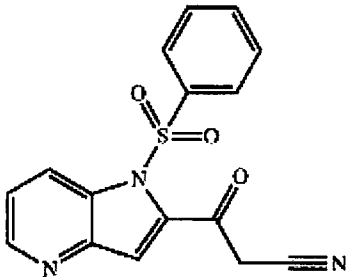
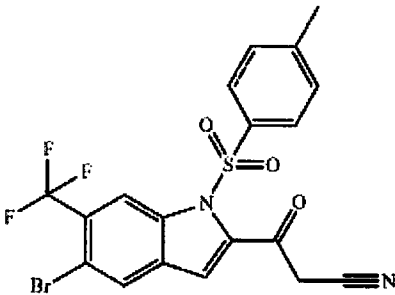
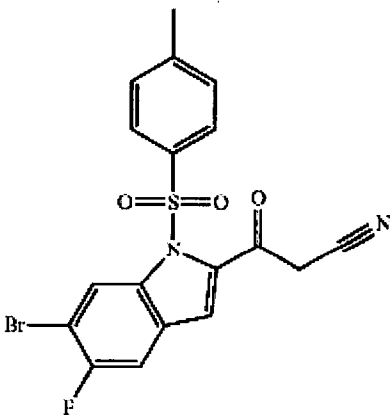
1207		3-[1-benzensulfonyl-6-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	593
1208		3-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	464
1209		3-[6-fluoro-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	482
1210		3-(1-benzensulfonyl-6-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	467

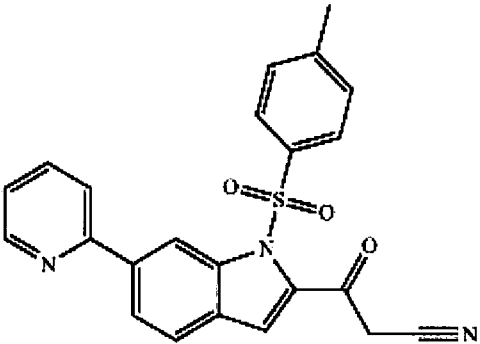
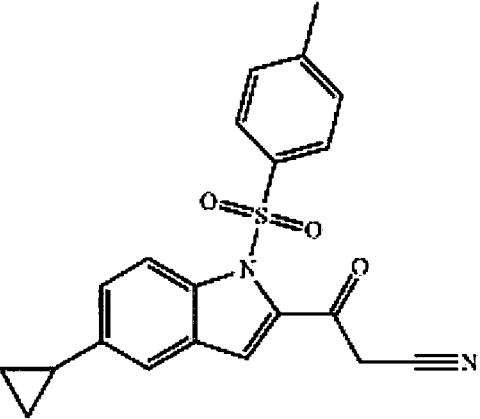
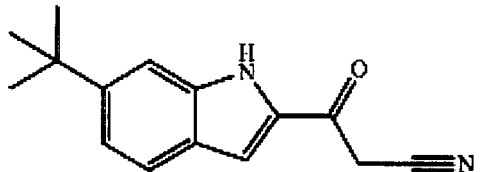
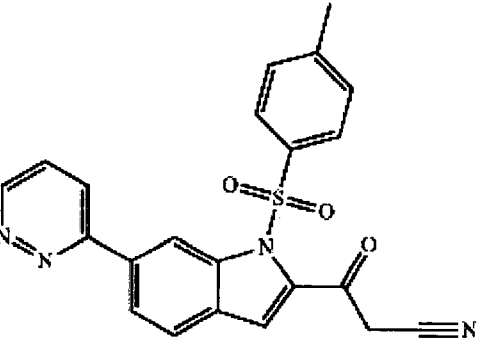
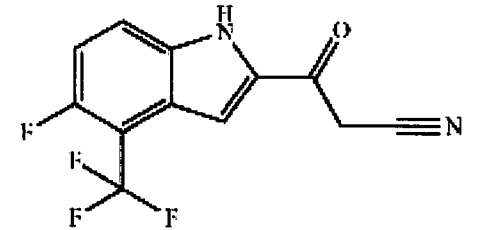
1211		3-[6-fluoro-5-(4-methyl-piperidin-1-yl)methyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	469
1212		3-[6-fluoro-5-(pyrrolidin-1-yl)methyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	440
1213		3-[6-(1-methyl-piperidin-4-yl)]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	436
1214		3-[5-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl)]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	490
1215		3-[5-(1-cyclohexyl-piperidin-4-yl)]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	504

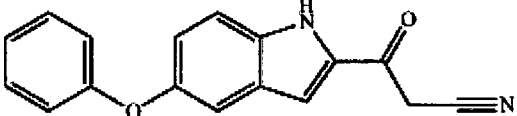
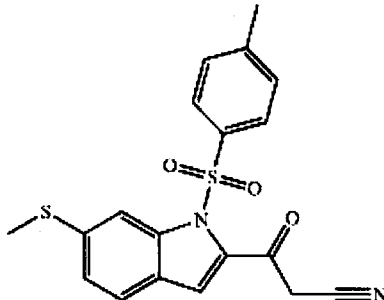
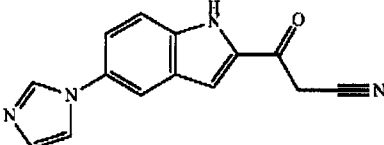
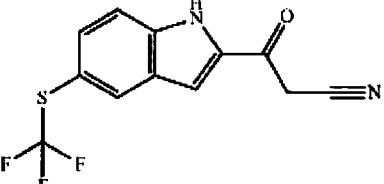
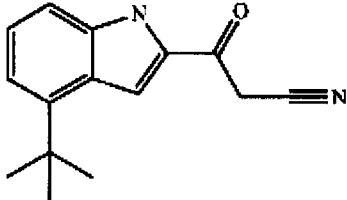
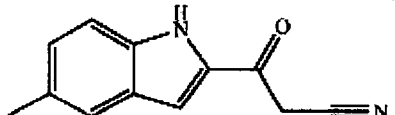
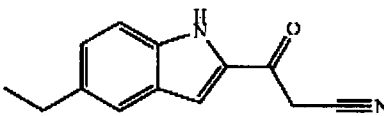
1216		3-[4-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrol-2-yl]-3-oxo-propionitril	367, 369
1217		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrol-2-yl]-propionitril	289
1218		3-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	215
1219		3-[6-butyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	395
1220		3-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	532

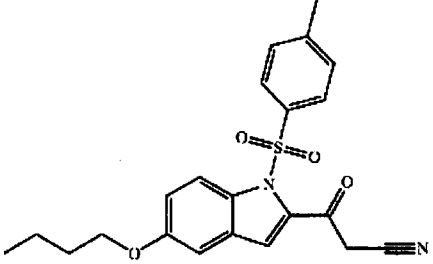
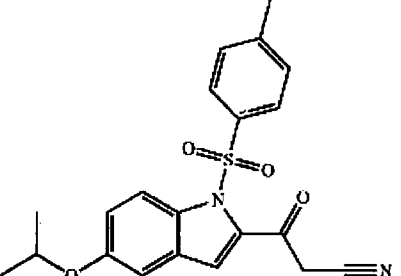
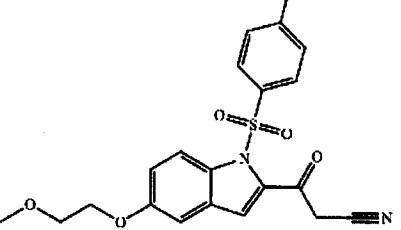
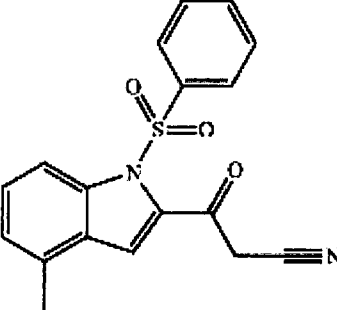
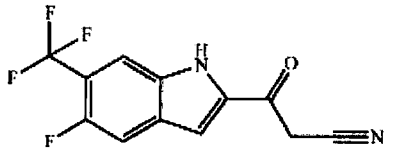
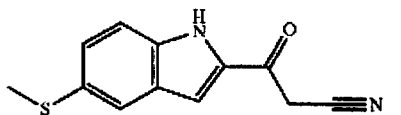
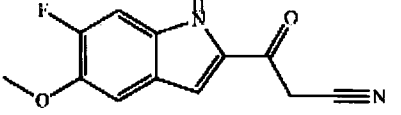
1221		3-(4,6-dimethoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxopropionitril	245
1222		3-(4-methoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxopropionitril	215
1223		3-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxopropionitril	215
1224		3-(4,6-dimethyl-1H-indol-2-yl)-3-oxopropionitril	213
1225		3-[6-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxopropionitril	417, 419
1226		3-[6-cyclopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxopropionitril	379
1227		3-(5-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-3-oxopropionitril	241

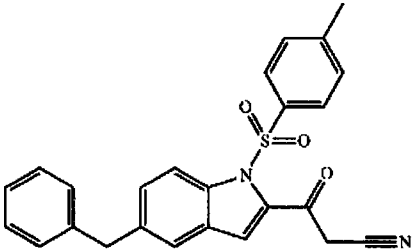
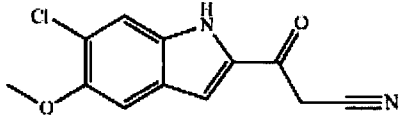
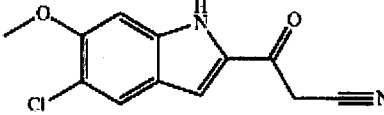
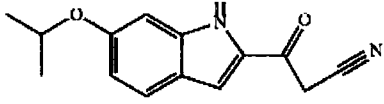
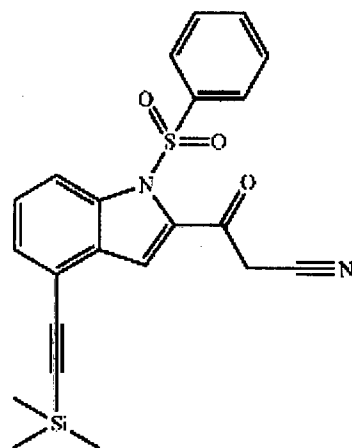
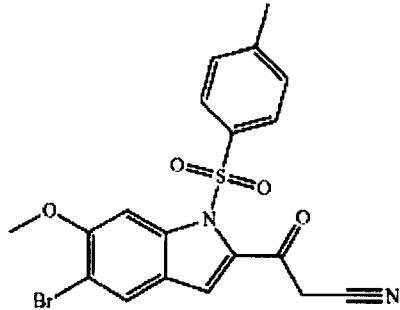
1228		3-(5-isopropyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	227
1229		3-(5-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	291
1230		3-(4-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	291
1231		3-[5-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	417, 419
1232		3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	245
1233		3-(4-iodo-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	309 [M-H]

1234		3-[6-isopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	381
1235		3-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-3-oxo-propionitril	326
1236		3-[5-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	483, 485 [M-H]
1237		3-[6-bromo-5-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	435, 437

1238		3-oxo-3-[6-pyridin-2-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-propionitrile	416
1239		3-[5-cyclopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitrile	379
1240		3-(6-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitrile	241
1241		3-oxo-3-[6-pyridazin-3-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-propionitrile	417
1242		3-(5-fluoro-4-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitrile	269, [M-H]

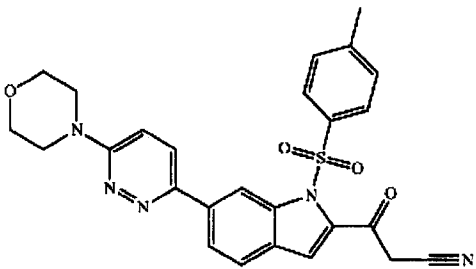
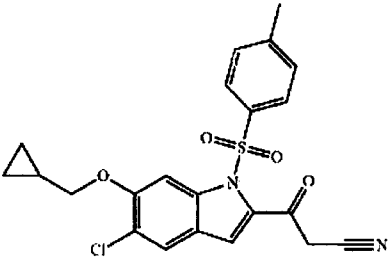
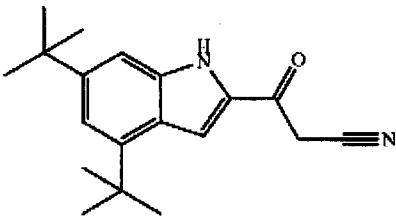
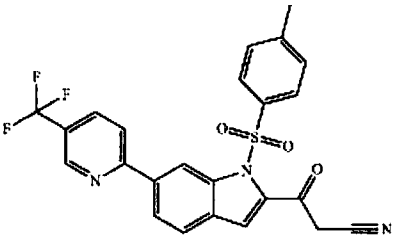
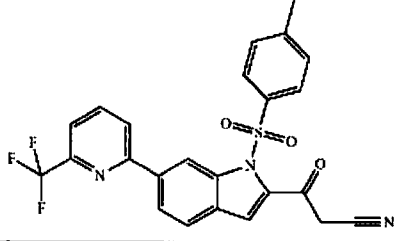
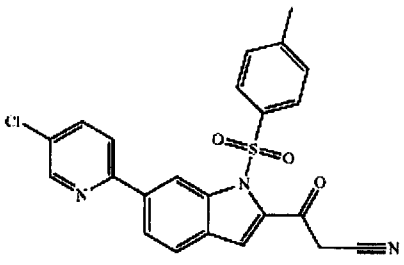
1243		3-oxo-3-(5-phenoxy-1H-indol-2-yl)-propionitril	277
1244		3-[6-methylsulfanyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	385
1245		3-(5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	251
1246		3-oxo-3-(5-triflometylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-propionitril	285
1247		3-(4-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	241
1248		3-(5-methyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	199
1249		3-(5-ethyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	213

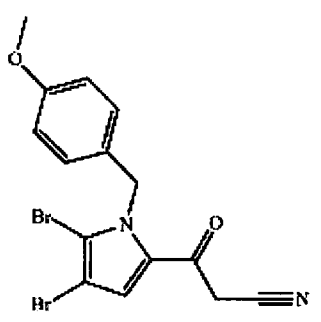
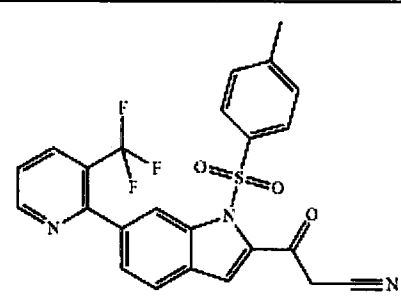
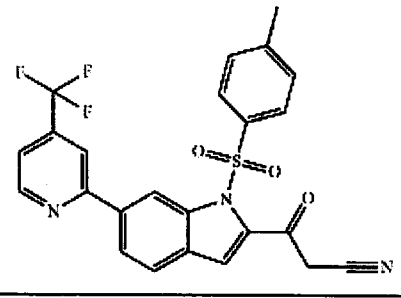
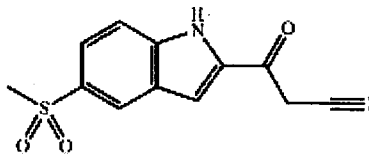
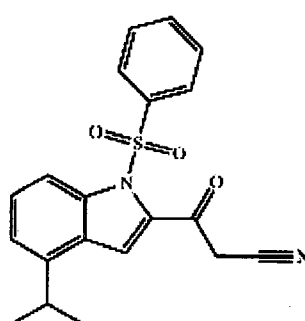
1250		3-[5-butoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	411
1251		3-[5-isopropoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	397
1252		3-[5-(2-methoxy-etoxy)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	413
1253		3-(1-benzensulfonyl-4-methyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	337, [M-H]
1254		3-(5-fluoro-6-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	269, [M-H]
1255		3-(5-methylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	231
1256		3-(6-fluoro-5-methoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	233

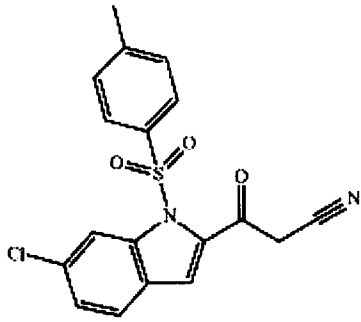
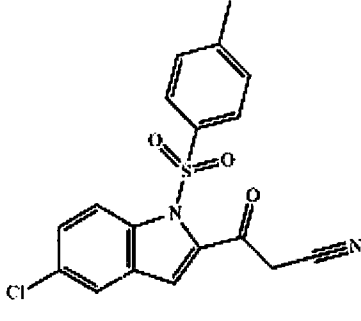
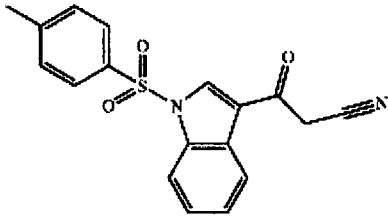
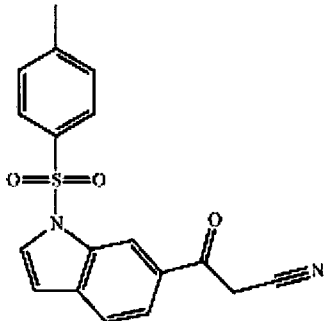
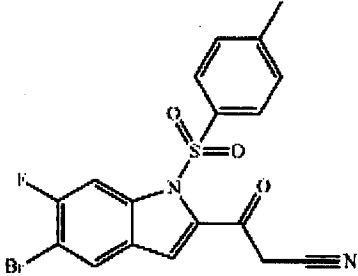
1257		3-[5-benzyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	429
1258		3-(6-chloro-5-methoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	249, 251
1259		3-(5-chloro-6-methoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	249, 251
1260		3-(6-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	243
1261		3-(1-benzensulfonyl-4-trimethylsilyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	421
1262		3-[5-bromo-6-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	447, 449

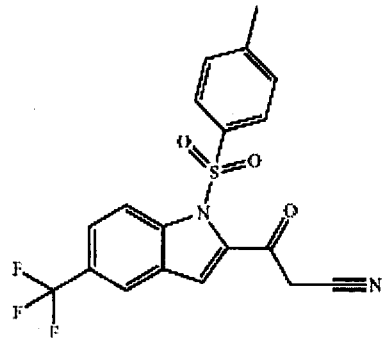
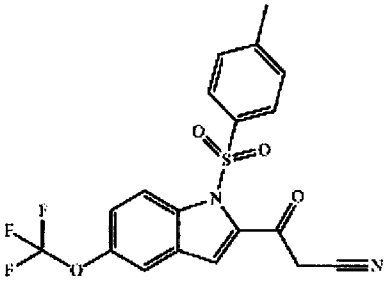
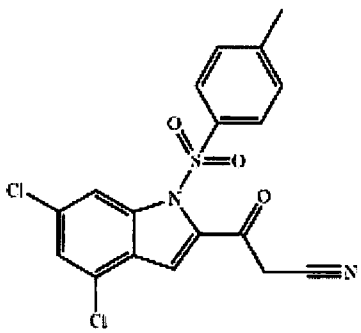
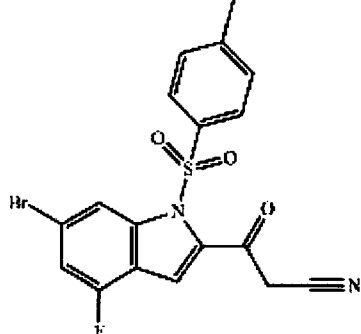
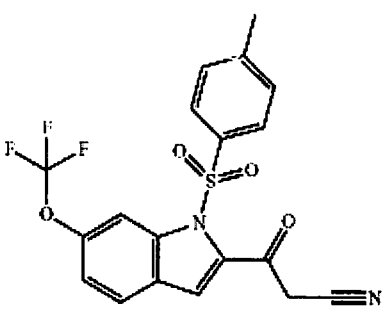
1263		3-oxo-3-[5-(toluen-4-sulfonyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl]-propionitril	383
1264		3-(6-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	291
1265		3-[5-xyclopropylmethoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	409
1266		3-(4-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	243
1267		3-(1-benzensulfonyl-4-bromo-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	403, 405

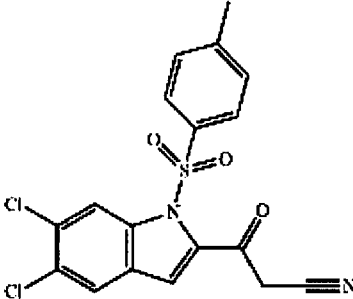
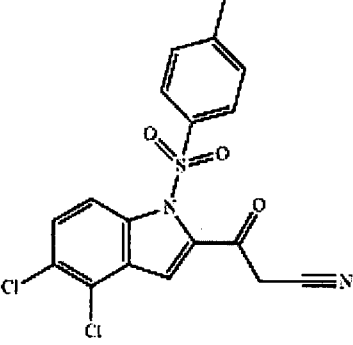
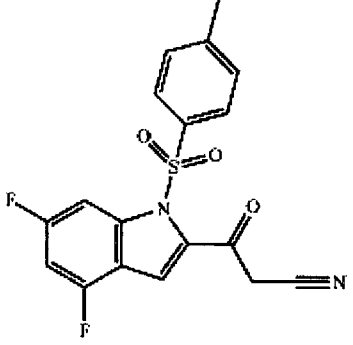
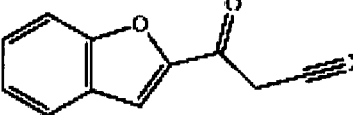
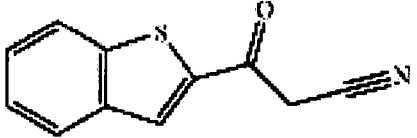
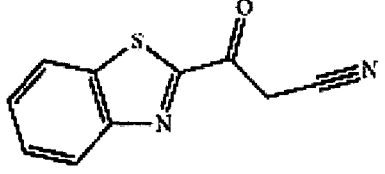
1268		3-[2,2-difluoro-5-(toluen-4-sulfonyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl]-3-oxo-propionitril	419
1269		3-[6-(3-chloro-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	450, 452
1270		3-[6-(3-fluoro-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	434
1271		3-[6-methyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	353
1272		3-[6-(5-fluoro-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	434
1273		3-[2,3-dihydro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-yl]-3-oxo-propionitril	243

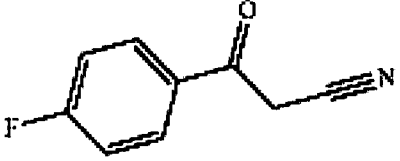
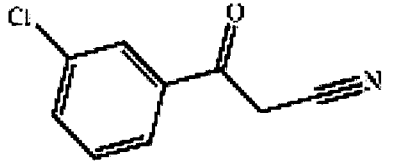
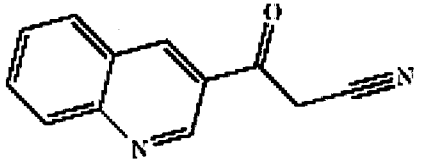
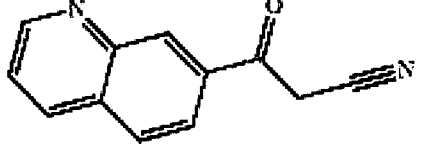
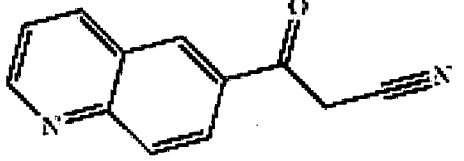
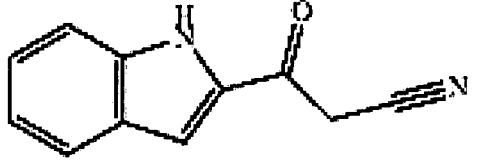
1274		3-[6-(6-morpholin-4-yl-pyridazin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	502
1275		3-[5-chloro-6-(cyclopropylmethoxy)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	443, 445
1276		3-(4,6-di-tert-butyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	352
1277		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-propionitril	484
1278		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-propionitril	484
1279		3-[6-(5-chloro-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	450, 452

1280		3-[4,5-dibromo-1-(4-methoxy-benzyl)-1H-pyrol-2-yl]-3-oxo-propionitril	411, 413, 415
1281		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-propionitril	484
1282		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-propionitril	484
1283		3-(5-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	263
1284		3-(1-benzensulfonyl-4-isopropyl-1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	367

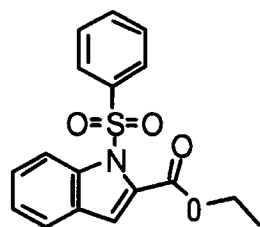
1550		3-[6-chloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	373
1551		3-[5-chloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	373
1552		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-propionitril	339
1553		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-propionitril	339
1554		3-[5-bromo-6-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	435

1555		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl]-propionitrile	407
1556		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-2-yl]-propionitrile	423
1557		3-[4,6-dichloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitrile	407
1558		3-[6-bromo-4-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitrile	435
1559		3-oxo-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1H-indol-2-yl]-propionitrile	423

1560		3-[5,6-dichloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	407
1561		3-[4,5-dichloro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	407
1562		3-[4,6-difluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitril	375
1563		3-benzofuran-2-yl-3-oxo-propionitril	186
1564		3-benzo[b]thiophen-2-yl-3-oxo-propionitril	202
1565		3-benzothiazol-2-yl-3-oxo-propionitril	203

1566		3-(4-fluorophenyl)-3-oxo-propionitril	164
1567		3-(3-chlorophenyl)-3-oxo-propionitril	180
1568		3-oxo-3-quinolin-3-yl-propionitril	197
1569		3-oxo-3-quinolin-7-yl-propionitril	197
1570		3-oxo-3-quinolin-6-yl-propionitril	197
1571		3-(1H-indol-2-yl)-3-oxo-propionitril	185

Bước 4: Tổng hợp etyl este của axit 1-benzensulfonyl-1H-indol-2-carboxylic
(1285)



Nhờ làm lạnh bằng nước đá, dung dịch N,N-dimetylformamit khan

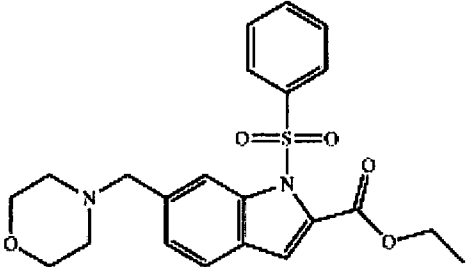
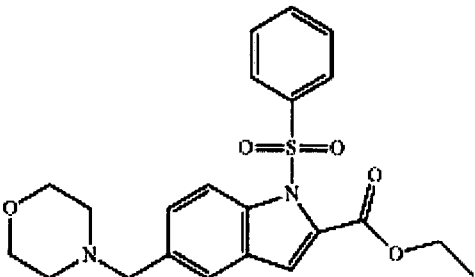
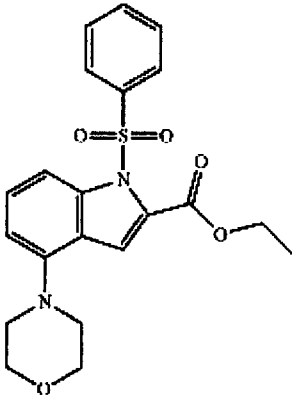
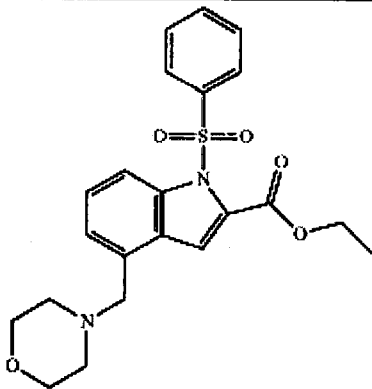
(DMF) (70 ml) chứa etyl este của axit 1H-indol-2-carboxylic (45 g, 0,238 mol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa natri hydrua 50% (13,7 g, 0,286 mol) trong N,N-dimetylformamit khan (DMF) (90 ml). Sau một giờ khuấy có làm lạnh bằng nước đá, hỗn hợp phản ứng được tăng đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó khuấy trong một giờ. Sau khi làm lạnh bằng nước đá, dung dịch N,N-dimetylformamit khan (DMF) chứa benzensulfonyl clorua (50,4 g) được thêm nhỏ giọt vào, và hỗn hợp thu được được khuấy trong một giờ. Dung dịch nước chứa axit clohydric 0,5 N được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó nước được thêm vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, và rửa bằng nước và sau đó bằng n-hexan. Chất rắn được hòa tan trong etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat và sau đó bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl este của axit 1-benzensulfonyl-1H-indol-2-carboxylic thô. Sản phẩm thô thu được được tái kết tinh (etyl axetat/hexan) để tạo ra etyl este của axit 1-benzensulfonyl-1H-indol-2-carboxylic (68,9 g, 79%).

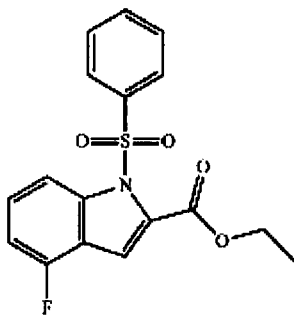
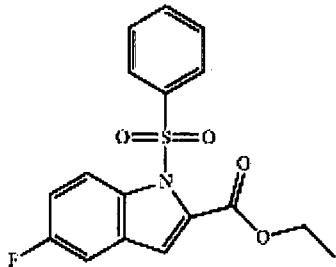
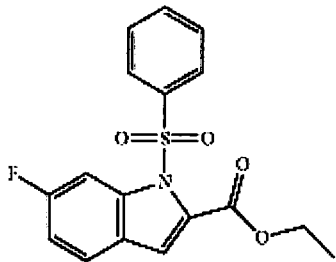
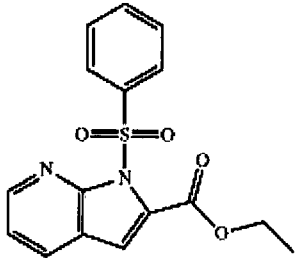
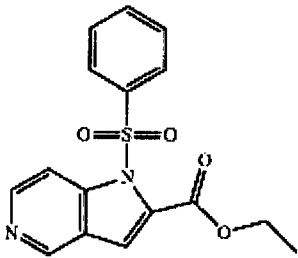
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,04 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,60-7,52 (2H, m), 7,51-7,40 (3H, m), 7,31-7,21 (1H, m), 7,17 (1H, s), 4,40 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,39 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

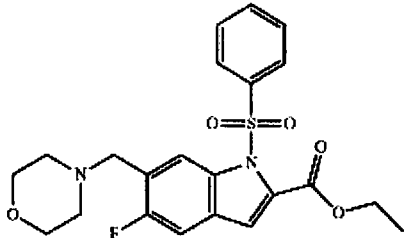
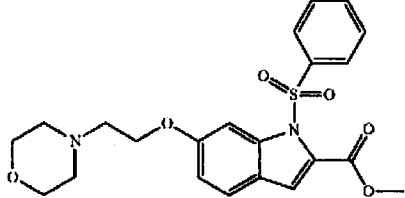
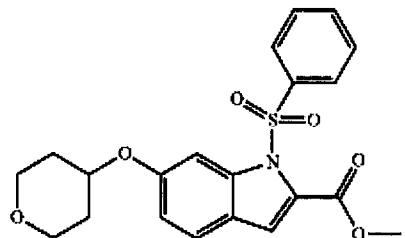
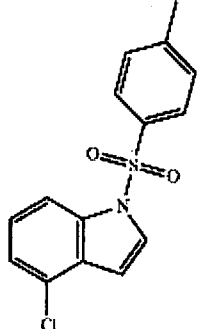
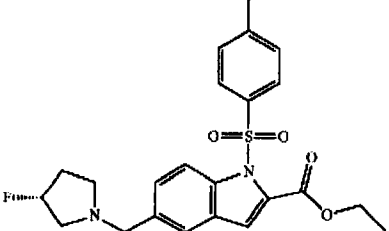
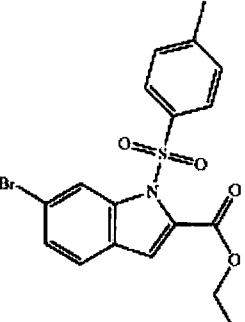
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 330 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

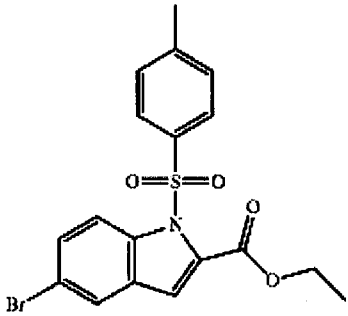
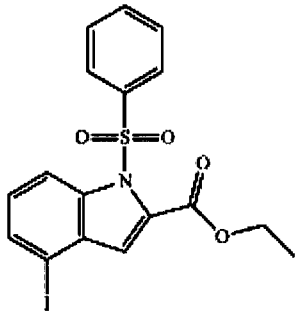
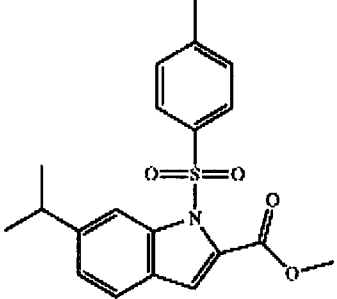
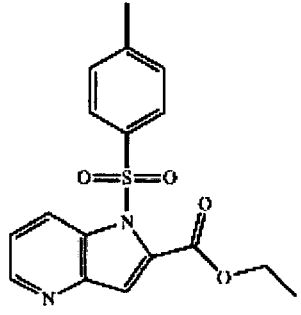
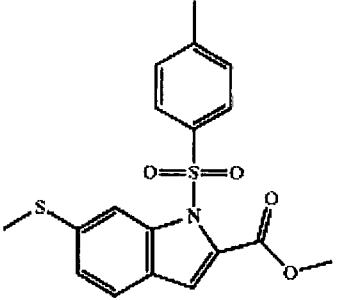
Các hợp chất có các số từ 1286 đến 1312 liệt kê trong Bảng 11 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 4.

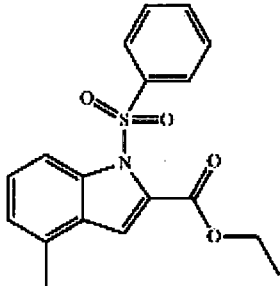
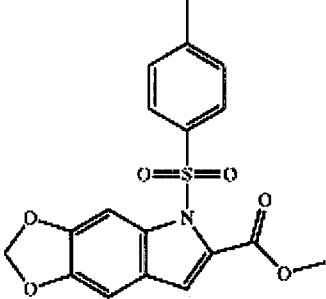
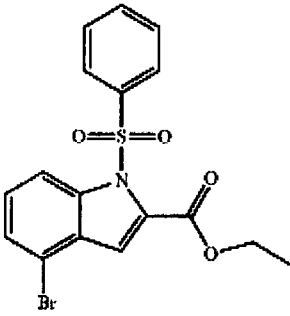
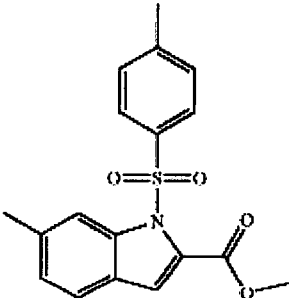
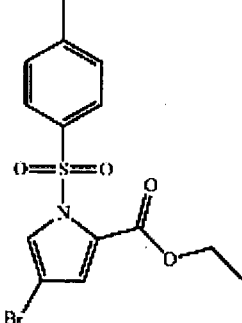
Bảng 11

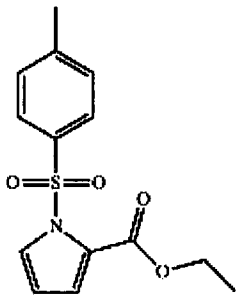
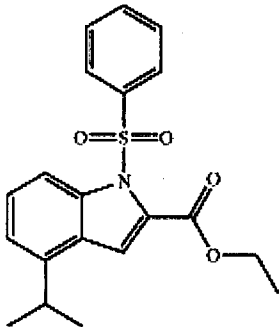
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1286		etyl este của axit 6-morpholin-4-ylm etyl-1-(benzensulfonyl)-1H-indol- 2-carboxylic	429
1287		etyl este của axit 5-morpholin-4-ylm etyl-1-(benzensulfonyl)-1H-indol- 2-carboxylic	429
1288		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-4-morpholin-4-y 1-1H-indol-2-carboxylic	415
1289		etyl este của axit 1-benzensulfonyl 4-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2 -carboxylic	429

1290		etyl este của axit 1-benzensulfonyl 4-flo-1H-indol-2-carboxylic	348
1291		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-5-flo-1H-indol-2 -carboxylic	348
1292		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-6-flo-1H-indol-3 48 2-carboxylic	348
1293		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-1H-pyrol [2,3-b] pyridin-2-carboxylic	331
1294		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-1H-pyrol [3,2-c]pyridin-2-carboxylic	331

1295		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-5-flo-6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-carboxylic	447
1296		metyl este của axit 1-benzensulfonyl-6-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1H-indol-2-carboxylic	445
1297		metyl este của axit 1-benzensulfonyl-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1H-indol-2-carboxylic	416
1298		4-clo-1-(-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol	306, 308
1299		etyl este của axit 5-((R)-3-flo-pyrrolidin-1-ylmetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	445
1300		etyl este của axit 6-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	422, 424

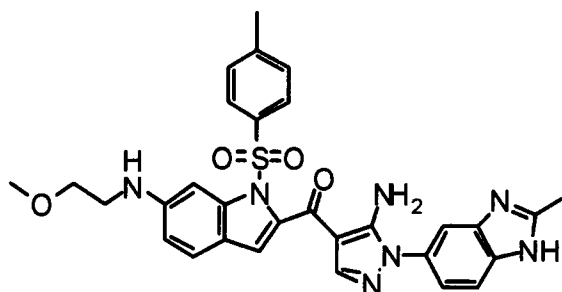
1301		etyl este của axit 5-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H -indol-2-carboxylic	422, 424
1302		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-4-iodo-1H-indol- 2-carboxylic	456
1303		metyl este của axit 6-isopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)- 1H-indol-2-carboxylic	372
1304		etyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[3, 2-b]pyridin-2-carboxylic	345
1305		metyl este của axit 6-methylsulfanyl-1-(toluen-4-sulfon yl)-1H-indol-2-carboxylic	376

1306		metyl este của axit 4-metyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	344
1307		metyl este của axit 5-(toluen-4-sulfonyl)-5H-[1,3]dioxo lo[4,5-f]indol-6-carboxylic	374
1308		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-4-bromo-1H-indol-2-carboxylic	408, 410
1309		metyl este của axit 6-metyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	344
1310		etyl este của axit 4-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-2-carboxylic	372, 274

1311		etyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-2-carboxylic	294
1312		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-4-isopropyl-1H-indol-2-carboxylic	372

Bước 5: Tổng hợp

[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-metoxietylamin)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (1313)



Đồng (I) iodua (16 mg, 0,086 mmol), L-prolin (37 mg, 0,32 mmol), và [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (104 mg) được hòa tan trong dimetylsulfoxit khan (DMSO), và sau đó 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (49 μ l) và 2-metoxietylamin (43 μ l) được thêm vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C có khuấy dưới khí nitơ trong 18 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng

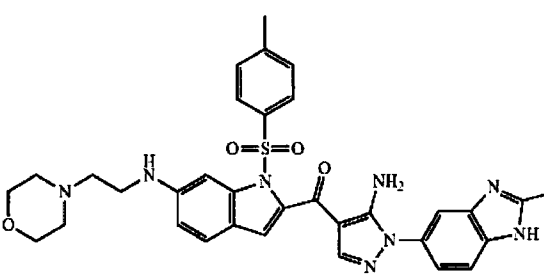
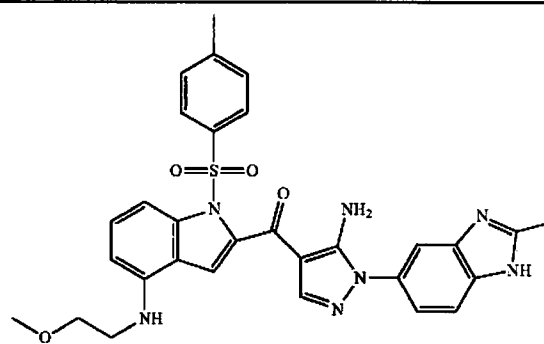
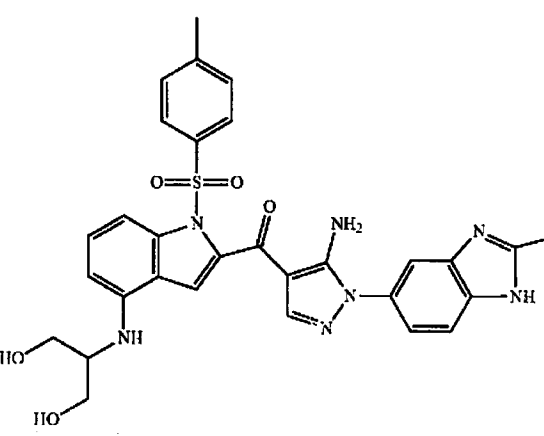
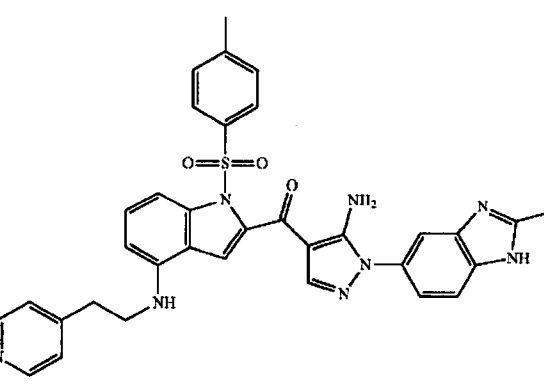
được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, dung dịch amoniac 25% được thêm vào đó. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước chứa axit clohydric 1 M và sau đó bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, và làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, dung môi được chưng cất ra dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký (diclometan/metanol = 100/5) nhờ sử dụng một lượng nhỏ silicagel để tạo ra sản phẩm thô gồm [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-metoxi-etyl-amino)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon. Sản phẩm thô thu được được sử dụng ở các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

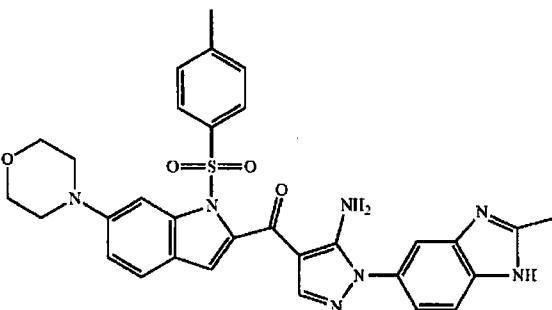
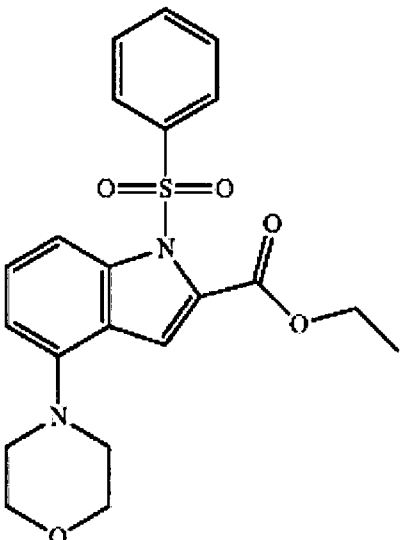
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 584 $[(M+H)^+]$

Các hợp chất có các số từ 1314 đến 1320 liệt kê trong Bảng 12 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 5.

Bảng 12

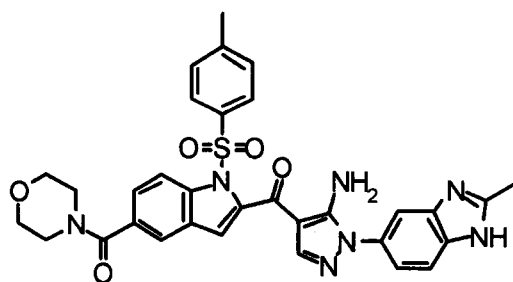
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1314		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-morpholin-4-yl-etyl-amino)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	639

1315		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	639
1316		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-methoxy-ethylamino)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	584
1317		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	600
1318		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-pyridin-4-yl-ethylamino)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	631

1319		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-morpholin-4-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	596
1320		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-4-morpholin-4-yl-1H-indol-2-carboxylic	415

Bước 6: Tổng hợp

[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(morpholin-4-cacbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl] metanon (1321)



Axit

2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-carboxylic (113 mg) được hòa tan trong nước (5

ml) và tetrahydrofuran (THF) (10 ml), và sau đó morpholin (53,5 μ l) và N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (WSC-HCl) (43 mg) được thêm vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (metanol/ diclometan = 0/100 đến 17/100) để tạo ra [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(morpholin-4-carbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (59 mg).

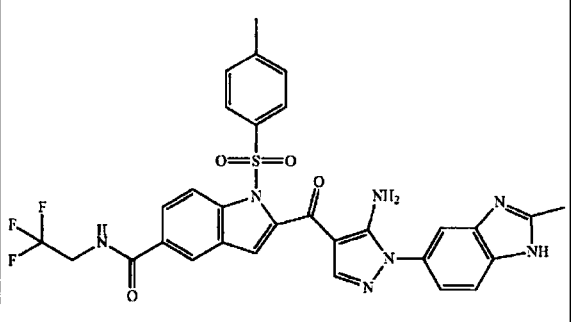
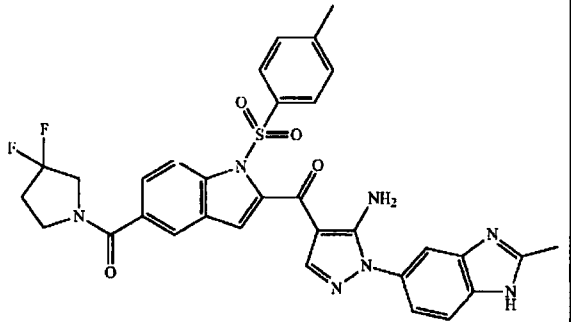
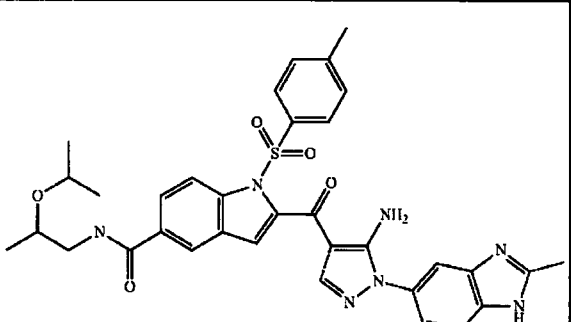
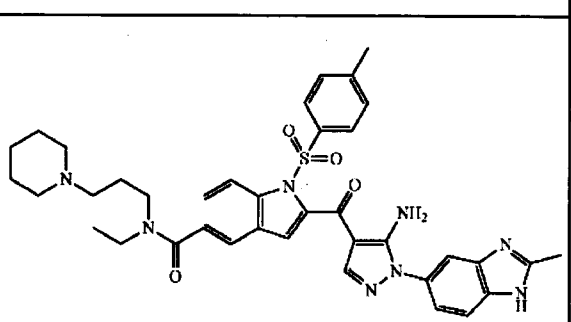
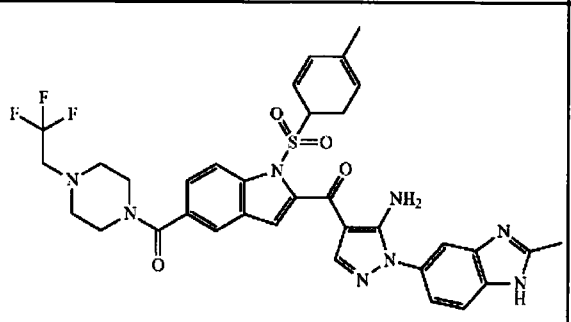
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12,49 (1,0H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,08 (3,0H, m), 7,82-7,74 (2,0H, m), 7,70-7,64 (1,0H, m), 7,58 (1,0H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,53-7,42 (3,0H, m), 7,35-7,25 (2,0H, m), 7,13-6,89 (2,0H, m), 3,69-3,51 (4,0H, m), 3,40-3,28 (4,0H, m), 2,54 (3,0H, s), 2,38 (3,0H, s)

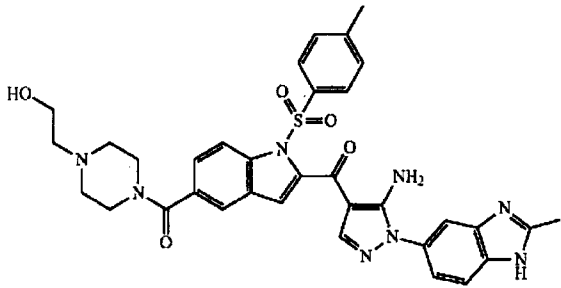
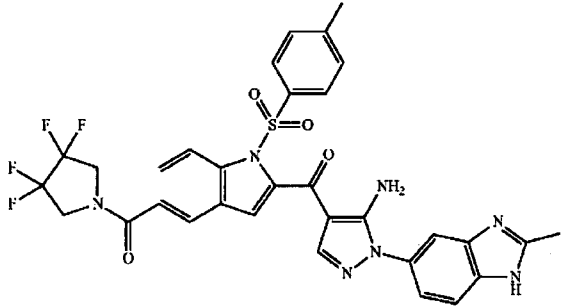
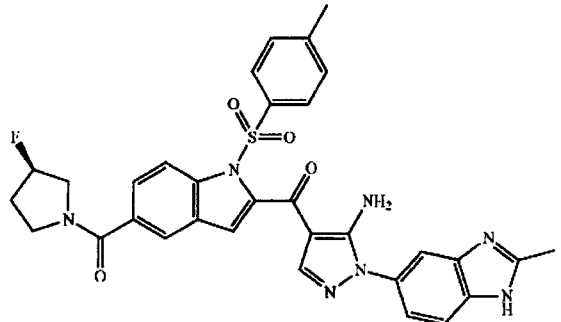
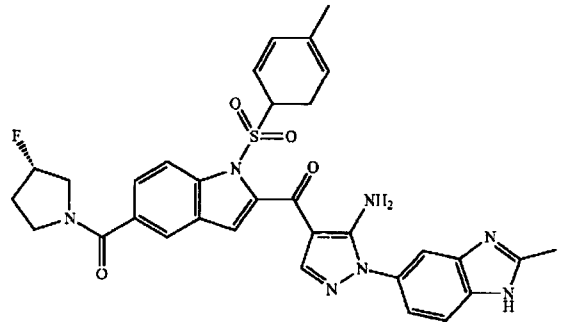
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 624 $[(M+H)^+]$

Các hợp chất có các số từ 1322 đến 1326, từ 1572 đến 1579 được liệt kê trong Bảng 13 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 6.

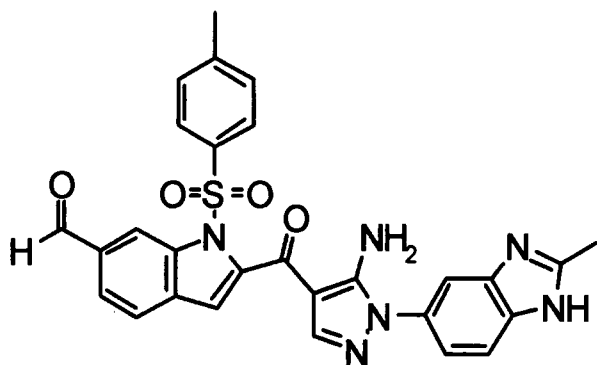
Bảng 13

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1322		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-methylpiperadin-1-cacbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	637
1323		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(piperadin-1-cacbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	623
1324		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	658
1325		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	658

1326		(2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-carboxylic	636
1572		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-diflo-pyrolidin-1-cacbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	644
1573		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2,6-dimetyl-morpholin-4-cacbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	652
1574		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-([1,4']bipiperidiny-1'-cacbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	705
1575		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((S)-3-flo-pyrolidin-1-cacbonyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	705

1576		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-cacbo nyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indo l-2-yl]-metanon	667
1577		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3, 4,4-tetraflo-pyrolidin-1-cacbonyl)- 1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-y l]-metanon	680
1578		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((R) -3flo-pyrolidin-1-cacbonyl)-1-(tolu en-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-met anon	626
1579		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((S)- 3-flo-pyrolidin-1-cacbonyl)-1-(tolu en-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-met anon	626

Bước 7: Tổng hợp 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (1327)



Trong bình chứa kín áp suất, paladi axetat (1,0 mg, 0,0044 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino) propan (1,8 mg, 0,0044 mmol), [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (100 mg, 0,16 mmol), và natri cacbonat (18 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit khan (DMF) (0,22 ml). Sau đó trietylsilan (52 μ l, 0,33 mmol) được thêm vào, không khí bên trong bình chứa được thay bằng cacbon monoxit. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C có khuấy dưới áp suất với cacbon monoxit (3 atm) trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, áp suất được giải phóng tới áp suất môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat. Natri cacbonat được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol = 100/5) để tạo ra 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-carbaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng (80 mg, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10,14 (1,0H, s), 9,81-9,40 (1,0H, brm), 8,61

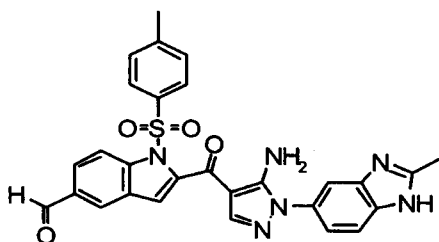
(1,0H, d, J = 3,9 Hz), 8,09 (2,0H, d, J = 7,3 Hz), 7,86-7,72 (4,0H, m), 7,52-7,30 (4,0H, m), 7,02 (1,0H, s), 6,07 (1,0H, brs), 6,04 (1,0H, brs), 2,67 (3,0H, s), 2,40 (3,0H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 539 [(M+H)⁺]

Tổng

hợp

2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-carbaldehyt (1328)



2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-5-carbaldehyt được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 7.

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 539 [(M+H)⁺]

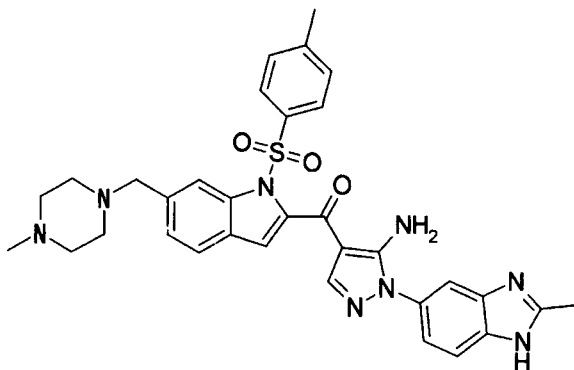
Bước

8:

Tổng

hợp

2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-carbaldehyt (1329)

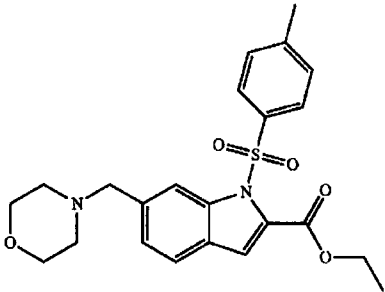
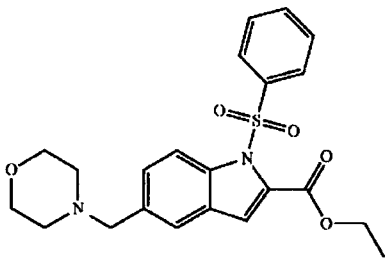
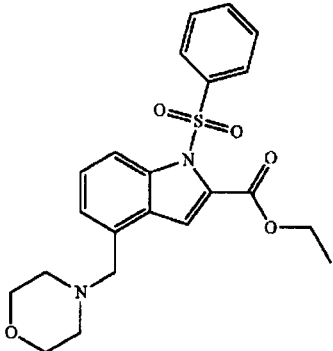
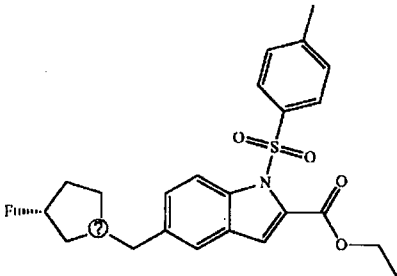


2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (29 mg, 0,054 mmol), 1-metylpiperazin (7 μ l, 0,066 mmol), và natri triaxetoxymetanolborohydrua (17 mg, 0,083 mmol) được hòa tan trong diclometan khan (0,5 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 14 giờ. Dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, và làm khô bằng magie sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol = 100/15) để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon dưới dạng chất rắn màu vàng (29 mg, 86%).

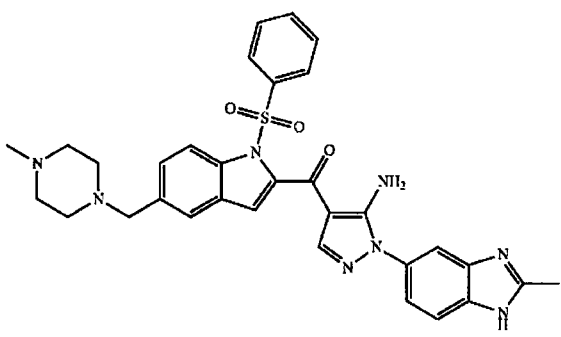
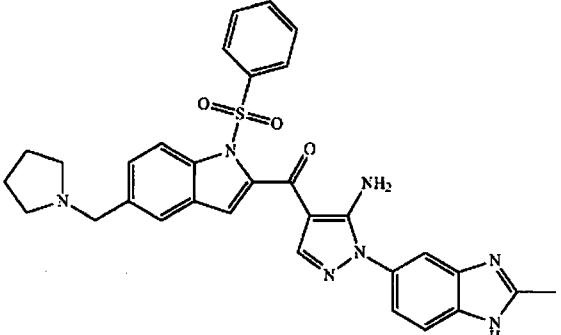
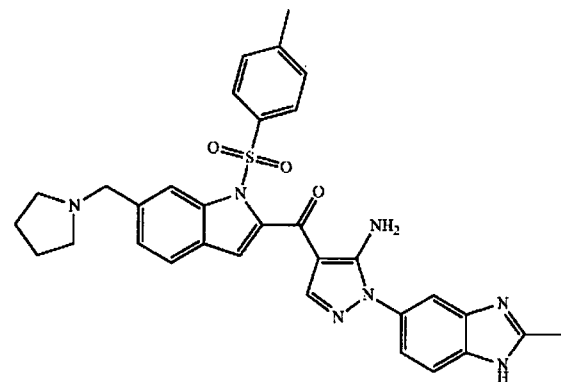
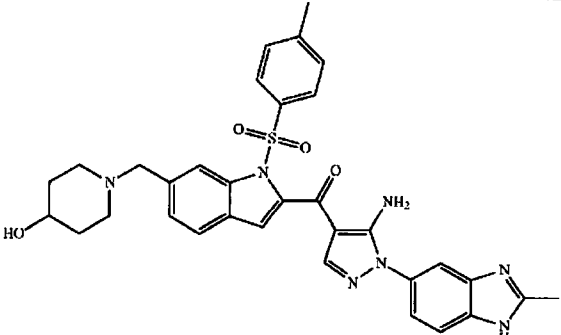
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 623 [(M+H)⁺]

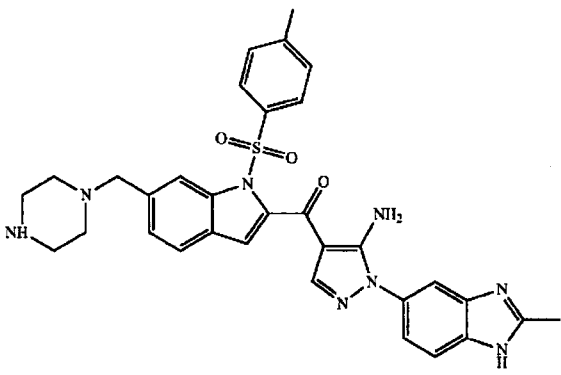
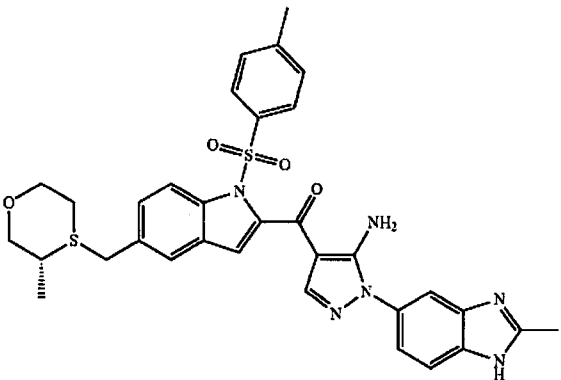
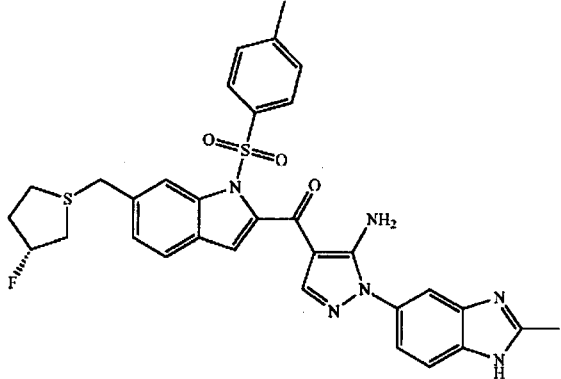
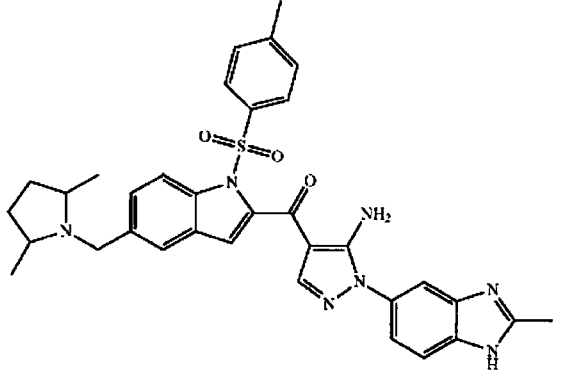
Các hợp chất có các số từ 1330 đến 1358 liệt kê trong Bảng 14 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 8.

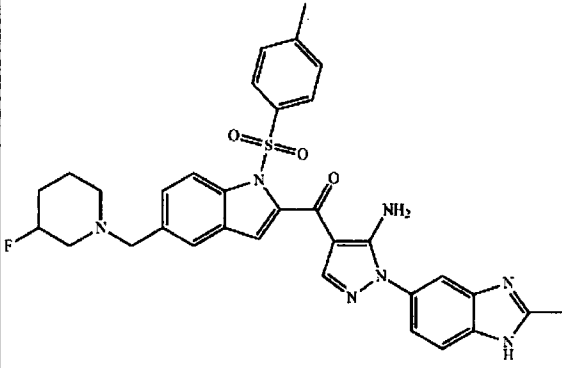
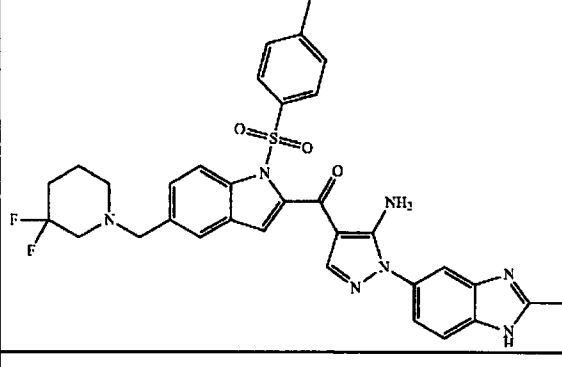
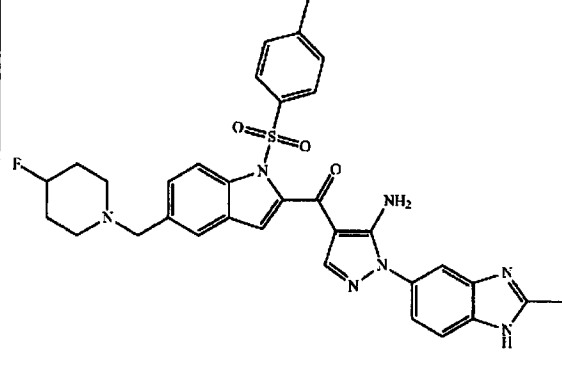
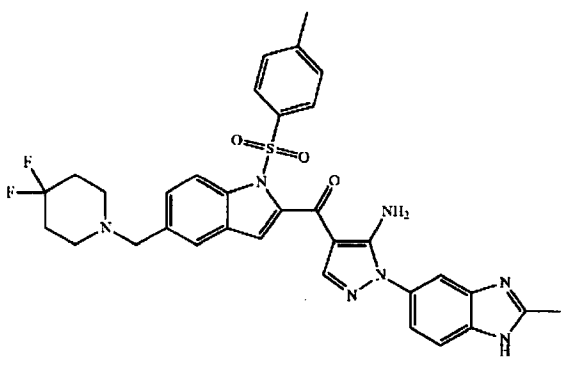
Bảng 14

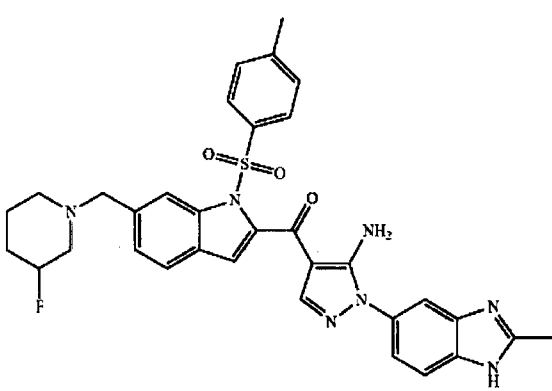
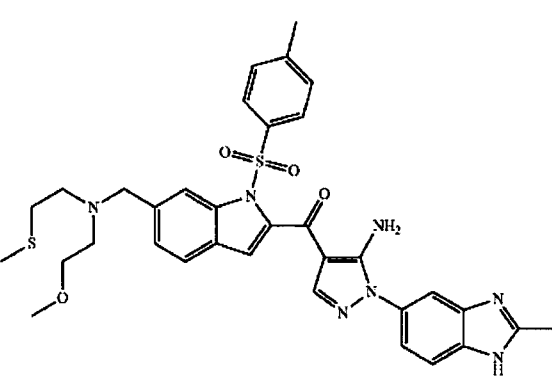
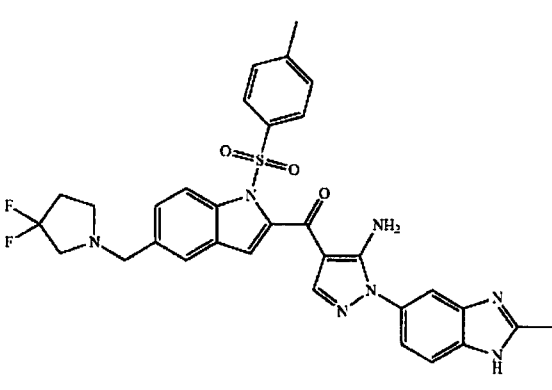
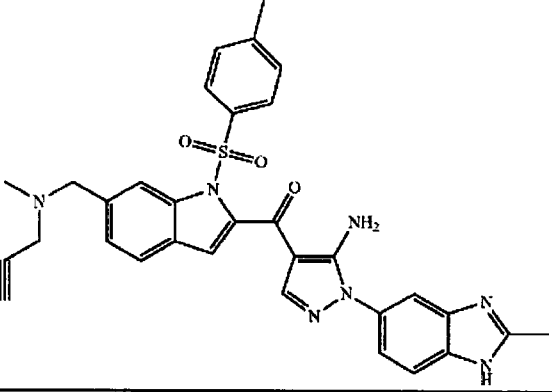
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1330		ethyl este của axit 6-morpholin-4-ylmetyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	443
1331		ethyl este của axit 5-morpholin-4-ylmetyl-1-benzensulfonyl-1H-indol-2-carboxylic	429
1332		ethyl este của axit 1-benzensulfonyl-4-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-carboxylic	429
1333		ethyl este của axit 5-((R)-3-fluoropyrrolidin-1-ylmetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	445

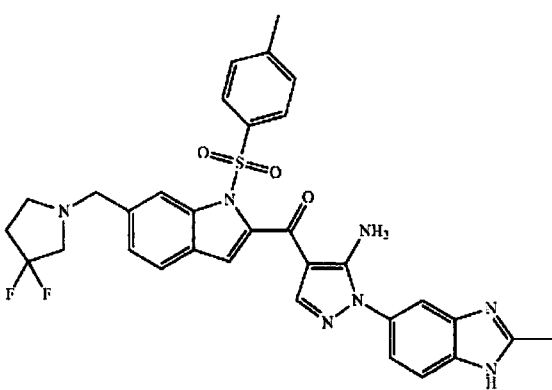
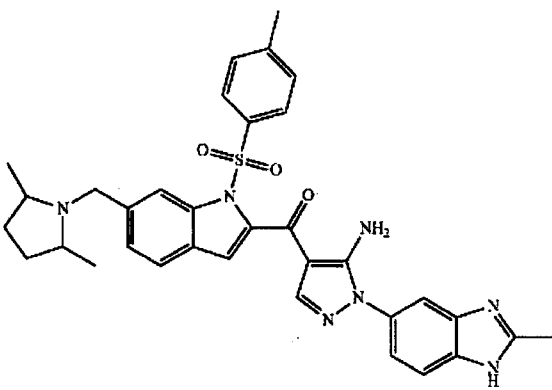
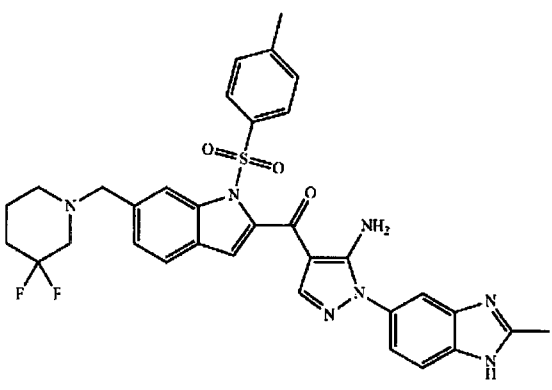
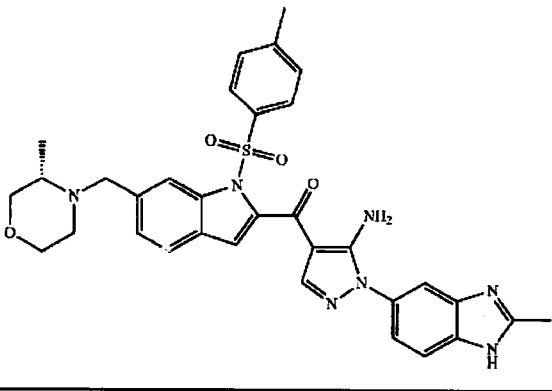
1334		etyl este của axit 6-flo-5-(4-metyl-piperazin-4-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	474
1335		etyl este axit của 6-flo-5-pyrolidin-1-yl-1-metyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	445
1336		1-benzensulfonyl-5-flo-6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol	375
1337		tert-butyl este của axit 4-(1-benzensulfonyl-1H-indol-5-ylmetyl)-piperadin-1-carboxylic	456
1338		1-(4-[2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-carbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-ylmetyl]-piperazin-1-yl)-1H-indol-2-carboxylic acid	651

1339		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-benzen-sulfonyl-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	609
1340		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1-benzen-sulfonyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-metanon	580
1341		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-pyrrolidin-1-ylmethyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	594
1342		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	624

1343		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-piperadin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	609
1344		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((R)-3-metyl-morpholin-4-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	624
1345		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-((R)-3-flo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	612
1346		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	622

1347		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3-fluoropiperidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	626
1348		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-difluoropiperidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	644
1349		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-fluoropiperidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	626
1350		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-ylmethyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	644

1351		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-fluoro-piperidin-1-ylmetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	626
1352		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-{[bis-(2-metoxi-etyl)-amino]-metyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl}]-metanon	656
1353		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-difluoro-pyrolidin-1-ylmetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	630
1354		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{6-[(methyl-prop-2-ynyl-amino)-metyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl}-metanon	592

1355		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	630
1356		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2,5-dimetyl-pyrolidin-1-ylmethetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	622
1357		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,3-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-1-(toluen-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	644
1358		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-((S)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	624

Các ví dụ 196 và 197

Các hợp chất theo các Ví dụ 196 và 197 liệt kê trong Bảng 15 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 8.

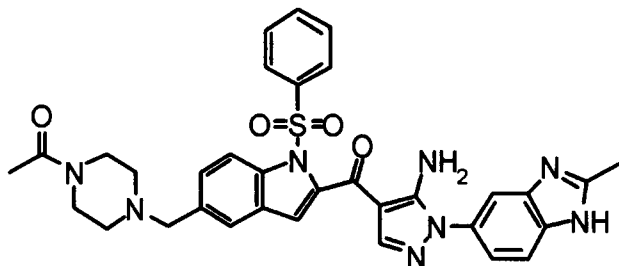
Bảng 15

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất
196		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon
197		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon
Ví dụ	m/z	NMR
196	490	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) 6: 12,46 (1,0H, s), 11,65 (1,0H, s), 8,30 (1,0H, s), 7,64 (3,0H, m), 7,42 (2,0H, t, J=2,4 Hz), 7,30 (1,0H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 7,07 (1,0H, dd, J=8,3, 1,0 Hz), 7,00 (2,0H, m), 3,64 (3,0H, s), 2,55-2,48 (4,2H, m), 2,54 (2,5H, s), 2,01-1,91 (4,2H, m).
197	472	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) 6: 12,46 (1,0H, s), 11,63 (1,0H, s), 8,30 (1,0H, s), 7,62 (3,0H, m), 7,41 (2,0H, d, J=5,9 Hz), 7,30 (1,0H, dd, J=8,5, 2,2 Hz), 7,05 (1,0H, dd, J=8,3, 1,0 Hz), 7,00 (2H, m), 4,69 (1,0H, m), 3,56 (2,0H, s), 2,60-2,50 (2,0H, m), 2,54 (3H, s), 2,37-2,26 (2,0H,m), 1,94-1,78 (2,0H,m), 1,78-1,65 (2,0H, m).

Bước 9: Tổng hợp

1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]

-1-benzensulfonyl-1-indol-5-ylmetyl}-piperazin-1-yl)-etanon (1359)



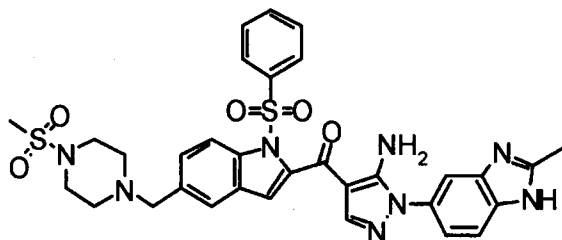
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon (103 mg) được hòa tan trong dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat (25 ml) chứa diclometan (20 ml) và metanol (3 ml), và làm lạnh tới 0°C. Sau đó, axetyl clorua (326 µl) được thêm vào đó trong ba phần, và khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (metanol/diclometan = 0/100 đến 10/100) để tạo ra 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-benzensulfonyl-1-indol-5-ylmetyl}-piperazin-1-yl)-etanon (32 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,18-8,14 (2,0H, m), 8,05 (1,0H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 (1,1H, s), 7,60-7,56 (1,0H, m), 7,50 (3,0H, m), 7,40 (1,0H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,35 (1,0H, m), 6,98 (1,0H, s), 6,03 (2,0H, m), 3,62 (2,0H, t, J = 5,0 Hz), 3,58 (2,0H, s), 3,45 (2,0H, t, J = 5,0 Hz), 2,64 (3,0H, s), 2,42 (4,0H, m), 2,07 (3,0H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 637 [(M+H)⁺]

Bước	10:	Tổng	hợp

5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-benzensulfonyl-5-(4-metansulfonylpiperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (1360)



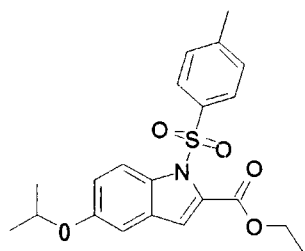
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon (94 mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (5 ml) và dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat (5 ml), và làm lạnh tới 0°C. Sau đó metansulfonyl clorua (94 µl) được thêm vào đó và khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Sau đó dung dịch amoniac (5 ml) được thêm vào đó, và khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (metanol/diclometan =0/100 đến 15/100) để tạo ra 5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-benzensulfonyl-5-(4-metansulfonylpiperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (39 mg).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,09 (2,0H, m), 7,98 (2,0H, m), 7,84 (1,0H, m), 7,75 (1,0H, m), 7,65-7,57 (3,0H, m), 7,53-7,40 (3,0H, m), 7,12 (1,0H, d, J = 3,9 Hz), 3,64 (2,0H, m), 3,25-3,15 (4,0H, m), 2,86 (3,0H, s), 2,82 (3,0H, s),

2,54 (4,0H, m)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 673 [(M+H)⁺]

Bước 11: Tổng hợp etyl este của axit
5-isopropoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (1361)



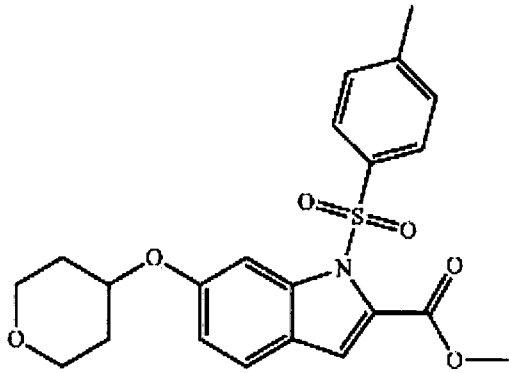
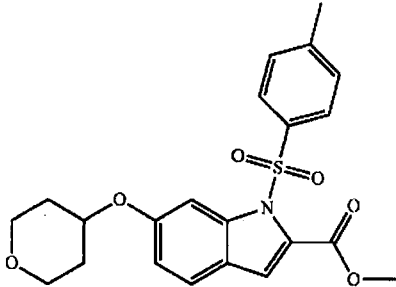
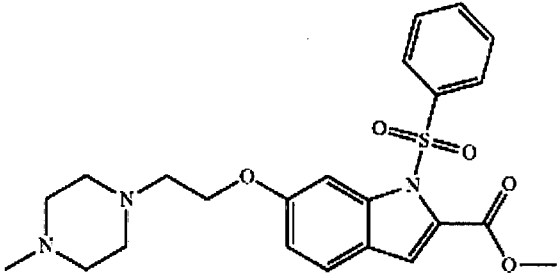
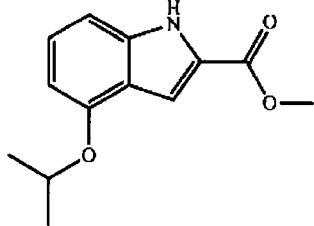
Diisopropyl azodicarboxylat (0,15 ml, 0,75 mmol) được thêm vào dung dịch tetrahydrofuran khan (THF) (2,5 ml) chứa etyl este của axit 5-hydroxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (175 mg, 0,48 mmol), triphenylphosphin (197 mg, 0,75 mmol), và 2-propanol (0,2 ml, 4,0 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra etyl este của axit 5-isopropoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất tương tự gồm không màu (166,7 mg, 87%).

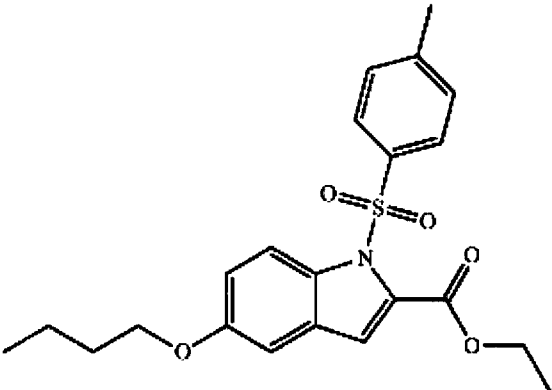
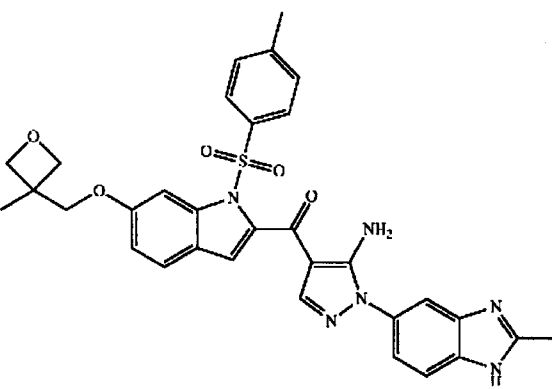
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7,86 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 4,62-4,53 (1H, m), 4,34 (2H, q, J = 7,1Hz), 2,34 (3H, s), 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,25 (6H, d, J = 6,1Hz)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 402 [(M+H)⁺]

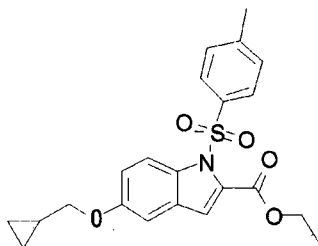
Các hợp chất có các số từ 1362 đến 1367 liệt kê trong Bảng 16 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 11.

Bảng 16

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1362		metyl este của axit 6-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	459
1363		metyl este của axit 6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	430
1364		metyl este của axit 1-benzensulfonyl-6-[2-(4-metyl-piperadin-1-yl)-etoxy]-1H-indol-2-carboxylic	458
1365		metyl este của axit 4-isopropoxy-1H-indol-2-carboxylic	234

1366		etyl este của axit 5-(2-metoxi-etoxi)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxylic	416
1367		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxi)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	611

Bước 12: Tổng hợp etyl este của axit
5-xyclopropylmetoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (1368)



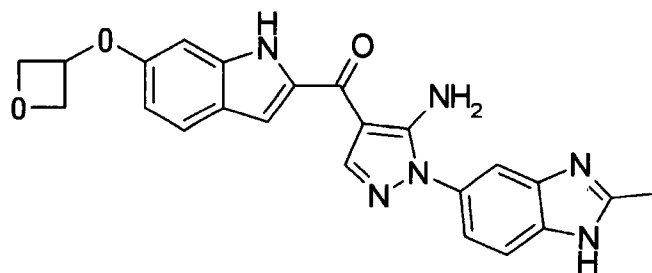
Xyclopropylmetyl bromua (0,072 ml, 0,75 mmol) được thêm vào huyền phù (5,0 ml) của etyl este của axit 5-hydroxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (173 mg, 0,48 mmol) và kali cacbonat (276 mg, 1,0 mmol) trong axetonitril, và khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được

kết hợp với etyl axetat và nước và chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra etyl este của axit 5-xyclopropylmethoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất tương tự gồm không màu (112,5 mg, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7,87 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,11 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz), 4,33 (2H, q, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,80 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,33 (3H, s), 1,32 (3H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 1,25-1,19 (1H, m), 0,58-0,52 (2H, m), 0,33-0,28 (2H, m)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 414 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Ví dụ 198: Tổng hợp
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(oxetan-3-yloxy)-1H-indol-2-yl]-metanon



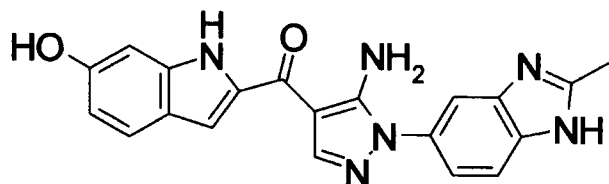
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-hydroxy-1H-indol-2-yl)-metanon (21 mg, 0,056 mmol), oxetan-3-yl este của axit toluen-4-sulfonic (19 mg, 0,084 mmol), và kali cacbonat (13 mg, 0,095

mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit khan (DMF), và nung nóng ở 80°C có khuấy dưới khí nitơ trong 6 ngày. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được kết hợp với nước, và chiết bằng dung dịch etyl axetat/metanol (10/1). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, và làm khô bằng magie sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol =100/3) để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(oxetan-3-yloxy)-1H-indol-2-yl]-metanon dưới dạng chất rắn màu vàng (6,9 mg, 29%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12,48 (1,0H, brs), 11,48 (1,0H, brs), 8,28 (1,0H, s), 7,62-7,60 (3,0H, m), 7,41 (1,0H, brs), 7,28 (1,0H, dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz), 6,96 (1,0H, brs), 6,94 (1,0H, brs), 6,71 (1,0H, dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz), 6,67 (1,0H, brs), 5,34-5,29 (1,0H, m), 4,94 (2,0H, dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz), 4,60 (2,0H, dd, $J = 6,8, 5,1$ Hz), 2,53 (3,0H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 429 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Ví	dụ	199:	Tổng	hợp
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-hydroxy-1H-indol-2-yl)-metanon				



2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (650 mg, 1,0 mmol),

1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) diclorua (42 mg, 0,051 mmol), bis(pinacolato) diboron (312 mg, 1,23 mmol), và kali axetat (323 mg, 3,3 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit khan (DMF) (4,1 ml). Sau khi loại bỏ không khí, hỗn hợp được nung nóng ở 100°C có khuấy dưới khí nitơ trong tám giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó nước được thêm vào đó. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô để tạo ra chất rắn màu nâu (538 mg). Sản phẩm thô thu được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Sản phẩm thô rắn màu nâu chứa 4-metyl-morpholin N-oxit (256 mg, 2,2 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (7,0 ml), và nung nóng ở 70°C có khuấy dưới khí nitơ trong ba giờ rưỡi. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được thêm vào đó. Hỗn hợp được lọc qua Celite®, và phần nước lọc được phân bố giữa các lớp hữu cơ và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (amino silic oxit; diclometan/metanol = 100/5 đến 100/10) để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-hydroxy-1H-indol-2-yl)-metanon dưới dạng chất vô định hình màu vàng (123 mg, với hiệu suất hai bước là 23%).

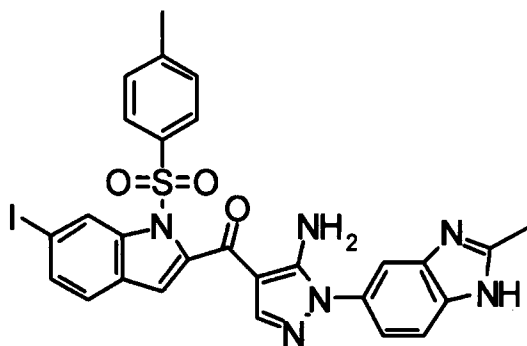
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12,51 (1,0H, brs), 11,30 (1,0H, brs), 9,40 (1,0H, brs), 8,26 (1,0H, s), 7,61-7,59 (2,0H, m), 7,47 (1,0H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1,0H, s), 7,28 (1,0H, d, J = 8,8 Hz), 6,91 (2,0H, brs), 6,82 (1,0H, s),

6,62 (1,0H, d, $J = 8,8$ Hz), 2,53 (3,0H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 373 $[(M+H)^+]$

Bước	13:	Tổng	hợp

[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (1369)



Hỗn	hợp	gồm	có

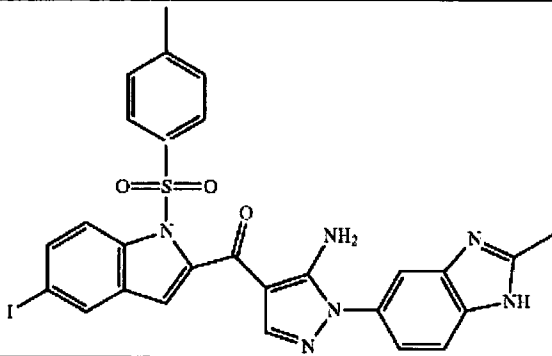
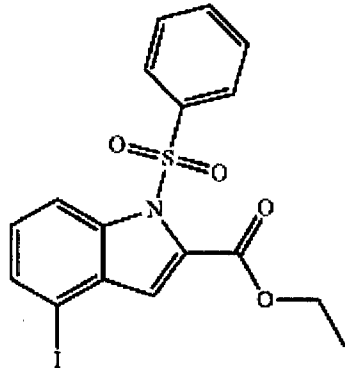
[5-amino-1-(2-metyl-3H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (1 g), đồng (I) iodia (161 mg), natri iodia (508 mg), trans-N,N'-dimetylxclohexan-1,2-diamin (267 μ l), và dioxan khan (5 ml) được khuấy trong bình chứa kín áp suất ở 105 đến 112°C dưới khí nitơ trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước chứa amoniac 2 M, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (metanol/diclometan = 0/100 đến 20/100) để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (0,67 g, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12,44 (1,0H, s), 8,30 (1,0H, d, $J = 0,6\text{Hz}$), 7,98 (2,0H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,75 (1,0H, s), 7,66 (1,0H, dd, $J = 8,2, 1,4\text{ Hz}$), 7,51 (1,0H, d, $J = 8,0\text{ Hz}$), 7,46 (2,0H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,28 (1,0H, d, $J = 7,6\text{ Hz}$), 7,23 (1,0H, d, $J = 0,4\text{ Hz}$), 7,10-6,92 (2,0H, m), 2,53 (3,0H, s), 2,37 (3,0H, s)

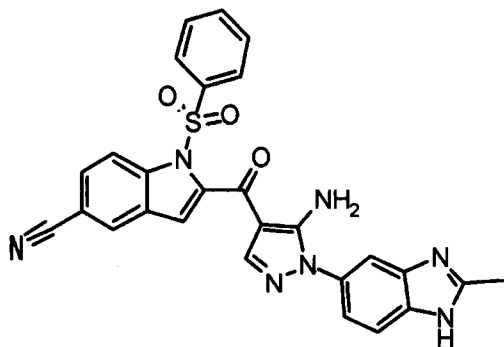
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 637 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Các hợp chất có các số từ 1370 và 1371 liệt kê trong Bảng 17 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 13.

Bảng 17

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1370		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	637
1371		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-4-iodo-1H-indol-2-carboxylic	456

Bước 14: Tổng hợp 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(benzensulfonyl)-1H-indol-5-cacbonitril (1372)



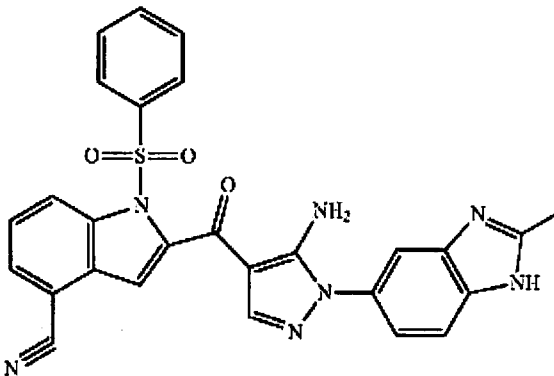
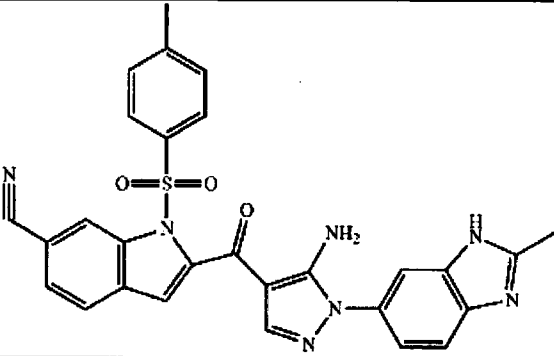
Hỗn hợp của 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(benzensulfonyl)-5-iodo-1H-indol (117 mg), đồng (I) xyanua (84 mg), và 1-metyl-2-pyrolidinon được phản ứng trong lò phản ứng vi sóng (190°C, 20 phút). Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch đã trộn chứa dung dịch amoniac 2 M (40 ml), etyl axetat (60 ml), và metanol (7 ml), và siêu âm trong năm phút. Sau khi chiết etyl axetat, chất chiết được rửa bằng nước và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (metanol/diclometan = 0/100 đến 20/100) để tạo ra 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(benzensulfonyl)-1H-indol-5-cacbonitril (87 mg, 89%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12,47 (1,0H, d, J = 8,4 Hz), 8,27-8,21 (4,0H, m), 7,86 (1,0H, dd, J = 8,8, 1,8 Hz), 7,80-7,76 (2,0H, m), 7,72-7,64 (3,0H, m), 7,60-7,55 (1,0H, m), 7,35-7,25 (2,0H, m), 7,12-7,02 (2,0H, m), 2,54 (3,0H, s)

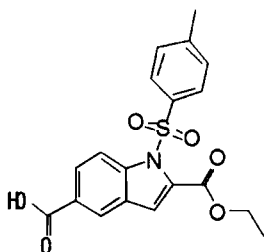
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 522 [(M+H)⁺]

Các hợp chất có các số từ 1373 và 1374 liệt kê trong Bảng 18 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 14.

Bảng 18

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1373		2-[5--(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-carbonyl]-1-benzensulfonyl-1H-indol-4-carbonitril	522
1374		2-[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-carbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-carbonitril	536

Bước 15: Tổng hợp 2-etyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2,5-dicarboxylic (1375)



Hỗn hợp của etyl este của axit 5-brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (948,4 mg, 2,24 mmol), Tris(dibenzylideneaxeton) dipaladi (0) (0,112 mmol, 103 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (Xantphos) (0,225 mmol, 130 mg), lithi format monohydrat (5,6 mmol, 394 mg), lithi clorua (286 mg, 6,75 mmol), và N,N-dimetylformamit khan (DMF) (5,9 ml) được xả, và làm đầy lại bằng argon. Sau đó, N,N-diisopropyletyl amin (4,5 mmol, 0,78 ml) và anhydrit axetic (4,5 mmol, 0,43 ml) được thêm vào hỗn hợp, và quá trình loại bỏ không khí và thay thế argon được tiến hành lại. Bình phản ứng được đặt vào thiết bị phản ứng đã nung nóng trước ở 80°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và dung dịch nước chứa axit clohydric 1 M, và lọc qua Celite. Phần nước lọc thu được được rửa bằng axit clohydric 1 M, nước, và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 5/1 đến 1/3, và cuối cùng etyl axetat/metanol = 15/1) để tạo ra 2-etyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2,5-dicarboxylic dưới dạng chất vô định hình màu vàng (930 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,32 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,46 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,38 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 2,37 (3H, s), 1,34 (3H, t, $J =$

7,1Hz)

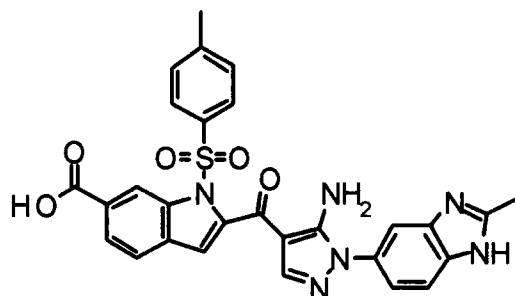
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 388 $[(M+H)^+]$

Tổng

hợp

axit

2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-carboxylic (1376)

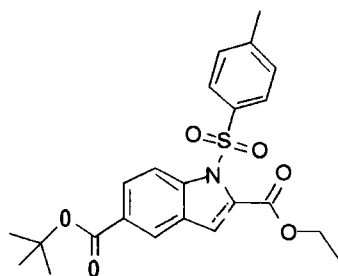


Axit

2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-carboxylic được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 15.

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 555 $[(M+H)^+]$

Bước 16: Tổng hợp 5-tert-butyl este 2-etyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2,5-dicarboxylic (1377)



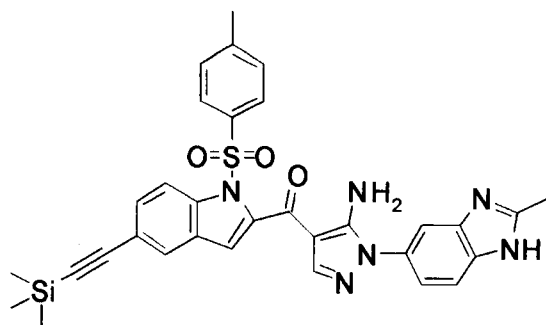
2-etyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2,5-dicarboxylic (690 mg, 1,85 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit di-*tert*-butyl axetal (3,0 ml), và khuấy ở 80°C trong 2 giờ 30 phút. N,N-dimetylformamit

di-*tert*-butyl axetal (2,0 ml) được thêm nữa vào đó và khuấy ở 80°C trong ba giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (150 ml) và nước (75 ml). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 25/1 đến 5/1) để tạo ra 5-*tert*-butyl este 2-etyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2,5-dicarboxylic (551 mg, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,25 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 8,8, 1,4$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,43 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,37 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,37 (3H, s), 1,56 (9H, s), 1,34 (3H, t, $J = 7,2$ Hz)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 444 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Bước 17: Tổng hợp
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-trimetyl-silanyletynyl-1H-indol-2-yl] metanon (1378)



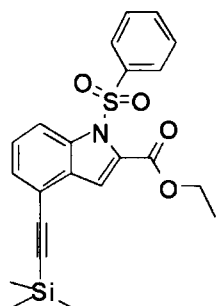
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-brom

-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (150 mg), diclo-bis (triphenylphosphin)paladi (II)(54 mg), đồng (I) iodua (10 mg), trietylamin (0,7 ml), và N,N-dimetylformamit khan (DMF) (0,7 ml) được kết hợp cùng nhau trong bình chứa kín áp suất, và trimetylsilyl axetylen (150 mg) được thêm vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở 80 đến 85°C dưới khí nitơ trong 15 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (metanol/diclometan = 0/100 đến 20/100) để tạo ra [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-trimetyl-silanyletynyl-1H-indol-2-yl]-metanon (65 mg, 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12,48 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,04-7,95 (3H, m), 7,80 (1H, s), 7,75 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 7,69-7,62 (1H, m), 7,62-7,54 (1H, m), 7,50 (1H, dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,29 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,20 (1H, s), 7,09-6,97 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,36 (3,0H, s), 0,23 (9,0H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 607 $[(M+H)^+]$

Tổng hợp etyl este của axit
1-benzensulfonyl-4-trimetyl-silanyletynyl-1H-indol-2-carboxylic (1379)



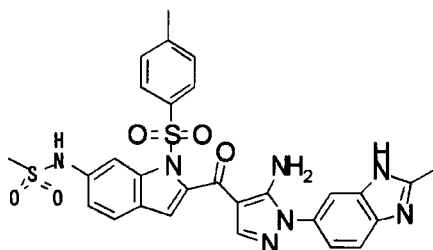
Etyl este của axit

1-benzensulfonyl-4-trimetyl-silanyletynyl-1H-indol-2-carboxylic được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong Bước 17.

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 426 $[(M+H)^+]$

Bước 18: Tổng hợp

N-[2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-metansulfonamit (1380)



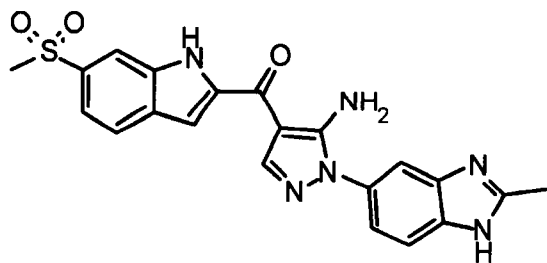
[5-Amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (80,3 mg, 0,126 mmol), đồng (I) iodia (37,5 mg, 0,197 mmol), metansulfonamit (37,5 mg, 0,394 mmol), sarcosin (36,2 mg, 0,406 mmol), và trikali phosphat (86,0 mg, 9,405 mmol) được hòa tan trong 1-metyl-2-pyrolidinon khan (0,36 ml), và nung nóng ở 140°C có khuấy dưới khí argon trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm nhỏ giọt vào dung dịch nước (20 ml) chứa amoni clorua 20%, và chiết bằng

etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước chứa natri clorua 20% và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột amino gel (diclometan/metanol = 15/1) để tạo ra N-[2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-6-yl] metansulfonamit dưới dạng chất vô định hình màu vàng (17,9 mg với hiệu suất là 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12,47 (1H, s), 9,93 (1H, brs), 7,97 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,64-7,59 (3H, m), 7,43 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,22-7,15 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,01 (2H, brs), 2,97 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,35 (3H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 604 $[(M+H)^+]$

Ví	dụ	200:	Tổng	hợp
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon				



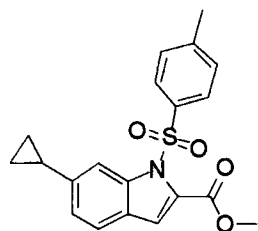
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-metyl-sulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon (23 mg, 0,057 mmol) được hòa tan trong trifloetanol (5 ml), và dung dịch nước (0,5 ml) chứa oxon (105 mg, 0,171

mmol) được thêm vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 1,75 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần nước lọc được cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột amino gel (diclometan/metanol = 99/1 đến 92/8). Vì vậy, thu được [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (8 mg, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12,48 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 12,33 (1H, s), 8,35 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,05 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,5-7,59 (4H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,11 (2H, d, $J = 21,4$ Hz), 3,22 (3H, s), 2,54 (3H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 435 $[(M+H)^+]$

Bước 19: Tổng hợp metyl este của axit 6-xyclopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (1381)



Các lượng xác định trước của metyl este của axit 6-brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (300 mg, 0,73 mmol), paladi axetat (16,5 mg, 0,07 mmol), bis(1,1-dimetyletyl)phenylphosphin (0,028 ml, 0,12 mmol), kali xyclopropyl triflo borat (163 mg, 1,1 mmol), và xesi cacbonat (718 mg, 2,2 mmol) được đưa vào bình phản ứng, và toluen (5 ml) và nước (0,5 ml) được thêm vào đó. Sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 14 giờ. Sau khi làm lạnh nó tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat, và rửa hai lần bằng nước, và sau đó

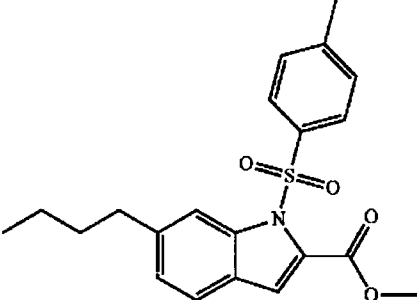
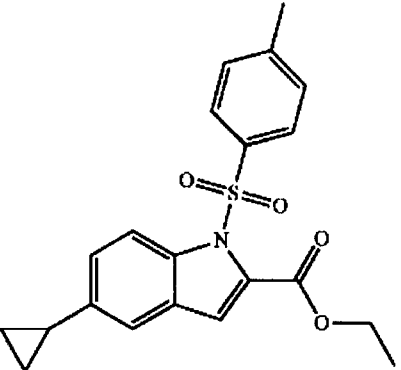
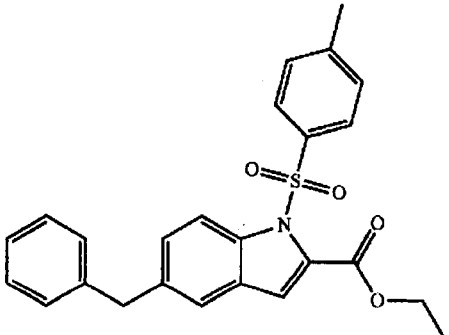
làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/ethyl axetat = 97/3 đến 7/3). Theo đó thu được chất rắn màu vàng (208 mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7,82-7,80 (2H, m), 7,68 (1H, brs), 7,52 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,42-7,39 (2H, m), 7,32 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 3,83 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,11-2,09 (1H, m), 1,03 (2H, ddd, $J = 9,6, 5,2, 3,1$ Hz), 0,73-0,70 (2H, m)

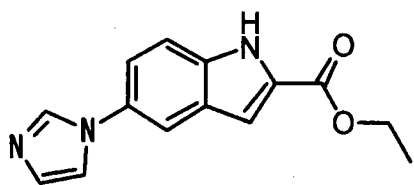
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 370 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Các hợp chất có các số từ 1382 đến 1384 liệt kê trong Bảng 19 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 19.

Bảng 19

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1382		metyl este của axit 6-butyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	386
1383		etyl este của axit 5-xyclopropyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	384
1384		etyl este của axit 5-benzyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	434

Bước 20: Tổng hợp etyl este của axit
5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-carboxylic (1385)



Phương pháp tổng hợp dựa vào hydrazon

Tổng hợp etyl este của axit 2-[(E)-4-imidazol-1-yl-phenylimino]-propionic

4-imidazol-1-yl-phenyl amin (637 mg) được hòa tan trong axit clohydric 2 M/MeOH (3 ml), và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong axit clohydric đậm đặc (1 ml), và dung dịch nước chứa natri nitrit (304 mg, 2,5 ml) được thêm nhỏ giọt vào trong 30 phút ở 0°C trên đá. Hỗn hợp phản ứng được thêm nhỏ giọt từ từ vào dung dịch nước được điều chế trước từ các dung dịch nước chứa natri hydrosulfit (2,3 g, 13 ml) và natri hydroxit 5 M (400 µl), trong khi giữ nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng ở 5°C hoặc thấp hơn. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong một giờ. Dung dịch etanol (5 ml) chứa etyl pyruvat (465 µl) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở 50°C trong 30 phút, hỗn hợp được khuấy thêm ở 25°C trong 10 giờ. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh bằng 11 nhờ sử dụng dung dịch nước (khoảng 10 ml) chứa kali phosphat 20%. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, và làm khô. Theo đó thu được etyl este của axit 2-[(E)-4-imidazol-1-yl-phenylimino]-propionic dưới dạng bột màu vàng nhạt (1,1 g, 99%).

Phương pháp tổng hợp dựa vào indol

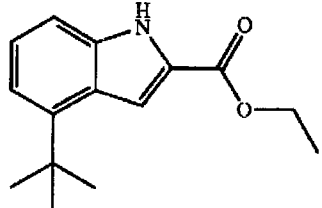
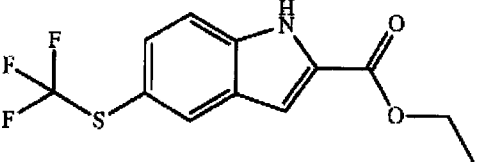
Tổng hợp etyl este của axit 5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-carboxylic

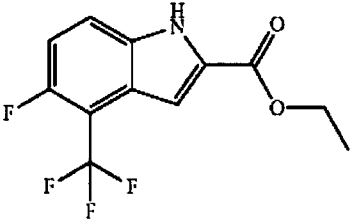
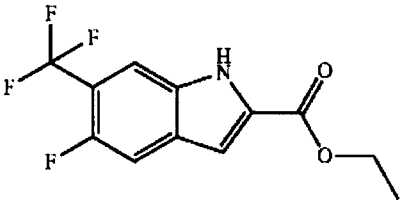
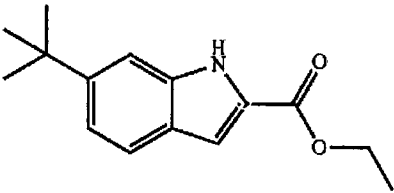
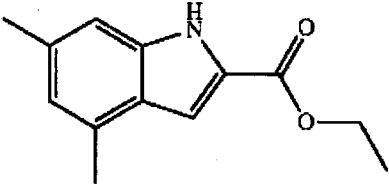
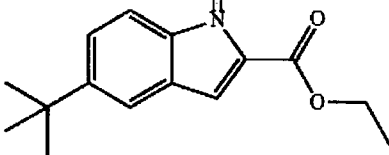
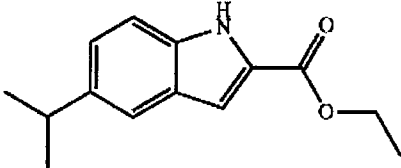
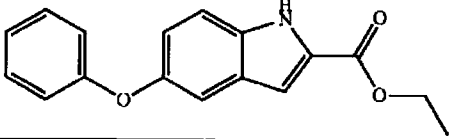
Etyl este của axit 2-[(E)-4-imidazol-1-yl-phenylimino]-propionic (842 mg) được thêm vào chất phản ứng Eaton (4 ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong một giờ. Sau khi điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng bằng 11 nhờ dung dịch nước (khoảng 10 ml) chứa kali phosphat 20%, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (30 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua (20 ml), và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol). Theo đó thu được etyl este của axit 5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất vô định hình màu vàng (370 mg, 47%).

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 256[(M+H)⁺]

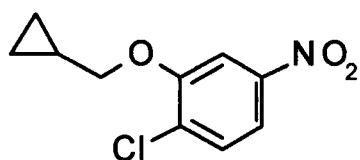
Các hợp chất có các số từ 1386 đến 1394 liệt kê trong Bảng 20 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 20.

Bảng 20

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1386		etyl este của axit 4-tert-butyl-1H-indol-2-carboxylic	246
1387		etyl este của axit 5-triflometylsulfanyl-1H-indol-2-carboxylic	290

1388		etyl este của axit 5-triflometylsulfanyl-1H-indol-2-carboxylic	274[M-H]
1389		etyl este của axit 5-flo-4-triflometyl-1H-indol-2-carboxylic	274[M-H]
1390		etyl este của axit 6-tert-butyl-1H-indol-2-carboxylic	246
1391		etyl este của axit 4,6-dimetyl-1H-indol-2-carboxylic	218
1392		etyl este của axit 5-tert-butyl-1H-indol-2-carboxylic	246
1393		5 etyl este axit của-isopropyl-1H-indol-2-carboxylic	232
1394		etyl este của axit 5-phenoxy-1H-indol-2-carboxylic	282

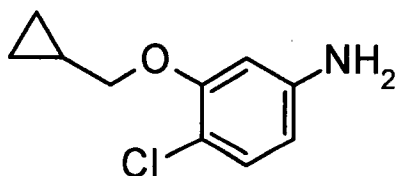
Bước 21: Tổng hợp 1-clo-2-xyclopropylmetoxy-4-nitro-benzen (1395)



Xyclopropylmetyl bromua (2,0 ml, 20 mmol, 2,0 đương lượng) được thêm vào dung dịch hỗn hợp chứa 2-clo-5-nitro-phenol (1,7 g, 10 mmol), kali cacbonat (2,7 g, 20 mmol), và axetonitril khan (20 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong tám giờ. Sau khi làm nguội nó tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và rửa bằng etyl axetat. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Thu được 1-clo-2-xyclopropyl-metoxi-4-nitro-benzen thô dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7,84 (1H, dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,08 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,33-1,23 (1H, m), 0,63-0,59 (2H, m), 0,41-0,37 (2H, m)

Bước 22: Tổng hợp 4-clo-3-xyclopropylmetoxi-phenylamin (1396)



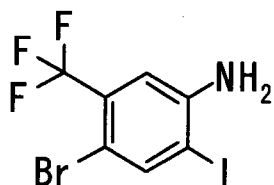
1-clo-2-xyclopropylmetoxi-4-nitro-benzen (2,3 g, 10 mmol) được hòa tan trong etanol (30 ml) và nước (30 ml), và sau đó natri dithionit được thêm từ từ vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong bốn giờ 30 phút. Sau khi làm nguội nó tới nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước chứa hydroclorua 5 M (40 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Sau đó, dung dịch nước (42 ml) chứa natri hydroxit 5 M được thêm vào, và dung dịch được kiểm hóa và chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel. Theo đó thu được 4-clo-3-xyclopropylmetoxy-phenylamin dưới dạng chất tương tự gồm màu vàng nhạt (1,4 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 6,95 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,28 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,11 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz), 5,19 (2H, s), 3,76 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,24-1,18 (1H, m), 0,59-0,54 (2H, m), 0,35-0,30 (2H, m)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 198, 200 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Bước 23: Tổng hợp 4-brom-2-iodo-5-triflometyl-phenylamin (1397)



Iot (1,4 g, 5,5 mmol, 1,1 đương lượng) được thêm từ từ vào dung dịch hỗn hợp chứa 4-brom-3-triflometyl anilin (1,2 g, 1,0mmol), bạc sulfat (1,72 g, 5,5 mmol, 1,1 đương lượng), và etanol khan (35 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và rửa bằng etyl axetat. Dung dịch rửa được rửa bằng các dung dịch nước chứa natri thiosulfat 10%, natri bicacbonat bão hòa, và natri

clorua bão hòa, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Thu được 4-brom-2-iodo-5-triflometyl-phenylamin thô dạng rắn bằng cách cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

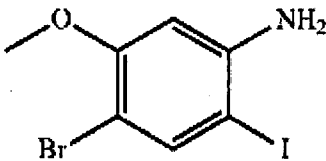
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ δ : 7,94 (1H, s), 7,15(1H, s), 5,86 (2H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 366, 368 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

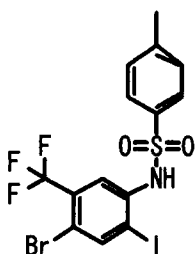
Các hợp chất có các số từ 1398 đến 1402 liệt kê trong Bảng 21 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 23.

Bảng 21

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1398		5-bromo-4-fluoro-2-iodo-phenylamin	316, 318
1399		4-bromo-5-fluoro-2-iodo-phenylamin	316, 318
1400		2,2-difluoro-6-iodo-benzo[1,3]dioxol-5-ylamin	300
1401		4-chloro-5-(cyclopropyl-metoxi)-2-iodo-phenylamin	324, 326

1402		4-bromo-2-iodo-5-methoxy-phenyl amin	3281, 330

Bước 24: Tổng hợp N-(4-brom-2-iodo-5-triflometyl-phenyl)-4-metyl
benzensulfonamit (1403)



4-brom-2-iodo-5-triflometyl-phenylamin (366 mg, 1,0 mmol) và p-toluen sulfonyl clorua (286 mg, 1,5 mmol, 1,5 đương lượng) được hòa tan trong pyridin khan (2,5 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch nước chứa natri hydroxit 1 M được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong năm phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat. Lóp hữu cơ được tách, và rửa bằng dung dịch nước chứa axit clohydric 1 M và dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (2,5 ml), và sau đó dung dịch tetrahydrofuran (THF) chứa tetrabutylamoni florua 1 M được thêm vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với

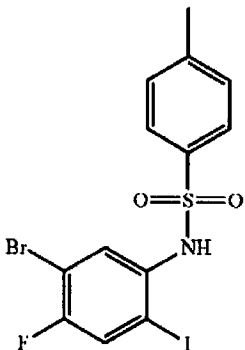
ethyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, và rửa bằng nước và dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel. Theo đó thu được N-(4-brom-2-iodo-5-triflometyl-phenyl)-4-metyl benzynesulfonamit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (494 mg, hiệu suất ba bước là 95%).

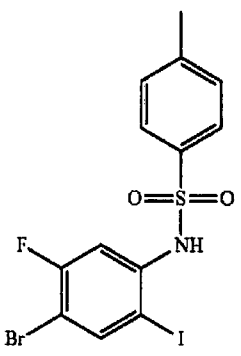
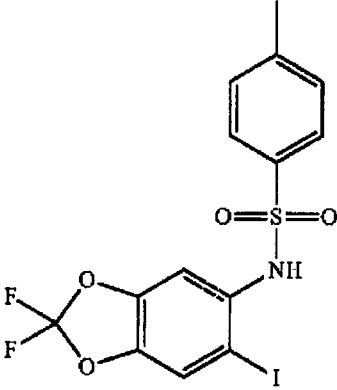
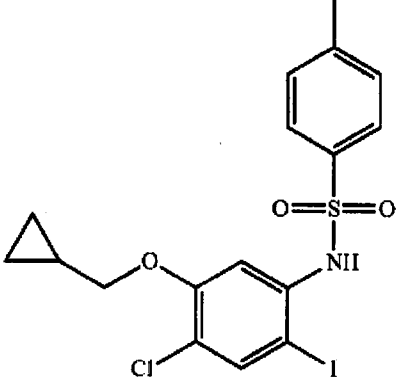
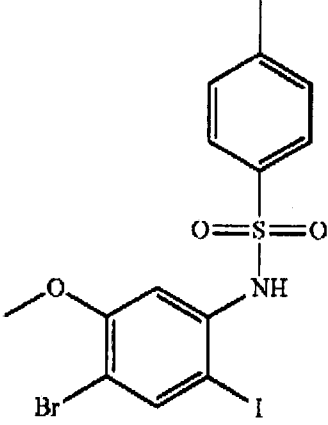
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 10,10 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,27 (1H, s), 2,38 (3H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 520, 522 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

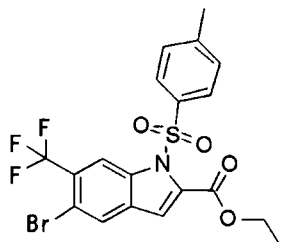
Các hợp chất có các số từ 1404 đến 1408 liệt kê trong Bảng 22 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 24.

Bảng 22

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1404		N-(5-bromo-4-fluoro-2-iodophenyl)-4-metyl-benzensulfonamit	470, 472

1405		N-(4-bromo-5-fluoro-2-iodo-phenyl)-4-methyl-benzensulfonamid	Không được quan sát
1406		N-(2,2-difluoro-6-iodo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-methyl-benzensulfonamid	454
1407		N-(4-chloro-5-cyclopropyl-methoxy-2-iodo-phenyl)-4-methyl-benzensulfonamid	478, 480
1408		N-(4-bromo-2-iodo-5-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzensulfonamid	482, 484

Bước 25: Tổng hợp etyl este của axit 5-brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-triflometyl-1H-indol-2-carboxylic (1409)



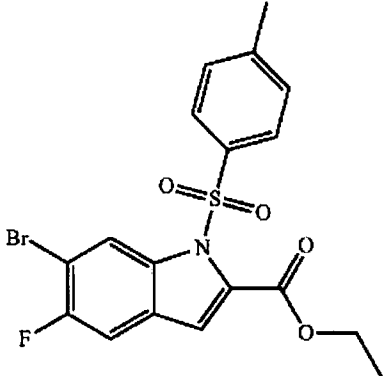
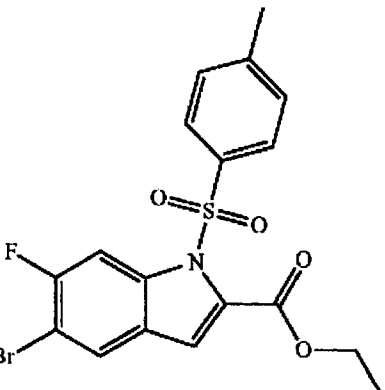
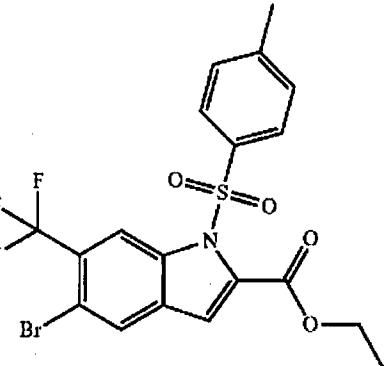
N,N-diisopropyletyl amin (0,42 ml, 2,4 mmol), etyl propionat (0,12 ml, 1,2 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (46 mg, 0,04 mmol) được thêm vào dung dịch tetrahydrofuran khan (THF) (3,2 ml) chứa N-(4-brom-2-iodo-5-triflometyl-phenyl)-4-metyl-benzensulfonamit (208 mg, 0,4 mmol) và kẽm bromua (270 mg, 1,2 mmol). Sau đó, hỗn hợp được xả, và làm đầy lại bằng argon. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 13 giờ. Sau khi làm nguội nó tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và rửa bằng etyl axetat. Dung dịch rửa được rửa bằng dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri bicacbonat và dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel. Theo đó thu được etyl este của axit 5-brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-triflometyl-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (195 mg, 50%).

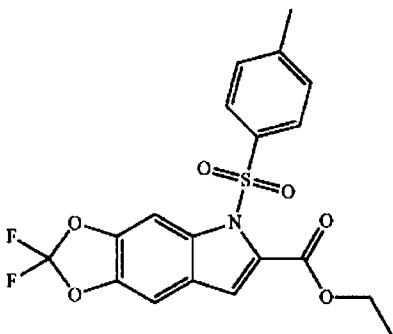
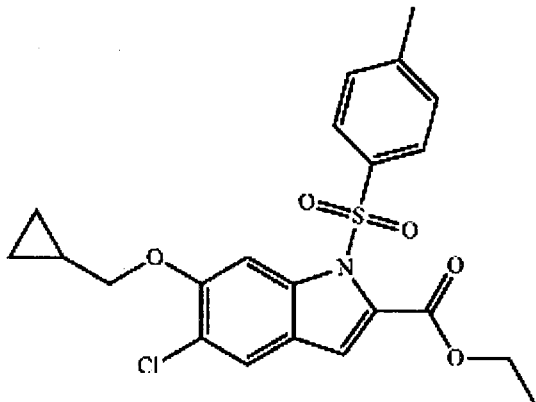
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,37 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,89 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,43 (1H, s), 4,36 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,38 (3H, s), 1,30 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 490, 492 [(M+H)⁺]

Các hợp chất có các số từ 1410 đến 1414 liệt kê trong Bảng 23 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 25.

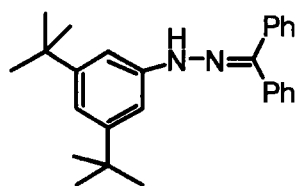
Bảng 23

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1410		ethyl este của axit 6-bromo-5-flo-1-(toluen-4-sulfonyl)- 1H-indol-2-carboxylic	440, 442
1411		ethyl este của axit 5-bromo-6-flo-1-(toluen-4-sulfonyl)- 1H-indol-2-carboxylic	Không được quan sát
1412		ethyl este của axit 5-bromo-1-(toluen-4-sulfonyl)- triflometyl-1H-indol-2-carboxylic	490, 492

1413		ethyl este của axit 2,2-diflo-5-(toluen-4-sulfonyl)-5H-[1,3]dioxolo [4,5-f]indol-6-carboxylic	424
1414		ethyl este của axit 5-clo-6-xyclopropylmetoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	448, 450

Bước 26: Tổng hợp

N-benzhydryliden-N'-(3,5-di-*tert*-butyl-phenyl)-hydrazin (1415)



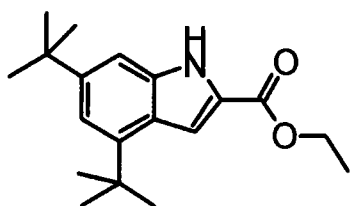
Paladi axetat (8,4 mg, 0,037 mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl (X-PHOS) (35,6 mg, 0,074 mmol) được hòa tan trong rượu *tert*-amyl (10 μ l, 0,093 mmol) và etylen glycol dimetyl ete khan (0,25 ml). Hỗn hợp được gia nhiệt và khuấy ở 60°C trong năm phút dưới khí nitơ để điều chế chất xúc tác. Trong bình phản ứng có thể tháo rời dưới khí nitơ, 1-brom-3,5-di-*t*-butyl benzen (501 mg, 1,9

mmol), lithi bis(trimetylsilyl) amit (475 mg, 2,8 mmol), và benzophenon hydrazon (401 mg, 2,0 mmol) được hòa tan trong etylen glycol dimetyl ete khan (2,5 ml). Sau đó, dung dịch chứa chất xúc tác đã điều chế được thêm vào đó. Sau khi loại bỏ không khí, hỗn hợp này được nung nóng và khuấy ở 90°C trong 2 giờ dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 100/5). Theo đó thu được N-benzhydryliden-N'-(3,5-di-*tert*-butyl-phenyl)-hydrazin dưới dạng chất vô định hình màu vàng (699 mg, 97,7%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,72 (1,0H, s), 7,63-7,53 (3,0H, m), 7,42-7,25 (7,0H, m), 7,11 (2,0H, s), 6,83 (1,0H, s), 1,26 (18,0H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 385 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Bước 27: Tổng hợp etyl este của axit 4,6-di-*tert*-butyl-1H-indol-2-cacbonic (1416)



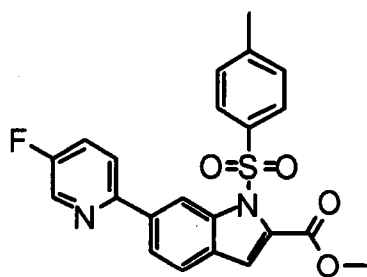
N-benzhydryliden-N'-(3,5-di-*tert*-butyl-phenyl)-hydrazin (617 mg, 1,6 mmol) được hòa tan trong etanol (12 ml). Sau đó, etyl pyruvat (212 μl , 1,9 mmol) và monohydrat axit p-toluen sulfonic (914 mg, 4,8 mmol) được thêm vào đó. Hỗn hợp này được nung nóng và khuấy ở 150°C bằng vi sóng dưới khí nitơ trong một giờ. Sau khi làm nguội nó tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được kết hợp với nước và dung dịch nước được làm bão

hòa bằng natri bicacbonat. Sản phẩm được chiết thành etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, và rửa bằng dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua, và làm khô bằng magie sulfat. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat =100/5). Theo đó thu được etyl este của axit 4,6-di-*tert*-butyl-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu (268 mg, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11,76 (1,0H, brs), 7,27 (1,0H, s), 7,22-7,22 (1,0H, brm), 7,04-7,03 (1,0H, brm), 4,33 (2,0H, q, $J = 7,2$ Hz), 1,44 (9,0H, s), 1,36-1,32 (12,0H, m)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 302 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Bước 28: Tổng hợp metyl este của axit 6-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (1417)



Metyl este của axit

6-brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (202,0 mg, 0,495 mmol), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (35,6 mg, 0,051 mmol), bis(pinacol)diboran (189,3 mg, 0,745 mmol), kali axetat (147,3 mg, 1,51 mmol), và dioxan (1,6 ml) được trộn. Không khí được thay thế ba lần bằng

argon dưới áp suất giảm. Hỗn hợp vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (35,6 mg, 0,051 mmol) và 2-brom-5-flo-pyridin (206,9 mg, 1,48 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi loại bỏ không khí, không khí được thay thế ba lần bằng argon. Hỗn hợp này được nung nóng và khuấy ở 100°C trong ba giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột amino gel (n-hexan/etyl axetat = 7/100 đến 63/100). Theo đó thu được metyl este của axit 6-(5-flo-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (150,5 mg, hiệu suất là 72%).

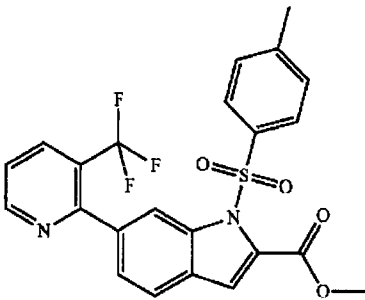
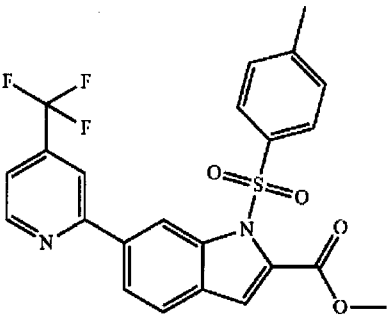
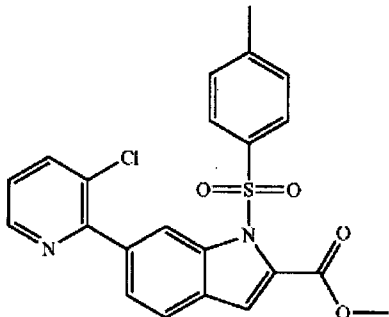
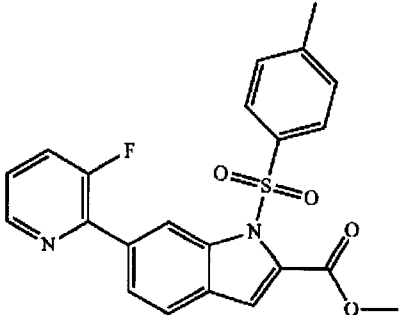
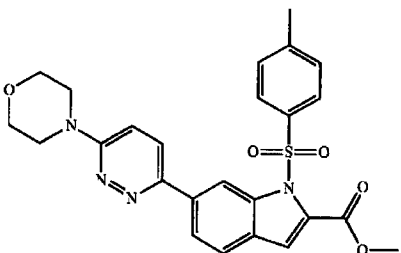
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,70 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,93 (3H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 8,8, 3,8$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,53 (1H, td, $J = 8,4, 2,9$ Hz), 7,29-7,25 (2H, m), 7,19 (1H, s), 3,95 (3H, s), 2,37 (3H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 425 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Các hợp chất có các số từ 1418 đến 1427 liệt kê trong Bảng 24 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 28.

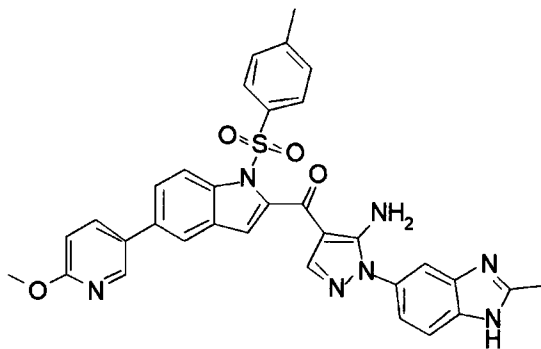
Bảng 24

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1418		metyl este của axit 6-pyridin-2-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)- 1H-indol-2-carboxylic	407
1419		metyl este của axit 6-pyridazin-3-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	408
1420		metyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(5-triflomet yl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-carboxy lic	475
1421		metyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(6-triflomet yl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-carboxy lic	475
1422		metyl este của axit 6-(5-clo-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-su lfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	441

1423		metyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(3-triflometryl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-carboxylic	475
1424		metyl este của axit 1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(4-triflometryl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-carboxylic	475
1425		metyl este của axit 6-(3-clo-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	441, 443
1426		este metyl của axit 6-(3-flo-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	425
1427		metyl este của axit 6-(6-morpholin-4-yl-pyridazin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	493

Bước 29: Tổng hợp

[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl] metanon (1428)



Hỗn hợp của dioxan (0,6 ml),

[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (60 mg, 0,102 mmol), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (14 mg, 0,020 mmol), axit 2-metoxi-5-pyridin boronic (39 mg, 0,255 mmol), và dung dịch nước chứa natri bicacbonat 2 M (0,255mL, 0,51mmol) được khuấy ở 140°C trong sáu phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và rửa bằng etyl axetat và sau đó bằng metanol. Phần nước lọc được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc và quá trình cô được tiến hành. Phần đã thu được còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký amino gel (diclometan/metanol = 99/1 đến 92/8). Theo đó thu được [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (54 mg, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12,50 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 2,4$ Hz),

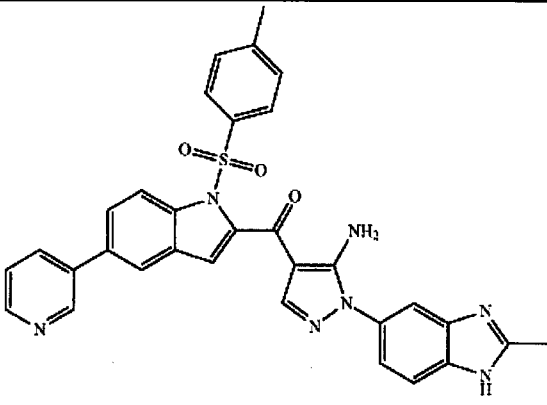
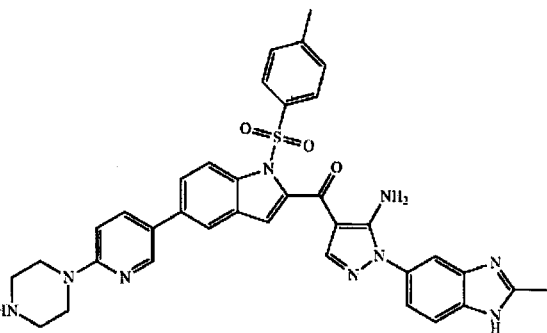
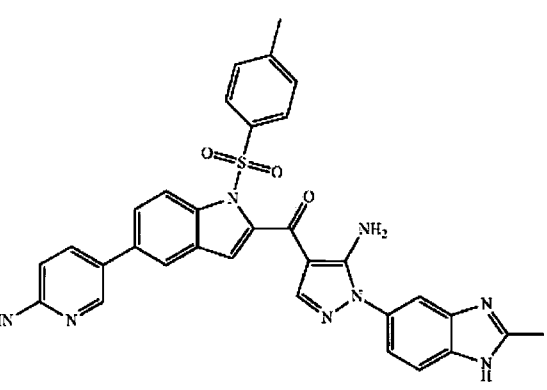
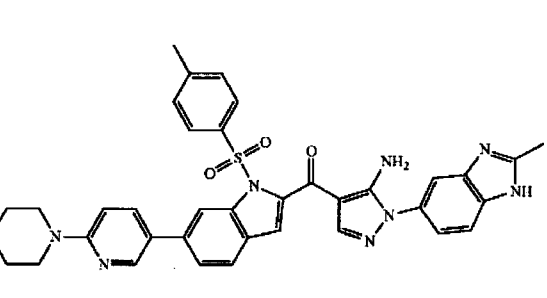
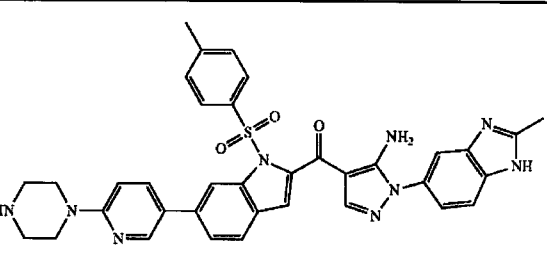
8,08-8,04 (4H, m), 7,94 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,74 (1H, dd, $J = 9,1, 1,8$ Hz), 7,63-7,61 (2H, m), 7,46-7,40 (2H, m), 7,30 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,06 (2H, s), 6,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,90 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,37 (3H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 618 $[(M+H)^+]$

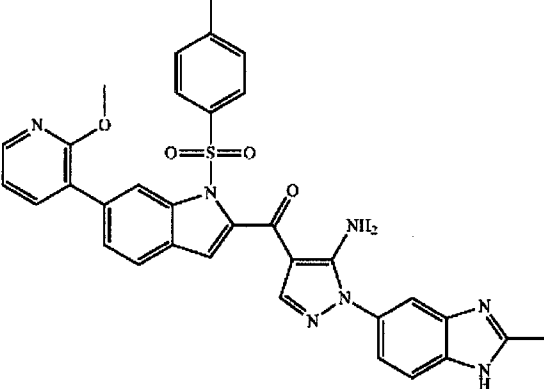
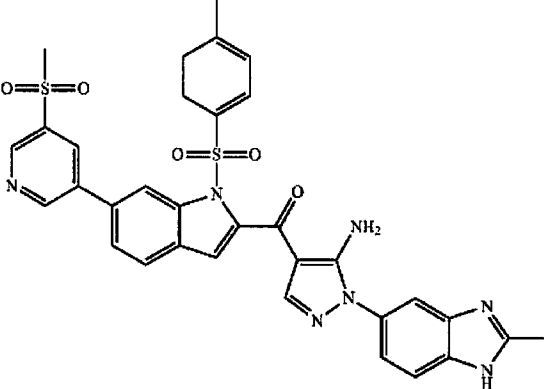
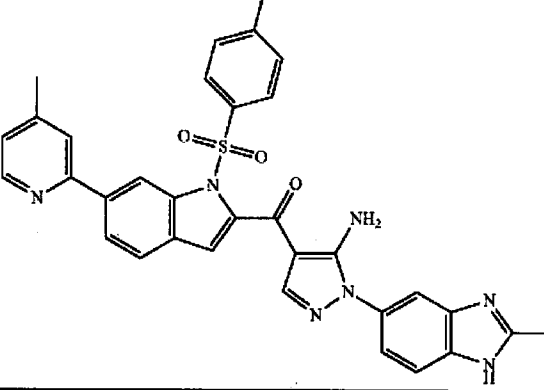
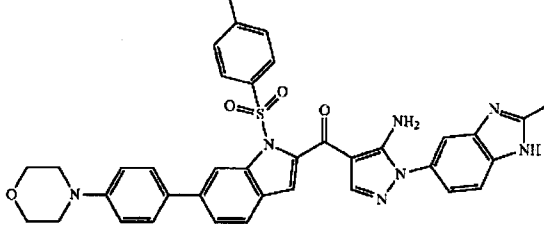
Các hợp chất có các số từ 1429 đến 1462, và từ 1580 đến 1590 liệt kê trong Bảng 25 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 29.

Bảng 25

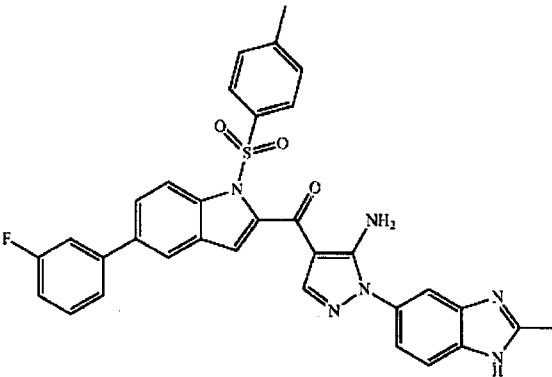
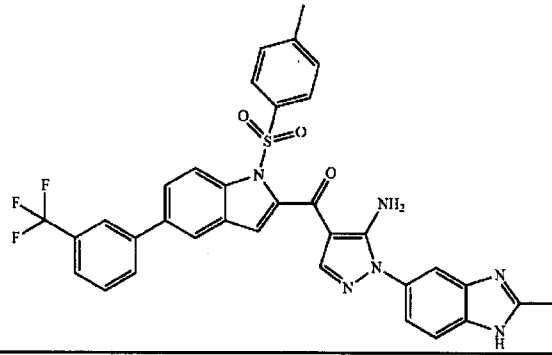
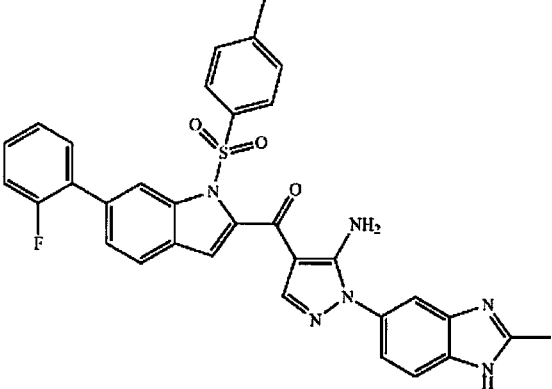
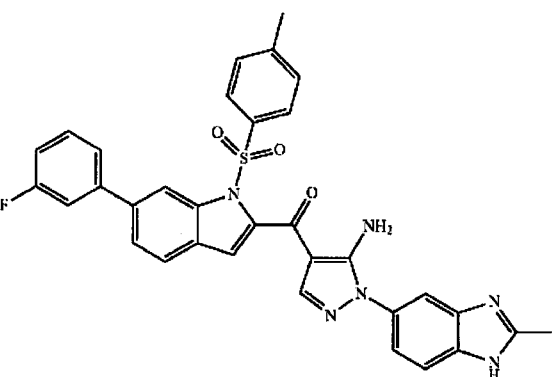
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1429		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	637
1430		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	588
1431		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	673

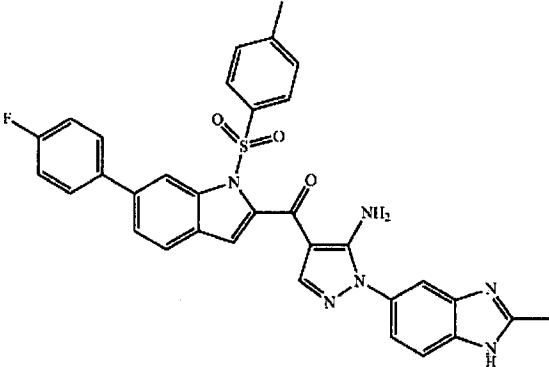
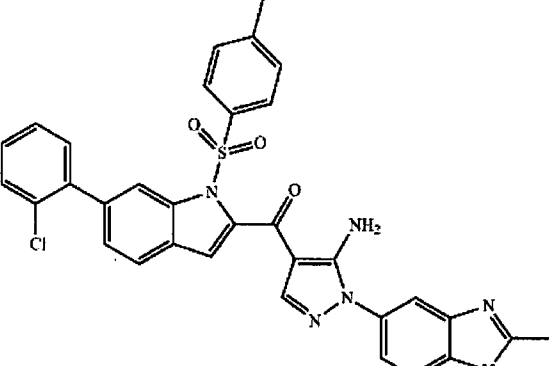
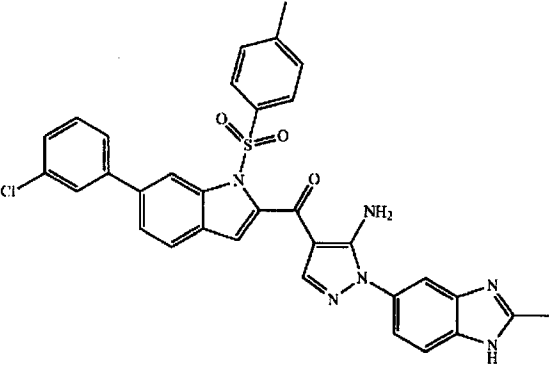
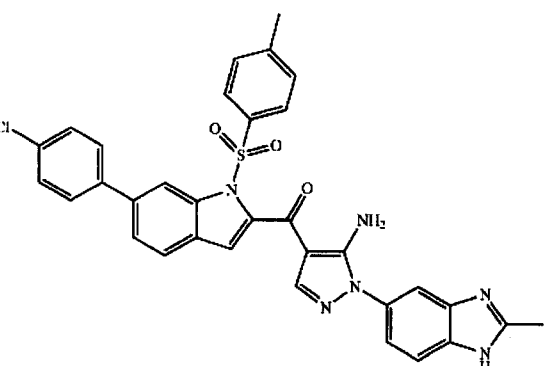
1432		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-pyridin-3-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	588
1433		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-piperidin-1-yl-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	672
1434		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl)-metanon	604
1435		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,4,5,6-tetrahydro-2H[1,2']bipyridin-5'-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	671
1436		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-piperidin-1-yl-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	672

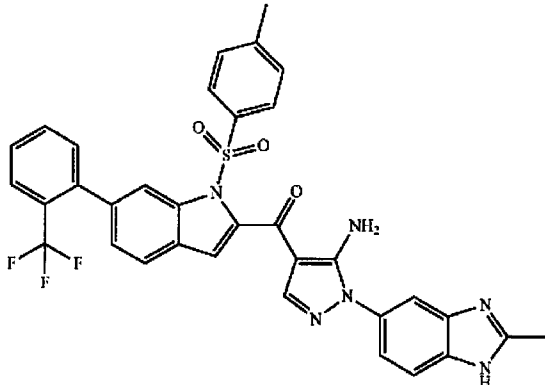
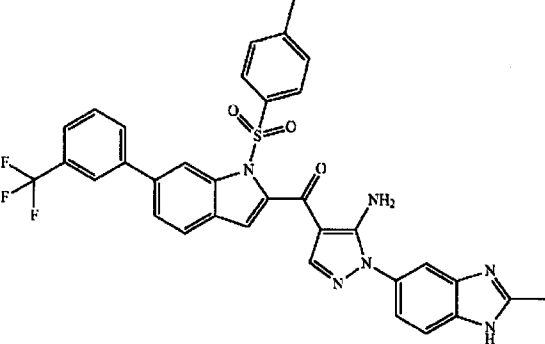
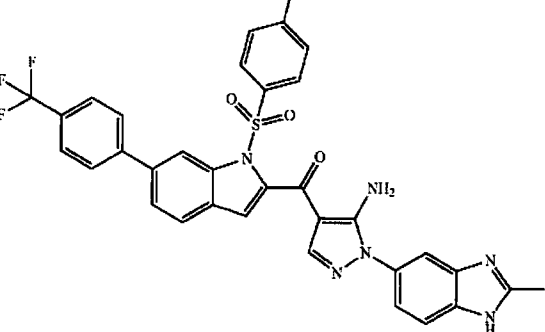
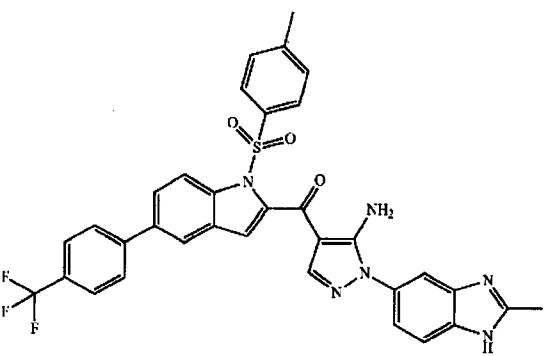
1437		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-[2-(4-metyl-piperadin-1-yl)-pyridin-4-yl]-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	686
1438		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-pyridin-4-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	588
1439		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	591
1440		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	618

1441		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	618
1442		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	666
1443		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	602
1444		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	672

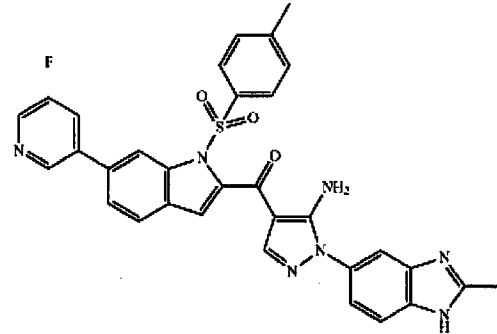
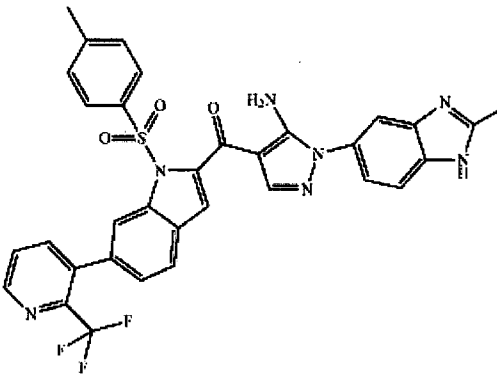
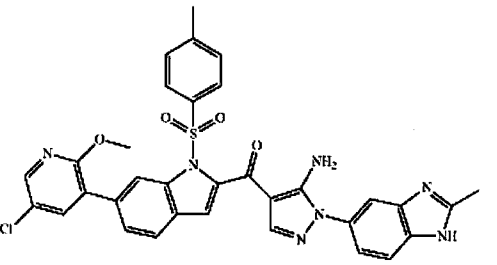
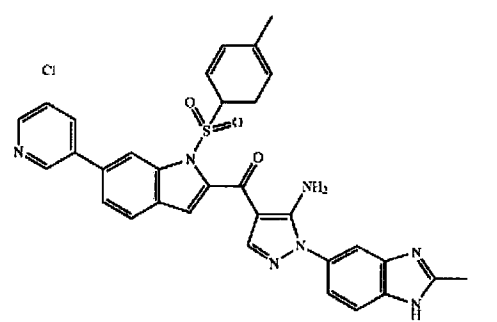
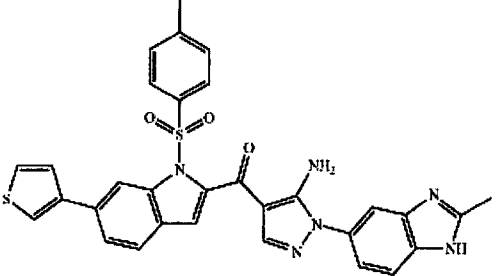
1445		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-methoxy-phenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	617
1446		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-phenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	587
1447		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2-fluorophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	605
1448		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	655

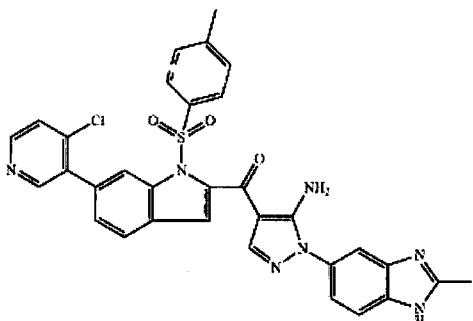
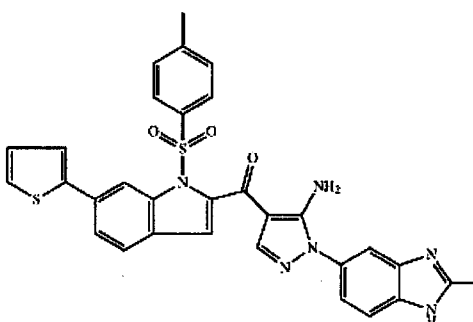
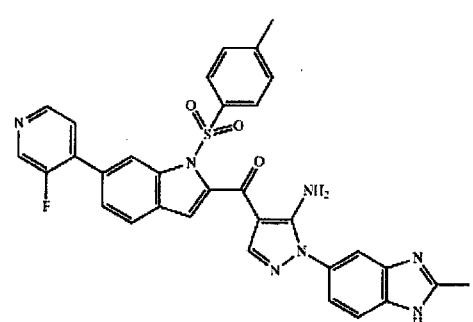
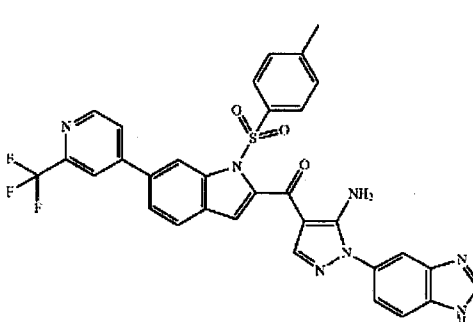
1449		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3-fluorophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	605
1450		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-(3-trifluoromethylphenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	655
1451		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-fluorophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	605
1452		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-fluorophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	605

1453		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-fluorophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	605
1454		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-chlorophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	621, 623
1455		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-chlorophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	621, 623
1456		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-chlorophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	621, 623

1457		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	655
1458		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(3-trifluoromethylphenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	655
1459		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	655
1460		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon	655

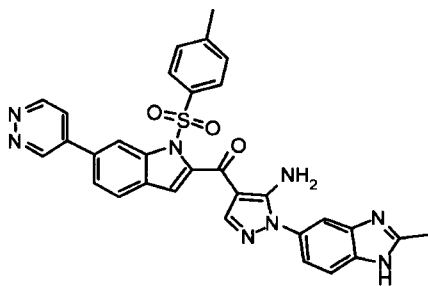
1461		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2,4-d iflo-phenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1 H-indol-2-yl]-metanon	623
1462		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidaz ol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-clo-4 -flo-phenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H -indol-2-yl]-metanon	640, 642
1580		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidaz ol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-clo-p yridin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H -indol-2-yl]-metanon	622
1581		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-me tylpyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	602

1582		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-flo -pyridin-3-yl)-1-(toluen-4- sulfonyl)-1H-indol-2-yl]- metanon	606
1583		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(tolue n-4-sulfonyl)-6-(2-triflometyl-pyridi n-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	656
1584		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-clo -2-metoxy-pyridin-3-yl)-1-(toluen-4- sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	652
1585		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimida zol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-clo -pyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)- 1H-indol-2-yl]- metanon	622
1586		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidaz ol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-thiophe n-3-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol -2-yl]-metanon	593

1587		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-clopyridin-3-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	622
1588		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-thiophen-2-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	593
1589		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-fluoropyridin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon	606
1590		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(toluen-4-sulfonyl)-6-(2-trifluoromethylpyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon	656

Bước 30: Tổng hợp

[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-pyridazin-4-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (1463)

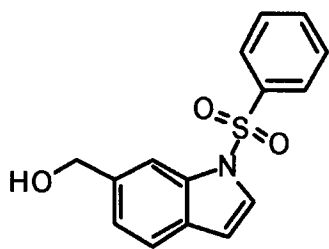


Hỗn hợp của [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon (194,9 mg, 0,306 mmol), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclo-paladi (II)/ diclometan (14,4 mg, 0,015 mmol), bis(pinacol)diboran (100,9 mg, 0,397 mmol), kali axetat (132,3 mg, 1,35 mmol), và dimetylsulfoxit khan (DMSO) (1,5 ml) được loại khí. Sau đó, không khí được thay thế ba lần bằng argon, và được nung nóng và khuấy ở 110°C trong sáu giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được xử lý bằng phép sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol = 15/1). Sản phẩm thô thu được được trộn với 4-brom-pyridazin (78,0 mg, 0,491 mol), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (17,2 mg, 0,025 mmol), dung dịch nước chứa 2 M natri bicacbonat (0,325 mmol), và dioxan (0,4 ml). Sau khi loại bỏ không khí, không khí được thay thế ba lần bằng argon, và hỗn hợp này được vi sóng ở 150°C trong năm phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới

áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol = 1% đến 12%). Theo đó thu được [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-pyridazin-4-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (20,0 mg, hiệu suất là 11%).

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 589 $[(M+H)^+]$

Bước 31: Tổng hợp (1-benzensulfonyl-1H-indol-6-yl) metanol (1464)



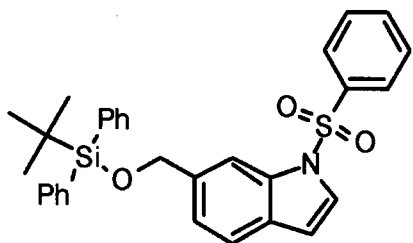
Một lượng xác định trước của lithi nhôm hydrua (167 mg, 4,42 mmol) được đưa vào bình phản ứng, và tetrahydrofuran khan (THF) (15 ml) được thêm vào đó, và hỗn hợp này được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch tetrahydrofuran khan (THF) (5 ml) chứa metyl este của axit 1-benzensulfonyl-1H-indol-6-carboxylic (930 mg, 2,95 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch nước được làm bão hòa bằng amoni clorua (1 ml) được thêm vào hỗn hợp. Sau đó lọc qua celite, Celite được rửa bằng diclometan. Phần nước lọc được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, bằng cách cô dưới áp suất giảm, thu được (1-benzensulfonyl-1H-indol-6-yl)-metanol dưới dạng chất chứa dầu màu nâu (859 mg, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7,96-7,92 (3H, m), 7,74 (1H, d, $J = 3,7$ Hz),

7,68-7,67 (1H, m), 7,60-7,55 (2H, m), 7,52 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,19-7,17 (1H, m), 6,80 (1H, dd, $J = 3,7, 0,8$ Hz), 5,30 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,59 (2H, d, $J = 5,7$ Hz)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 288 $[(M+H)^+]$

Bước 32: Tổng hợp 1-benzensulfonyl-6-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy-metyl)-1H-indol (1465)

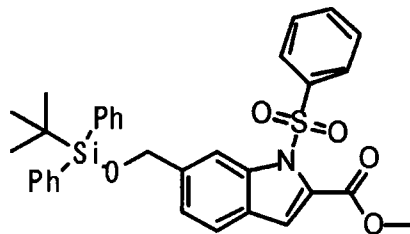


Các lượng xác định trước của

1-benzensulfonyl-1H-indol-6-yl)-metanol (859 mg, 2,99 mmol), *tert*-butyl diphenyl closilan (2,3 ml, 8,97 mmol), và imidazol (1,2 g, 17,9 mmol) được đưa vào bình phản ứng, và dimetylformamit (30 ml) được thêm vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (60 ml). Hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Sản phẩm thô thu được được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo.

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 526 $[(M+H)^+]$

Bước 33: Tổng hợp metyl este của axit 1-benzensulfonyl-6-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy metyl)-1H-indol-2-carboxylic (1466)



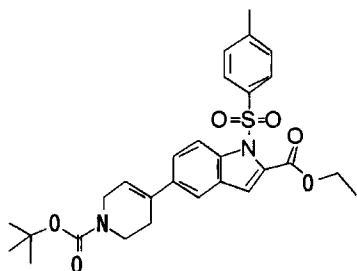
Dung dịch tetrahydrofuran (THF) chứa lithi diisopropyl amit (LDA) được điều chế bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch hexan chứa n-butyl lithi 1,0 M (2,8 ml, 4,49 mmol) vào dung dịch tetrahydrofuran khan đã làm lạnh trước (0°C) (THF) (5 ml) chứa N,N-diisopropyl amin (0,64 ml, 4,49 mmol).

Dung dịch tetrahydrofuran khan (THF) (20 ml) chứa 1-benzensulfonyl-6-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1H-indol thô được làm lạnh tới -78°C, và dung dịch tetrahydrofuran đã điều chế (THF) chứa lithi diisopropyl amit (LDA) được thêm vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Metyl clorofomat (0,43 ml, 5,98 mmol) được thêm vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Dung dịch nước được làm bão hòa bằng amoni clorua được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được tăng đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi chiết etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc và quá trình cô được tiến hành. Sau đó, phần còn lại đã thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 98/2 đến 4/1). Theo đó thu được metyl este của axit 1-benzensulfonyl-6-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất vô định hình màu nâu (882 mg, 51%).

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 584 [(M+H)⁺]

Bước 34: Tổng hợp etyl este của axit

5-(1-*tert*-butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (1467)



Etyl este của axit

5-Brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (844 mg, 2,0 mmol), *tert*-butyl este của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (742 mg, 2,4 mmol), kali phosphat (848 mg, 4,0 mmol), và tetrakis (triphenyl-phosphin) paladi (116 mg, 0,1 mmol) được đưa vào bình phản ứng. Sau khi loại bỏ không khí, không khí được thay thế bằng nitơ. Dioxan khan (16 ml) và nước (4 ml) được thêm vào bình phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 15 giờ. Sau khi làm nguội nó tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và sau đó rửa bằng etyl axetat. Phần nước lọc được cô, và thu được phần còn lại bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel. Theo đó, thu được etyl este của axit

5-(1-*tert*-butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất vô định hình không màu (1,0 g, 97,2%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7,96 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2

Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 9,1, 1,8 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H, s), 6,17 (1H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,02-3,98 (2H, m), 3,57-3,51 (2H, m), 2,51-2,45 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 525 [(M+H)⁺]

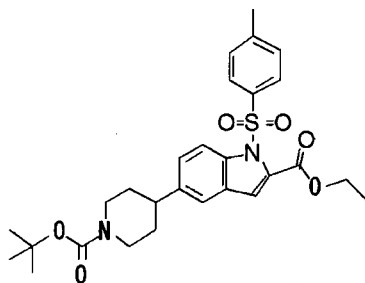
Các hợp chất có các số 1468 và 1469 liệt kê trong Bảng 26 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 34.

Bảng 26

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1468		ethyl este của axit 5-(1-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-6-fluoro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	543
1469		ethyl este của axit 5-(1-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1-(trifluoromethyl)-1H-indol-2-carboxylic	593

Bước 35: Tổng hợp ethyl este của axit
5-(1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-ca

rboxylic (1470)



Hỗn hợp của etyl este của axit

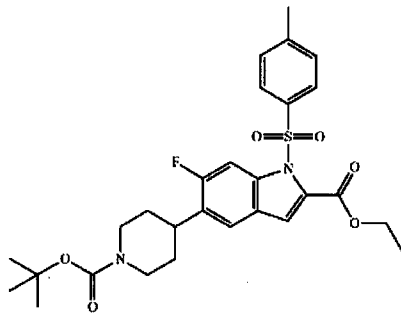
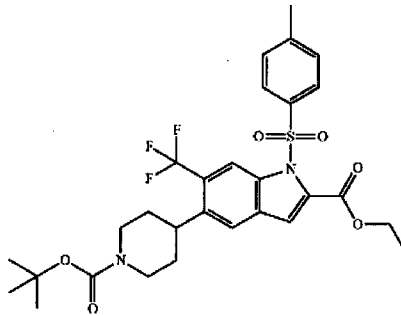
5-(1-*tert*-butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (495 mg, 0,9mmol), 5% paladi cacbon (100 mg), và metanol (20 ml) được khuấy dưới khí hydro trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và rửa bằng etyl axetat, và phần nước lọc được cô. Phần còn lại thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel. Theo đó, thu được etyl este của axit 5-(1-*tert*-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất vô định hình không màu (315,9 mg, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7,92 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 7,30 (1H, s), 4,33 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,12-4,00 (2H, m), 2,85-2,70 (3H, m), 2,35 (3H, s), 1,78-1,70 (2H, m), 1,54-1,44 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,31 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 527 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

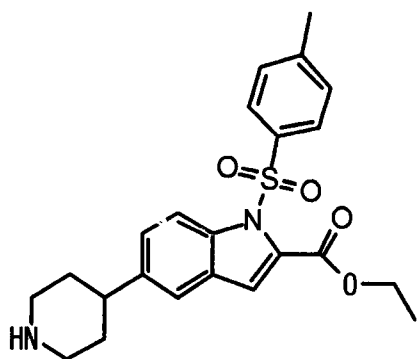
Các hợp chất có các số 1471 và 1472 liệt kê trong Bảng 27 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 35.

Bảng 27

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1471		ethyl este của axit 5-(1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	489 [M-tert-Bu]
1472		ethyl este của axit 5-(1-tert-butoxycarbonyl-595 piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-triflo metyl-1H-indol-2-carboxylic	595

Bước 36: Tổng hợp ethyl este của axit

5-piperidin-4-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (1473)



Etyl este của axit

5-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-c

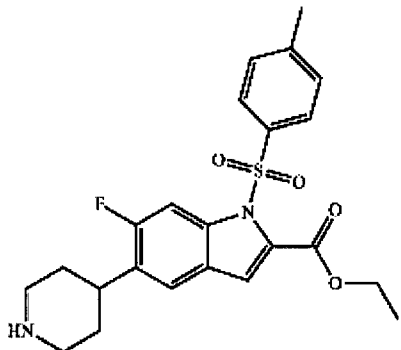
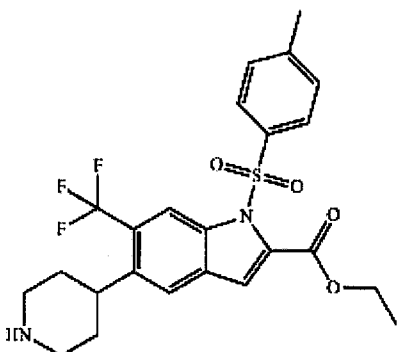
arboxylic (362 mg, 0,687 mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp chứa ethyl axetat (4 ml) và 4 M axit clohydric/ethyl axetat (8 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Theo đó, thu được ethyl este hydroclorua của axit 5-piperidin-4-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất vô định hình không màu (332 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8,78 (1H, brs), 7,98 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,44 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,38-7,36 (2H, m), 4,34 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,02-2,90 (4H, m), 2,36 (3H, s), 1,95-1,78 (5H, m), 1,31 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 427 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

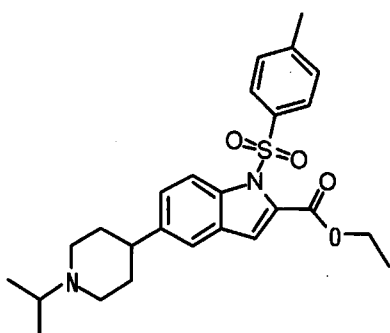
Các hợp chất có các số 1474 và 1475 được liệt kê trong Bảng 28 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 36.

Bảng 28

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1474		ethyl este của axit 6-flu-5-piperidin-4-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	445
1475		ethyl este của axit 5-piperidin-4-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-triflometyl-1H-indol-2-carboxylic	495

Bước 37: Tổng hợp ethyl este của axit

5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic
(1476)



Hỗn hợp của ethyl este hydroclorua của axit

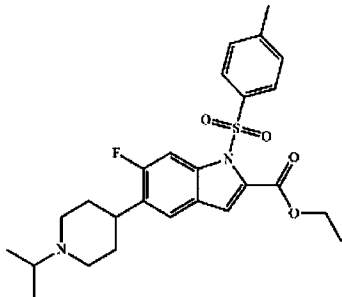
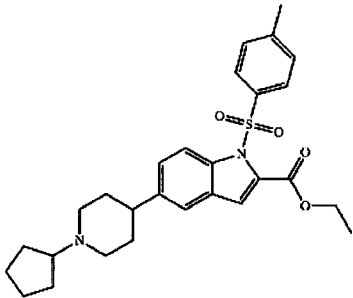
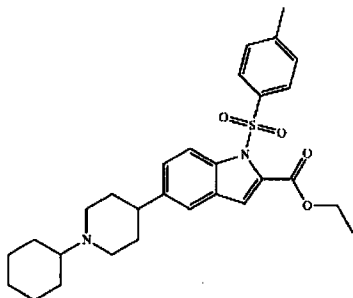
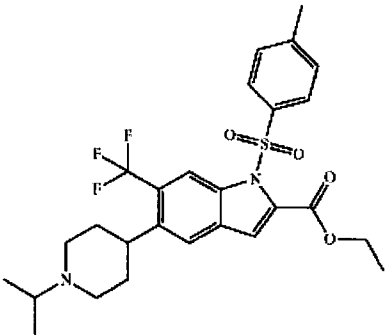
5-piperidin-4-yl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (253 mg, 0,592 mmol) trong dicloetan (4 ml), trietylamin (0,17 ml, 1,18 mmol), axeton (1,44 ml, 19,6 mmol), axit axetic (0,28 ml, 4,89 mmol), và natri triaxetoxymethylborohydrua (318 mg, 1,50 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14,5 giờ. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới 9 (bazơ) nhờ sử dụng dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri bicacbonat. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc, và quá trình cô được tiến hành. Phần thu được còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột amino gel (hexan/etyl axetat = 92/8 đến 35/65). Theo đó, thu được etyl este của axit 5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất tương tự gồm không màu (191 mg, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7,91 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,87 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz), 7,31 (1H, s), 4,34 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,87 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,74-2,67 (1H, m), 2,56-2,53 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,21 (2H, dd, $J = 11,6, 5,8$ Hz), 1,77-1,74 (2H, m), 1,63-1,57 (2H, m), 1,31 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 0,98 (6H, d, $J = 6,7$ Hz)

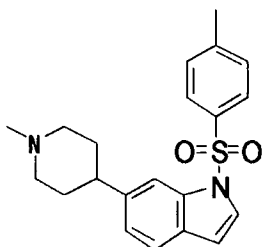
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 469 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Các hợp chất có các số từ 1477 to 1480 được liệt kê trong Bảng 29 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 37.

Bảng 29

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1477		ethyl este của axit 6-flo-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	487
1478		ethyl este của axit 5-(1-xyclopentyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	495
1479		ethyl este của axit 5-(1-xyclohexyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	509
1480		ethyl este của axit 5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-6-triflometyl-1H-indol-2-carboxylic	537

Bước 38: Tổng hợp 6-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol (1481)



Điều chế chất phản ứng kẽm:

Dung dịch tetrahydrofuran (THF) (3,5 ml) chứa 4-clo-1-metyl-piperidin (8,56 mmol, 1,1 ml) được thêm vào huyền phù (0,5 ml) của magie (234 mg, 9,6 mmol) trong tetrahydrofuran khan (THF) ở 80°C. Hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Sau khi làm nguội nó tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được thêm nhỏ giọt vào dung dịch đã trộn chứa kẽm bromua (1,1 g, 4,8 mmol) trong tetrahydrofuran khan (THF) (2,0 ml) và 1-metyl-2-pyrrolidinon khan (0,6 ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút.

Phản ứng kết hợp:

6-brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol (340 mg, 0,97 mmol), tris (dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (23 mg, 0,025 mmol), và (3-dietoxy-phosphinothioylsulfanyl-1,4-dioxan-2-yl)sulfanyl-dietoxy-sulfany liden-phos-phoran (Ruphos) (47 mg, 0,1 mmol) được đưa vào bình phản ứng. Sau khi loại bỏ không khí, không khí được thay thế bằng nitơ. Tetrahydrofuran khan (THF) (5,0 ml) và huyền phù chất phản ứng kẽm được thêm vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 17 giờ. Sau khi làm nguội nó tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được kiểm hóa bằng

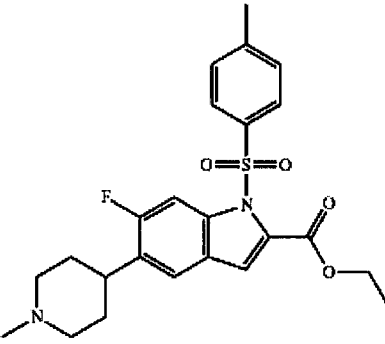
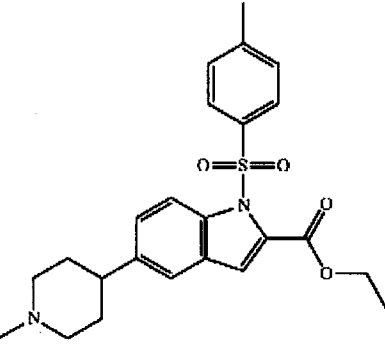
dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri bicacbonat. Chất rắn kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc và quá trình cô được tiến hành. Phần còn lại thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel. Theo đó, thu được 6-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol dưới dạng chất rắn như sáp (293,7 mg, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7,83 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 2,89-2,87 (2H, m), 2,61-2,52 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,99 (2H, td, $J = 11,4, 5,7$ Hz), 1,76-1,62 (4H, m)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 369 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

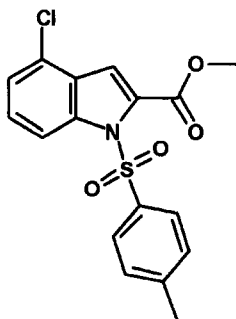
Các hợp chất có các số 1482 và 1483 liệt kê trong Bảng 30 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 38.

Bảng 30

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1482		ethyl este của axit 6-flo-5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	459
1483		ethyl este của axit 5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-441 1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	441

Bước 40: Tổng hợp metyl este của axit

4-clo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic (1484)



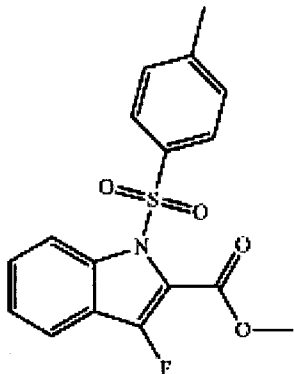
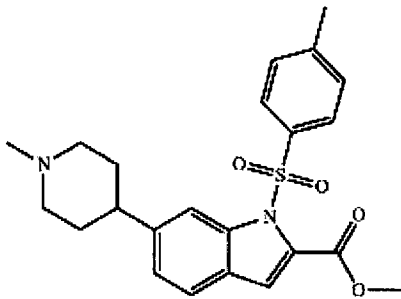
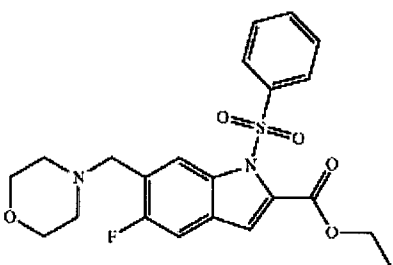
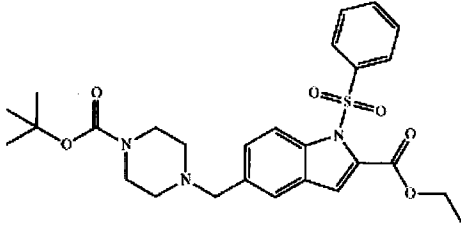
Dung dịch lithi diisopropyl amit được điều chế bằng cách bổ sung dung dịch hexan chứa 1,0 M n-butyl lithi vào dung dịch tetrahydro-furan

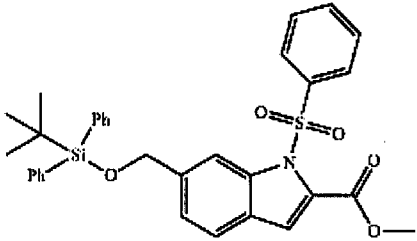
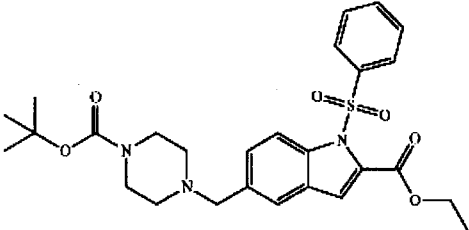
khan (THF) (1,5 ml) chứa diisopropyl amin (370 μ l) ở -78°C . Dung dịch đã điều chế được thêm ở -78°C vào dung dịch tetrahydrofuran (THF) (6 ml) chứa 4-clo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Sau khi bổ sung methyl clorofomat (169 μ l) vào đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút, và sau đó dung dịch nước (4 ml) chứa axit clohydric 1 M được thêm vào đó ở -78°C . Sau khi tăng hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng ethyl axetat (10 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/ethyl axetat). Theo đó, thu được methyl este của axit 4-clo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic dưới dạng chất rắn không màu (591 mg, 82%).

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 364, 366 $[(M+H)^+]$

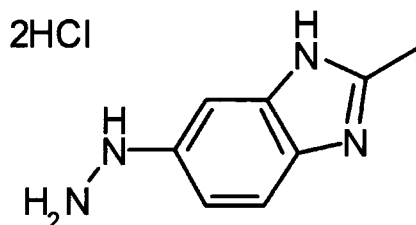
Các hợp chất có các số từ 1485 đến 1490 liệt kê trong Bảng 31 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 39.

Bảng 31

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1485		metyl este của axit 3-flo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	348
1486		metyl este của axit 6-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic	427
1487		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-5-flo-6-morpholin-4-ylm etyl-1H-indol-2-carboxylic	447
1488		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-5-(4-tert-butoxy-carbonyl-piperadin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-carboxylic	528

1489		metyl este của axit 1-benzensulfonyl-6-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1H-indol-2-carboxylic	584
1490		etyl este của axit 1-benzensulfonyl-5-(4-tert-butoxycarbonyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-carboxylic	528

Bước 40: Tổng hợp (2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin dihydroclorua (1491)

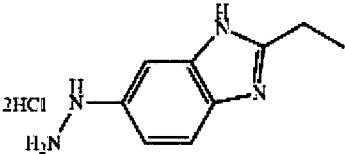
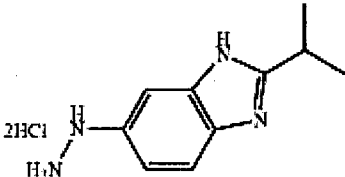
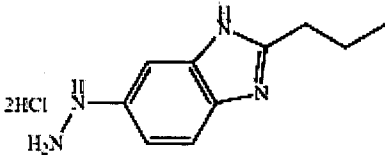
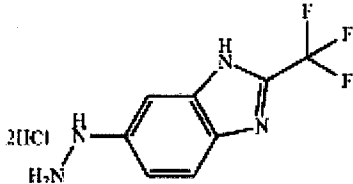
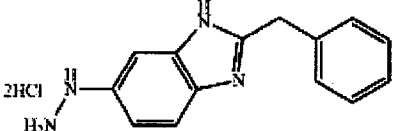


5-amino-2-metyl-1H-benzimidazol hydroclorua (16,51 g) được hòa tan trong axit clohydric đậm đặc (200 ml), và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch nước (15 ml) chứa natri nitrit (7,59 g) được thêm nhỏ giọt vào đó ở 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Sau đó, dung dịch axit clohydric đậm đặc (20 ml) chứa thiếc (II) clorua dihydrat (55,7 g) được thêm nhỏ giọt vào đó ở 0°C trong 1 giờ, và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và rửa bằng nước, và làm khô. Theo đó, thu được (2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin dihydroclorua thô.

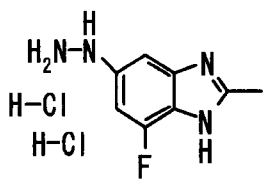
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 163 [(M+H)⁺]

Các hợp chất có các số từ 1492 đến 1496 liệt kê trong Bảng 32 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 40.

Bảng 32

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1492		(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin dihydrochlorua	177
1493		(2-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin dihydrochlorua	191
1494		(2-propyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin dihydrochlorua	191
1495		(2-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin dihydrochlorua	217
1496		(2-benzyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin dihydrochlorua	239

Bước 41: Tổng hợp (7-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin dihydrochlorua (1497)



Chất xúc tác được điều chế như sau. Paladi axetat (1,2 mg, 0,0052 mmol) và 2-dicyclohexyl phosphino-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl (X-PHOS) (4,2 mg, 0,0088 mmol) được hòa tan trong rượu *tert*-amyl (2,4 μ l, 0,022 mmol) và N-metyl-morpholin (0,05 ml). Dung dịch thu được được gia nhiệt và khuấy ở 60°C dưới khí nitơ trong năm phút.

Trong bình phản ứng có thể tháo rời, 7-flu-2-metyl-3H-benzimidazol-5-yl amin (100 mg, 0,44 mmol), lithi bis(trimetylsilyl) amit (190 mg, 1,1 mmol), và benzophenon hydrazon (94,3 mg, 0,48 mmol) được hòa tan trong N-metyl-morpholin (0,5 ml) dưới khí nitơ. Sau đó, dung dịch đã điều chế chứa chất xúc tác được thêm vào đó. Sau khi loại bỏ không khí, hỗn hợp này được gia nhiệt và khuấy ở 100°C dưới khí nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó dung dịch nước chứa axit clohydric 6 M (0,5 ml) được thêm vào đó. Lớp hữu cơ được tách, và cô dưới áp suất giảm. Theo đó, thu được N-benzhydryliden-N'-(7-flu-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin thô. Sản phẩm thô thu được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

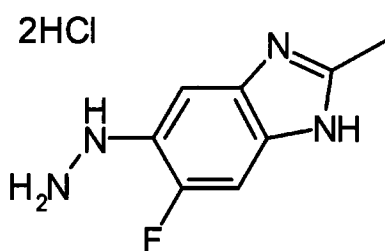
Axit clohydric đậm đặc (0,7 ml) được thêm vào hỗn hợp của N-Benzhydryliden-N'-(7-flu-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-hydrazin thô (325 mg) và etanol (0,7 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 59 đến 64°C trong

một giờ, và hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Sau đó, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô. Theo đó, thu được 7-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl-hydrazin dihydroclorua (90 mg, 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7,11 (1,0H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,99 (1,0H, dd, $J = 12,4, 1,8$ Hz), 2,69 (3,1H, s)

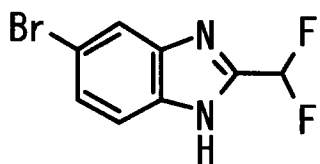
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 181 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

6-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl-hydrazin dihydroclorua (1498) được tổng hợp như được mô tả trong Bước 41.



ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 181 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Bước 42: Tổng hợp 6-brom-2-diflometyl-1H-benzimidazol (1499)



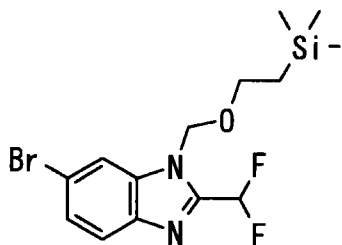
4-bromphenylen diamin (935 mg, 5,0 mmol) và axit difloaxetic (0,47 ml, 7,5 mmol, 1,5 đương lượng) được hòa tan trong dung dịch nước (10 ml) chứa axit clohydric 5 M. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội nó tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước (10 ml) chứa natri hydroxit 5 M vào đó. Sau khi chiết etyl axetat, chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất

làm khô được loại bỏ bằng cách lọc và quá trình cô được tiến hành. Phần còn lại thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel. Theo đó, 6-brom-2-diflo-metyl-1H-benzimidazol dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,0 g, 85,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 13,51 (1H, brs), 7,86 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 7,41-7,14 (1H, m)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 247, 249 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Bước	43:	Tổng	hợp
6-brom-2-diflometyl-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-benzimidazol			
(1500)			



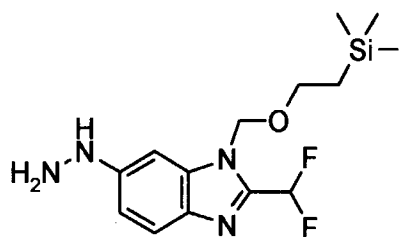
(2-clo-metoxi-etyl)-trimetyl-silan (1,1 ml, 6,4 mmol, 1,5 đương lượng) được thêm vào dung dịch diclometan khan (22 ml) chứa 6-brom-2-diflometyl-1H-benzimidazol (1,0 g, 4,27 mmol) và N,N-diisopropyl etyl amin (1,9 ml, 10,6 mmol, 2,5 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô. Phần còn lại thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel. Theo đó, thu được 6-brom-2-diflometyl-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-benzimidazol dưới dạng chất rắn màu vàng (1,37 g, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8,07-8,02 (1H, m), 7,78-7,74 (1H, m),

7,60-7,28 (2H, m), 5,76 (2H, s), 3,52 (2H, td, J = 8,4, 2,6 Hz), 0,83 (2H, td, J = 8,4, 2,6 Hz), -0,10 (9H, s)

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 377, 379 [(M+H)⁺]

Bước 44: Tổng hợp
2-diflometyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-hydrazin hydroclorua (1501)



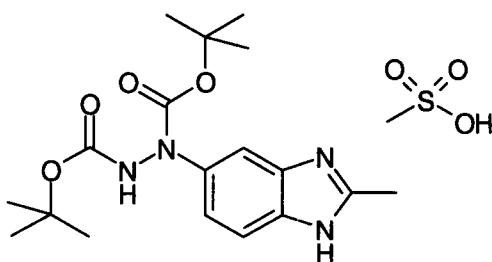
HCl

6-brom-2-diflometyl-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-benzimidazol (754 mg, 2,0 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (92 mg, 0,1 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl (X-PHOS) (143 mg, 0,3 mmol), xesi cacbonat (1,3 g, 4,0 mmol), và *tert*-butyl carbazat (794 mg, 6,0 mmol) được đưa vào bình phản ứng. Sau khi loại bỏ không khí, không khí được thay thế bằng argon. Toluen khan (8,0 ml) được thêm vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Sau khi làm nguội nó tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và rửa bằng etyl axetat. Phần nước lọc được cô. Phần còn lại thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel. Theo đó, thu được hydrazin được *tert*-butoxycacbonylat hóa dưới dạng chất tương tự gồm màu vàng nhạt (220 mg, 26%). Dung dịch axit clohydric 4 M/etyl axetat (6,0 ml) được thêm vào dung dịch etyl axetat (3,0 ml) chứa hydrazin được

tert-butoxycarbonyl hóa đã điều chế. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ rưỡi. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng ethyl axetat, và làm khô. Theo đó, thu được [2-diflometyl-3-(2-trimetyl-silanyl-etoxymetyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-hydrazin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 329 $[(M+H)^+]$

Tổng hợp di-*tert*-butyl mesilat của axit
1-(2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl) hydrazin-1,2-dicarboxylic



Bước A

Dung dịch hỗn hợp chứa 5-iodo-2-metyl-1H-benzimidazol (10 g, 39 mmol), trimetoxymetan (200 ml), và clotrimetylsilan (0,075 ml, 0,59 mmol) được gia nhiệt và khuấy ở 100°C trong 5 giờ dưới khí nitơ trong khi chưng cất dung môi (tỷ lệ chuyển hóa phản ứng là 97%). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 40°C, và sau đó dung dịch tetrahydrofuran (0,87 ml, 0,87 mmol) chứa kali *tert*-butoxit được thêm vào đó. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1-dimetoxymetyl-5-iodo-2-metyl-1H-benzimidazol thô.

Bước B

Dung dịch tetrahydrofuran (44 ml, 47 mmol) chứa cyclohexyl magie clorua 1,06 M được thêm vào dung dịch đã trộn chứa 1-dimetoxymetyl-5-iodo-2-metyl-1H-benzimidazol thô và tetrahydrofuran (79 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở -20°C dưới khí nitơ trong 2 giờ. Dung dịch toluen (40 ml) chứa di-*tert*-butyl azodicarboxylat (10,7 g, 46 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy dưới khí nitơ ở -20°C trong một giờ và ở 0°C thêm một giờ nữa (tỷ lệ chuyển hóa phản ứng là 96%). Dung dịch nước (60 ml) chứa amoni clorua 15% được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi chiết bằng dung dịch chứa isopropyl axetat/heptan (1/1; 50 ml), lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước (50 ml) chứa natri bicacbonat 2%. Sau đó, 1-metyl-pyrrolidin-2-on (15 ml) được thêm vào đó, và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dung dịch 1-metyl-pyrrolidin-2-on (48 ml) chứa di-*tert*-butyl của axit 1-(1-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylic thô.

Isopropyl axetat (61 ml), nước (0,2 ml), và axit mesylic (0,87 ml) được thêm vào dung dịch 1-metyl-pyrrolidin-2-on (16 ml) chứa di-*tert*-butyl của axit

1-(1-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylic thô. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh nó tới 5°C, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và làm khô để tạo ra di-*tert*-butyl mesilat của axit 1-(2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylic (4,3 g, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,87 (1,0H, m), 7,69-7,53 (2,0H, m), 2,84 (3,0H, s), 2,70 (3,0H, s), 1,52-1,47 (18H, m)

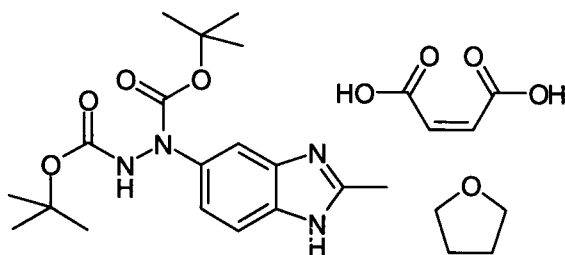
1-dimetoxymetyl-5-iodo-2-metyl-1H-benzimidazol thô được điều chế nhờ sử dụng magie clorua thay cho clotrimetylsilan ở bước A (tỷ lệ chuyển hóa phản ứng là 98%).

1-dimetoxymetyl-5-iodo-2-metyl-1H-benzimidazol thô được điều chế nhờ sử dụng lithi clorua thay cho clotrimetylsilan ở bước A (tỷ lệ chuyển hóa phản ứng là 98%).

1-dimetoxymetyl-5-iodo-2-metyl-1H-benzimidazol thô được điều chế nhờ sử dụng axit benzoic thay cho clotrimetylsilan ở bước A (tỷ lệ chuyển hóa phản ứng là 97%).

Di-*tert*-butyl của axit 1-(1-(dimetoxymetyl)-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylic thô được điều chế nhờ sử dụng dung dịch tetrahydrofuran chứa isopropyl magie clorua thay cho dung dịch tetrahydrofuran chứa xyclohexyl magie clorua ở bước B (tỷ lệ chuyển hóa phản ứng 96%).

Tổng hợp di-*tert*-butyl malat tetrahydrofuran solvat của axit 1-(2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylic

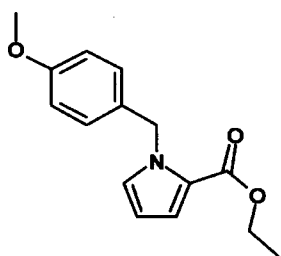


Di-*tert*-butyl malat tetrahydrofuran solvat của axit

1-(2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylic được điều chế nhờ sử dụng tetrahydrofuran, axit maleic, và heptan thay cho axit mesylic và isopropyl axetat ở bước B (hiệu suất là 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,77 (1,0H, m), 7,64-7,53 (2,0H, m), 6,26 (2,0H, s), 3,74-3,71 (4,0H, m), 2,80 (3,0H, s), 1,90-1,85 (4,0H, m), 1,51-1,48 (18H, m)

Bước 45: Tổng hợp etyl este của axit
1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrol-2-carboxylic (1502)

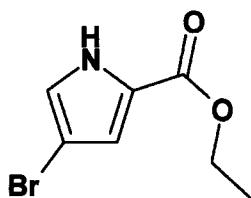


Natri hydrua dầu 60% (362 mg) được rửa bằng hexan, và hỗn hợp này được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit khan (DMF) (5 ml). Dung dịch N,N-dimetylformamit (DMF) (15 ml) chứa etyl este của axit 1H-pyrol-2-carboxylic (1,05 g) được thêm nhỏ giọt vào huyền phù ở 0°C với dòng khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong một giờ, và sau đó 4-metoxibenzyllorua (1,5 ml) được thêm vào đó ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 10 giờ. Sau đó, nước đá (khoảng 10 g) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (20 ml). Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước (60 ml) được làm bão hòa bằng natri clorua, và sau đó cô. Phần còn lại thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat).

Theo đó, thu được chất dầu màu vàng (1,64 g, 83%).

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 260 $[(M+H)^+]$

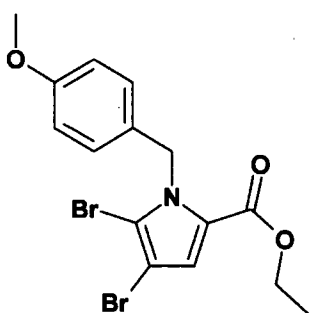
Bước 46: Tổng hợp etyl este của axit 4-brom-1H-pyrol-2-carboxylic (1503)



Etyl este của axit 1H-Pyrol-2-carboxylic (10 g) được hòa tan trong cacbon tetrachlorua (50 ml). Dung dịch cacbon tetrachlorua (50 ml) chứa brom được thêm nhỏ giọt vào đó trên nước đá trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong một giờ. Huyền phù của hỗn hợp phản ứng được thêm nhỏ giọt vào dung dịch etanol (100 ml) chứa 10% natri etoxit trên đá trong 20 phút. Dung môi được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được pha loãng với etyl axetat (40 ml) và nước (20 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua (10 ml), và sau đó cô. Phần còn lại thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat). Theo đó, thu được chất rắn màu nâu (10 g, 99%).

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 218, 220 $[(M+H)^+]$

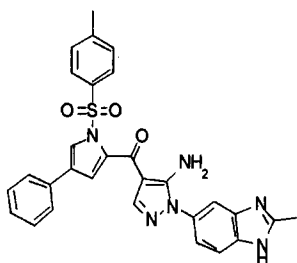
Bước 47: Tổng hợp etyl este của axit 4,5-dibrom-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrol-2-carboxylic (1504)



Dung dịch N,N-dimetylformamit khan (DMF) (9 ml) chứa N-bromsuccinimit (2,7 g) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch N,N-dimetylformamit khan (DMF) (8 ml) chứa etyl este của axit 1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrrol-2-carboxylic (2 g) ở 0°C với dòng khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C, và sau đó nước (20 ml) được thêm vào đó. Sau khi chiết bằng etyl axetat (30 ml), lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua (70 ml), và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat). Theo đó, thu được etyl este của axit 4,5-dibrom-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-pyrrol-2-carboxylic dưới dạng chất màu nâu nhạt chứa dầu (2,99 g, 92%).

ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 416, 418, 420 [(M+H)⁺]

Bước	48:	Tổng	hợp
[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-phenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl]-metanon (1505)			



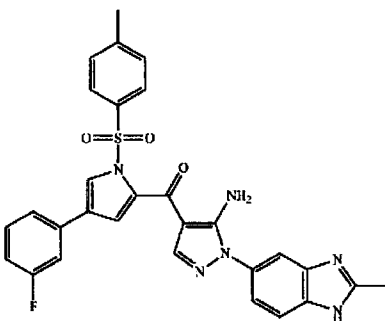
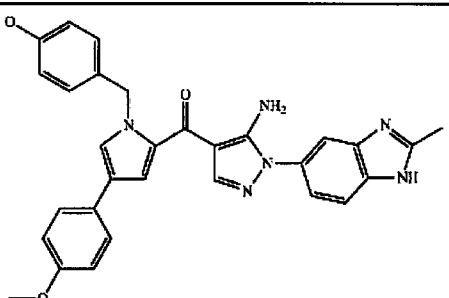
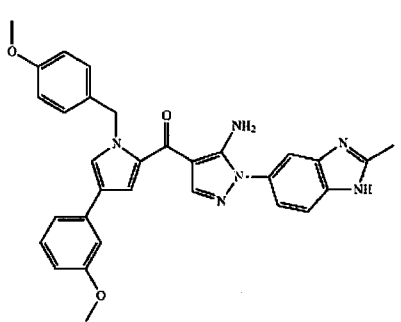
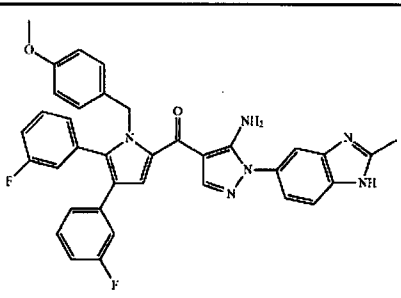
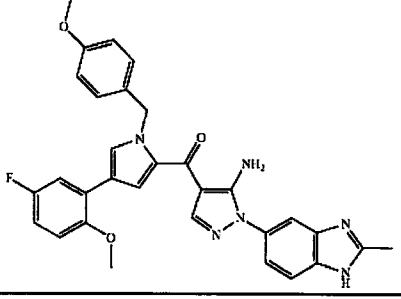
Dioxan (1,5 ml) và dung dịch nước (1,5 ml) chứa natri bicacbonat 1 M được thêm vào [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-brom-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon (57 mg), phức chất paladi clorua bis-triphenylphosphin (10 mg), và axit phenylboronic (37 mg). Hỗn hợp được phản ứng ở 140°C trong lò phản ứng vi sóng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (5 ml), và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và cô dưới áp suất giảm. Sau khi tinh chế HPLC, nước giải hấp được loại muối nhờ sử dụng hộp P1HCO3 (PolymerLabs), và sau đó cô dưới áp suất giảm. Theo đó, thu được [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-phenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon dưới dạng bột màu vàng (15 mg, 26%).

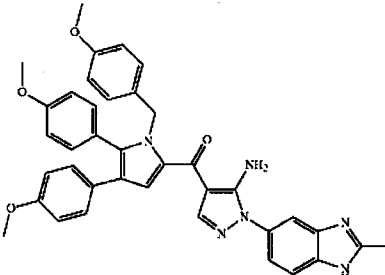
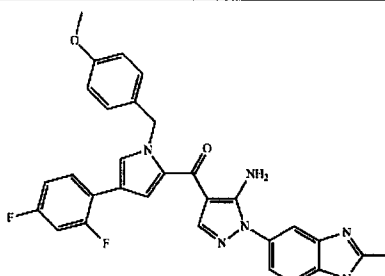
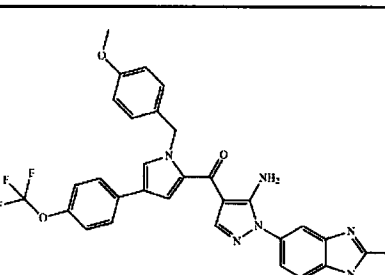
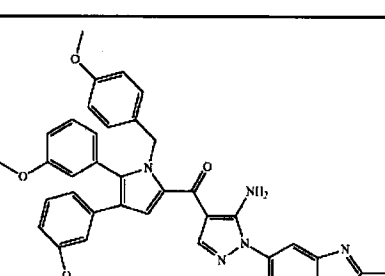
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 537 [(M+H)⁺]

Các hợp chất có các số từ 1506 đến 1510, và từ 1591 đến 1598 liệt kê trong Bảng 33 được tổng hợp như được mô tả trong Bước 48.

Bảng 33

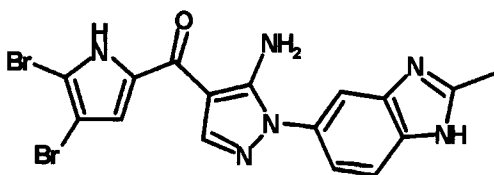
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z
1506		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(4-metoxi-benzyl)-4,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-yl]-metanon	579
1507		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(4-metoxi-benzyl)-4,5-dipyridin-3-yl-1H-pyrrol-2-yl]-metanon	581
1508		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(3-clophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl]-metanon	571, 573
1509		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(4-flophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl]-metanon	555

1510		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(3-fluorophenyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	555
1591		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	533
1592		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(4-methoxybenzyl)-4-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	533
1593		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,5-bis-(3-fluorophenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	615
1594		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	551

1595		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazo l-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(4-metoxy-benzyl)-4,5-bis-(4-meto xy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	639
1596		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazo l-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2,4-diflo -phenyl)-1-(4-metoxy-benzyl)-1H-py rol-2-yl]-metanon	539
1597		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazo l-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(4-metoxy-benzyl)-4-(4-triflometo xy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	589
1598		[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazo l-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1-(4-metoxy-benzyl)-4,5-bis-(3-meto xy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	439

Các ví dụ 201: Tổng hợp

[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,5-dibrom-1H-pyrol-2-yl)-metanon



[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,5-dibrom-1-(4-methoxy-benzyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon (317 mg) được hòa tan trong etyl axetat/axit sulfuric (4/1; 5 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong bốn giờ. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới 11 (bazo) nhờ sử dụng dung dịch nước chứa natri hydroxit 5 M trong khi làm lạnh nó trên đá. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat/tetrahydrofuran (THF) (10 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước được làm bão hòa bằng natri clorua (5 ml), và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol). Theo đó, thu được chất rắn màu nâu (135 mg, 54%).

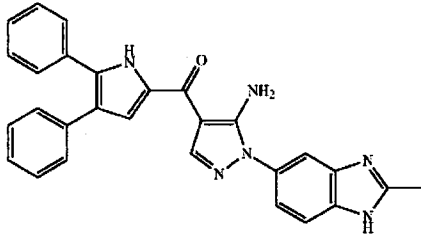
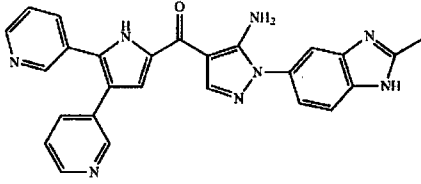
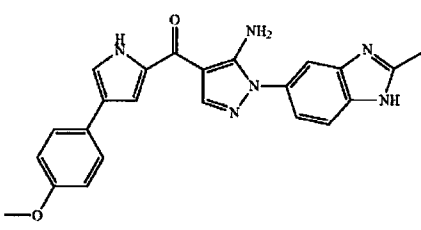
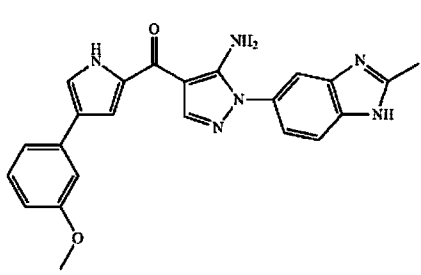
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12,88 (1H, s), 12,46 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,56-7,54 (1H, m), 7,27-7,26 (3H, m), 6,90 (1H, t, $J = 14,2$ Hz), 2,53 (3H, s)

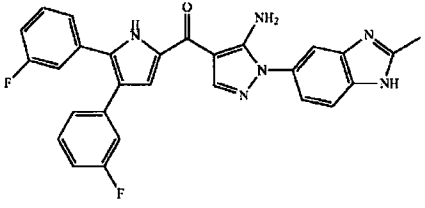
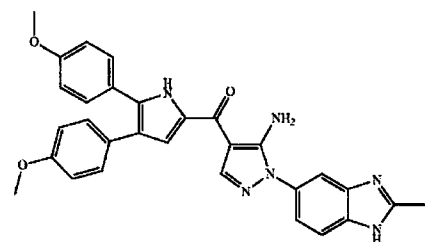
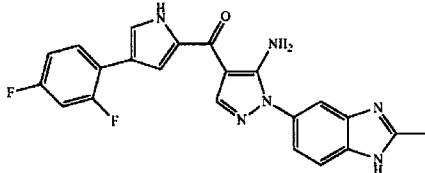
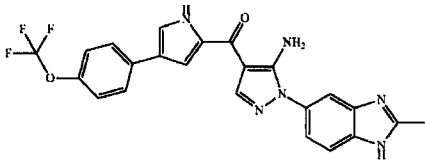
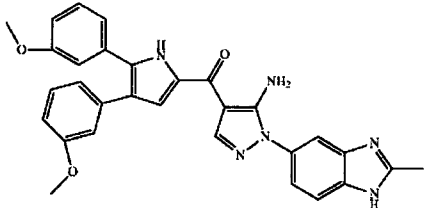
ESI (LC-MS kiểu dương) m/z 463, 465, 467 $[(M+H)^+]$

Các ví dụ 202 và 203

Các hợp chất của các Ví dụ 202, 203, và 240-246 liệt kê trong Bảng 34 được tổng hợp như được mô tả trong Ví dụ 201.

Bảng 34

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất	m/z	¹ H-NMR
202		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,5-diphenyl-1H-pyrol-2-yl)-methanon	459	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,34-7,64 (3H, m), 7,60-7,51 (2H, m), 7,45-7,38 (3H, m), 7,37-7,18 (9H, m), 2,61 (3H, m).
203		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,5-dipyridin-3-yl-1H-pyrol-2-yl)-methanon	461	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12,39 (1H, s), 8,56 (1H, dd, J=7,9, 2,1 Hz), 8,52 (1H, dd, J=4,7, 1,1 Hz), 8,43 (1H, dd, J=4,7, 1,6 Hz), 8,38 (1H, s), 7,81 (1H, dt, J=7,9, 1,9 Hz), 7,72 (1H, dt, J=8,0, 2,0 Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 7,42 (1H, t, J=3,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J=8,5, 3,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 6,98 (2H, br s), 2,54 (3H, s).
240		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrol-2-yl)-methanon	413	11,9 (1H, br s), 7,64-7,62 (2H, m), 7,56 (1H, m), (1H, m), 7,33-7,31 (3H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 6,96 (1H, m), 6,90 (2H, m), 6,75-6,73 (1H, m), 3,82 (3H, s), 2,60 (3H, s)
241		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrol-2-yl)-methanon	413	11,9 (1H, br s), 7,69-7,62 (2H, m), 7,56 (1H, m), (1H, m), 7,33-7,31 (3H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 6,96 (1H, m), 6,90 (2H, m), 6,75-6,73 (1H, m), 3,82 (3H, s), 2,60 (3H, s)

242		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,5-bis-(3-fluorophenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	495	7,67 (1H, m), 7,41-7,28(3H, m), 7,25-7,23 (2H, m), 7,16-7,14 (2H, m), 7,10-7,05 (2H, s), 6,99-6,95 (1H, m), 2,65 (3H, s)
243		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	519	8,19 (1H, m), 7,66-7,64(2H, m), 7,38-7,34 (3H, m), 7,25-7,23 (2H, m), 7,14 (1H, m), 6,91-6,84 (4H, s), 3,80 (3H, s), 3,76 (3H, s), 2,61 (3H, s)
244		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	419	8,30 (1H, m), 7,96-7,89 (1H,m), 7,69 (2H, m), 7,47-7,45 (2H, m), 7,42-7,39 (1H,m), 7,26-7,21 (1H, m), 7,12-7,08 (1H, m), 2,60 (3H, s)
245		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(4-trifluoromethoxyphenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	467	12,5 (1H, br s), 11,9 (1H, br s), 8,39 (1H,m), 7,89-7,87 (2H,m), 7,64-7,55 (4H, m), 7,33-7,31 (3H,m), 6,91-6,85 (2H, m), 2,54 (3H, s)
246		[5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4,5-bis-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon	519	12,5 (1H, br s), 11,9 (1H, brs), 7,65-7,63 (1H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 7,31-7,28 (1H,m), 7,25-7,18 (3H,m), 7,07 (1H, m), 6,96-6,86 (6H, m), 6,80-6,78 (1H, m),

				3,73 (3H, s), 3,69 (3H, s), 2,53 (3H, s)

Các phương pháp thử nghiệm dược lý

1. Hoạt tính ức chế đối với enzym FGFR1

Hoạt tính ức chế FGFR1 được xác định dựa vào hoạt tính để ức chế quá trình phosphoryl hóa của peptit biotinyl hóa EGPWLEEEEEAYGWMDF bằng enzym FGFR1 người (Carna Biosciences, cat. 08-133). Các peptit biotinyl hóa phosphoryl hóa được phát hiện bằng cách đo huỳnh quang phân tích theo thời gian nhờ sử dụng kháng thể kháng phosphotyrosin liên kết với europi cryptat và streptavidin mà với nó XL665, dẫn xuất của alophycocyanin, được liên kết. Nồng độ ức chế 50% (IC₅₀) được tính toán dựa vào tỷ lệ ức chế so với nhóm đối chứng không có các chất thử nghiệm.

2. Hoạt tính ức chế đối với enzym FGFR2

Hoạt tính ức chế FGFR2 được xác định dựa vào hoạt tính để ức chế quá trình phosphoryl hóa của peptit biotinyl hóa EGPWLEEEEEAYGWMDF bằng enzym FGFR2 người đã được tạo ra nhờ hệ biểu hiện baculovirus. Các peptit biotinyl hóa phosphoryl hóa được phát hiện bằng cách đo huỳnh quang phân tích theo thời gian nhờ sử dụng kháng thể kháng phosphotyrosin liên kết với europi cryptat và streptavidin mà với nó XL665, dẫn xuất của alophycocyanin, được liên kết. Nồng độ ức chế 50% (IC₅₀) được tính toán dựa vào tỷ lệ ức chế so với nhóm đối chứng không có các chất thử nghiệm.

3. Hoạt tính ức chế đối với enzym FGFR3

Hoạt tính ức chế FGFR3 được xác định dựa vào hoạt tính để ức chế

quá trình phosphoryl hóa của peptit biotiny hóa EGPWLEEEEEAYGWMDF bằng enzym FGFR3 người (Carna Biosciences, cat. 08-135). Các peptit biotiny hóa phosphoryl hóa được phát hiện bằng cách đo huỳnh quang phân tích theo thời gian nhờ sử dụng kháng thể kháng phosphotyrosin liên kết với europi cryptat và streptavidin mà với nó XL665, dẫn xuất của alophycocyanin, được liên kết. Nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) được tính toán dựa vào tỷ lệ ức chế so với nhóm đối chứng không có các chất thử nghiệm.

Các kết quả thử nghiệm

Các hợp chất có hoạt tính ức chế FGFR1 (IC_{50} bằng 0,3 μ M hoặc nhỏ hơn):

Các ví dụ 1-14, 16-18, 23-25, 27-32, 35-62, 64-87, 89-108, 110, 112-125, 130-161, 163-175, 177-191, và 192-201

Các hợp chất có hoạt tính ức chế FGFR2 (IC_{50} bằng 0,3 μ M hoặc nhỏ hơn):

Các ví dụ 1-14, 16-62, 64-108, 110, 112-126, 128-150, 152-161, 163-191, và 192-201

Các hợp chất có hoạt tính ức chế FGFR3 (IC_{50} bằng 0,3 μ M hoặc nhỏ hơn):

Các ví dụ 1-3, 5-9, 12-13, 25, 27-29, 32, 36, 38-50, 52-54, 56, 61, 64-67, 69-72, 74-81, 85-87, 89, 91-100, 102-108, 110, 112-121, 123-125, 132-150, 152-161, 163-169, 174-176, 178, 180-187, 189-191, 192, và 194-200

Bảng 35

Ví dụ	FGFR1	FGFR2	FGFR3
1	0,0050	0,023	0,018
3	0,0053	0,0055	0,013
5	0,028	0,0056	0,038
6	0,0027	0,0032	0,0054
7	0,0030	0,0043	0,0067
12	0,031	0,0085	0,50
16	0,042	0,031	0,36
21	0,46	0,064	50
27	0,030	0,0054	0,0031
28	0,099	0,021	0,21
29	0,093	0,019	0,35
38	0,015	0,023	0,077
39	0,010	0,015	0,046
40	0,00081	0,012	0,0037
42	0,0096	0,023	0,034
43	0,017	0,017	0,070
47	0,0027	0,0043	0,0054
48	0,030	0,0089	0,11
50	0,042	0,026	0,15
52	0,016	0,0086	0,21

53	0,043	0,021	0,15
54	0,089	0,042	0,19
56	0,051	0,034	0,18
57	0,26	0,086	0,58
60	0,077	0,022	0,32
62	0,035	0,016	0,36
64	0,022	0,012	0,16
66	0,025	0,048	0,043
67	0,029	0,025	0,082
68	0,23	0,20	0,40
69	0,023	0,016	0,060
71	0,060	0,027	0,13
72	0,045	0,021	0,082
73	0,076	0,036	0,80
74	0,050	0,026	0,23
75	0,043	0,022	0,086
79	0,018	0,010	0,027
81	0,018	0,012	0,045
82	0,024	0,0083	0,37
83	0,057	0,014	0,67
85	0,022	0,0055	0,094
87	0,062	0,014	0,090

90	0,075	0,040	0,38
91	0,039	0,018	0,077
92	0,009	0,0062	0,032
93	0,043	0,039	0,015
96	0,033	0,038	0,068
98	0,011	0,017	0,065
102	0,048	0,039	0,16
104	0,036	0,031	0,14
107	0,0069	0,0084	0,018
114	0,00032	0,012	0,012
115	0,00067	0,0085	0,030
121	0,087	0,11	0,13
124	0,011	0,012	0,041
126	0,39	0,26	2,1
127	0,98	0,51	5,5
131	0,21	0,067	9,8
132	0,0014	0,0034	0,0035
133	0,0051	0,026	0,19
134	0,0020	0,012	0,035
137	0,0064	0,019	0,026
138	0,0042	0,006	0,0056
139	0,0085	0,029	0,018

141	0,0025	0,0040	0,0016
145	0,0038	0,0091	0,010
149	0,024	0,20	0,28
150	0,0029	0,065	0,079
151	0,082	0,32	0,92
153	0,0079	0,011	0,036
154	0,066	0,038	0,13
155	0,0018	0,0063	0,0012
157	0,0016	0,0048	0,012
158	0,0014	0,0046	0,010
159	0,070	0,028	0,19
163	0,018	0,0036	0,019
164	0,0030	0,010	0,0084
166	0,040	0,015	0,080
168	0,048	0,021	0,079
169	0,03	0,015	0,14
170	0,5	0,056	0,95
177	0,12	0,11	0,38
178	0,033	0,020	0,077
182	0,060	0,029	0,18
185	0,0055	0,0040	0,029
187	0,046	0,016	0,25

188	0,091	0,026	1,3
189	0,038	0,0076	0,10
190	0,034	0,0055	0,094
192	0,031	0,020	0,11
193	0,14	0,078	0,37
196	0,0029	0,0094	0,13
198	0,021	0,020	0,090
199	0,027	0,018	0,12
200	0,056	0,021	0,068
201	0,26	0,066	1,4
203	1,7	0,393	1,8
204	0,091	0,057	0,37
207	3,6	1,9	7,9
210	0,092	0,037	0,33
213	0,045	0,026	0,15
222	0,053	0,017	0,21
225	0,053	0,028	0,26
229	0,036	0,010	0,35
232	0,056	0,22	0,26
233	0,210	0,35	0,88
239	2,8	0,538	4,0
240	0,85	0,18	3,18

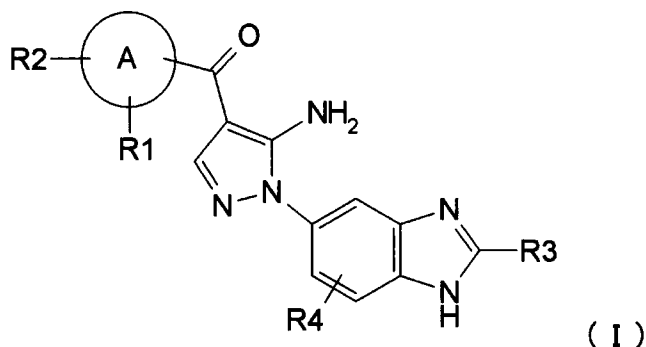
249	0,038	0,022	0,082
250	0,095	0,040	0,32
251	0,077	0,032	0,23

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề xuất các hợp chất có hoạt tính ức chế các kinaza họ FGFR. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các chất được để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh ung thư (ví dụ bệnh ung thư vú, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thực quản, sự tạo mạch, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thân tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, u não bao gồm u nguyên bào xốp, bệnh ung thư ruột kết, u tủy nhiều chỗ, caxinom tế bào gan, bệnh ung thư phổi bao gồm các bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và tế bào không nhỏ, và bệnh ung thư tuyến giáp).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I), hoặc muối được dụng của nó:



trong đó mỗi R_1 , R_2 , R_3 , và R_4 độc lập là nhóm được liệt kê dưới đây:

R_1 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SOR_{15}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, $-COR_{19}$, $-COOR_{20}$, $-OC(O)R_{21}$, $-NR_{22}C(O)R_{23}$, $-NR_{24}C(S)R_{25}$, $-C(S)NR_{26}R_{27}$, $-SO_2NR_{28}R_{29}$, $-OSO_2R_{30}$, $-SO_3R_{31}$, hoặc $-Si(R_{32})_3$;

R_2 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SOR_{15}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, $-COR_{19}$, $-COOR_{20}$, $-OC(O)R_{21}$, $-NR_{22}C(O)R_{23}$, $-NR_{24}C(S)R_{25}$, $-C(S)NR_{26}R_{27}$,

$-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$; hoặc

R1 và R2, cùng với nguyên tử liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng halogen;

R₃ là hydro, C₁₋₅ alkyl, C₆₋₁₀ aryl C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₄ haloalkyl;

R₄ là hydro, halogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, hydroxy, xyano, nitro, C₁₋₄ alkoxy, $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{SOR}_{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$, $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$, COOH , $-\text{COR}_{19}$, $-\text{COOR}_{20}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$;

A là vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C₆₋₁₀ aryl;

R₅ là C₁₋₅ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl C₁₋₃ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₃ alkoxy C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃ alkoxy C₁₋₄ alkoxy C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ aminoalkyl, C₁₋₄ alkylamino C₁₋₄ alkyl, di(C₁₋₄ alkyl)amino C₁₋₄ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₆₋₁₀ aryl C₁₋₃ alkyl, hoặc heteroxyclyl C₁₋₃ alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl C₁₋₃ alkyl có 5 đến 10 cạnh, C₁₋₆ monohydroxy alkyl, C₁₋₆ dihydroxy alkyl, hoặc C₁₋₆ trihydroxy alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R₆ và R₇, chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₃ alkoxy C₁₋₄ alkyl, C₆₋₁₀ aryl C₁₋₃ alkyl, heteroxyclyl C₁₋₃ alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C₁₋₃ alkyl có 5 đến 10 cạnh, C₁₋₆ monohydroxy alkyl, C₁₋₆ dihydroxy alkyl, C₁₋₆

trihydroxy alkyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, hoặc xyano(C_{1-3} alkyl); hoặc R_6 và R_7 , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

n là 1 đến 3;

R_8 và R_9 , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc halogen; hoặc theo cách khác, R_8 và R_9 , cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng, tạo ra vòng xycloaliphatic;

Z_1 là hydro, $NR_{10}R_{11}$, -OH, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{10} và R_{11} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, xyano(C_{1-3} alkyl), hoặc C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl; hoặc theo cách khác, R_{10} và R_{11} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{12} và R_{13} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{12} và R_{13} , cùng với

nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{14} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{15} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{16} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{17} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R_{18} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{19} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{20} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{21} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{22} là hydro, C_{1-4} alkyl, or C_{1-4} haloalkyl;

R_{23} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{24} là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_{25} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{26} và R_{27} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, hoặc vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{26} và R_{27} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{28} và R_{29} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, hoặc vòng

xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{28} và R_{29} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{30} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{31} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{32} là C_{1-4} alkyl hoặc C_{6-10} aryl;

nhóm P là halogen, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, heteroxyclylamino có 3 đến 10 cạnh, $-SO_2R_{16}$, -CN, $-NO_2$, và heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh; và

nhóm Q là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, -OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-6} monohydroxy alkyl, C_{1-6} dihydroxy alkyl, C_{1-6} trihydroxy alkyl, heteroxyclyl amin có 3 đến 10 cạnh, $-SO_2R_{16}$, -CN, $-NO_2$, C_{3-7} xycloalkyl, $-COR_{19}$, và heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl;

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là benzen, indol, azaindol, benzofuran, benzothiophen, benzothiazol, quinolin, hoặc pyrol.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_3 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-3} perfloalkyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_4 là hydro, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} perfloalkyl, xyano, metansulfonyl, hydroxyl, alkoxy, hoặc amino.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó chúng được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(2) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(3) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl)-metanon;

(4) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2-yl)-metanon;

(5) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(6) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-1H-indol-2-yl)-metanon;

(7) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1H-indol-2-yl)-metanon;

(8) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(9) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-1H-indol-2-yl)-metanon;

(10) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-iodo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(11) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-

cacbonyl]-1H-indol-5-cacbonitril;

(12) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-brom-5-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(13) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-etynyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(14) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(15) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(16) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(17) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(18) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(19) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-clo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(20) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(21) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(22) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

- (23) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-brom-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (24) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-flo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (25) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (26) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (27) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (28) (2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-carboxylic;
- (29) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (30) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (31) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(5-clo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (32) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-metyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (33) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-clo-4-flo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (34) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(35) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(4-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(36) [5-amino-1-(6-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(37) axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-carboxylic;

(38) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-hydroxymetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(39) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{6-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(40) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(41) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(42) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-{[bis(2-metoxy-etyl)amino]-metyl}-1H-indol-2-yl)-metanon;

(43) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{6-[(metyl-prop-2-ynyl-amino)metyl]-1H-indol-2-yl}-metanon;

(44) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(45) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2,5-dimetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

- (46) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(3,3-difluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanon;
- (47) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-((S)-3-methyl-morpholin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-methanon;
- (48) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-bromo-1H-indol-2-yl)-methanon;
- (49) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-iodo-1H-indol-2-yl)-methanon;
- (50) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-methanon;
- (51) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-bromo-6-trifluoromethyl-1H-indol-2-yl)-methanon;
- (52) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-iodo-1H-indol-2-yl)-methanon;
- (53) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-methyl-1H-indol-2-yl)-methanon;
- (54) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-isopropyl-1H-indol-2-yl)-methanon;
- (55) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2-fluorophenyl)-1H-indol-2-yl]-methanon;
- (56) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-benzyl-1H-indol-2-yl)-methanon;
- (57) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(2-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(58) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(3-flophenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(59) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(3-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(60) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-etylnyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(61) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon;

(62) [5-amino-1-(7-flo-2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-

4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(64) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-butoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(65) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-

(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(66) N-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-

pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-yl}-metansulfonamit;

(67) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(68) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(69) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(70) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(71) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(72) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-cyclopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(73) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(74) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-phenyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(75) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-methylsulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(76) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(77) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridin-2-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(78) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-cyclopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(79) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridazin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(80) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(81) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(2-metoxo-etoxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(82) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-xyclopropylmetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(83) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(2,2-diflo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl)-metanon;

(84) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(3-clo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(85) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(5-flo-pyridin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(86) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(6-morpholin-4-yl-pyridazin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(87) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-clo-6-xyclopropylmetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(88) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[6-(2,4-diflo-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(89) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-pyridazin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(90) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(3-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(91) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-6-triflometyl-1H-indol-2-yl]-metanon;

(92) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-
pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-cacbonitril;

- (93) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (94) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-piperidin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (95) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((R)-3-flo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (96) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-flo-5-piperidin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (97) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (98) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (99) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-flo-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (100) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (101) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (102) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-pyridin-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (103) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (104) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(105) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-flo-5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(106) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-flo-5-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(107) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(108) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(109) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridin-5'-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(110) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(6-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(111) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(6-metoxi-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(112) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-((S)-3-metyl-morpholin-4-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(113) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-((R)-3-flo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(114) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(2,5-dimetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(115) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(3-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

- (116) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (117) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{6-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-1H-indol-2-yl}-metanon;
- (118) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-pyridin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (119) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-flopiperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (120) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (121) [5-amino-1-(2-diflometyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (122) [5-amino-1-(2-diflometyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;
- (123) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-diflo-pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (124) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-xyclopentyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (125) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(1-xyclohexyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;
- (126) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-brom-1H-pyrol-2-yl)-metanon;
- (127) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(128) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-phenyl-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(129) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(3-clo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(130) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(4-flo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(131) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(3-flo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(132) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(133) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(2-morpholin-4-yl-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(134) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(4-metyl-piperazin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(135) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(2-morpholin-4-yl-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(136) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(piperazin-1-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(137) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(2-metoxi-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(138) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(2-hydroxy-1-hydroxymetyl-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(139) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(2-pyridin-4-yl-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(140) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-metoxi-etyl-amino)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(141) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(142) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-morpholin-4-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(143) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(144) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(145) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(morpholin-4-cacbonyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(146) [5-amino-1-(2-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(147) [5-amino-1-(2-propyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(148) [5-amino-1-(1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(149) [5-amino-1-(2-triflometyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon;

(150) [5-amino-1-(2-etyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(1H-indol-2-yl)-metanon;

(151) [5-amino-1-(2-benzyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(1H-indol-2-yl)-metanon;

(152) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-

1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-ylmetyl}-piperazin-1-yl)-etanon;

(153) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(154) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-piperazin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(155) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-

1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-6-ylmetyl}-piperazin-1-yl)-etanon;

(156) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(157) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(158) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-pyrolidin-1-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(159) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(160) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(161) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(162) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-2-yl)-metanon;

(163) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-flo-6-morpholin-4-ylmetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(164) axit 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-
pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-5-carboxylic;

(165) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(166) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,6-dimetoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(167) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4-metoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(168) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(6-metoxi-1H-indol-2-yl)-metanon;

(169) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(4,6-dimetyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(170) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(171) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-isopropyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(172) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-
(5-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(173) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(174) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5,6-dimetoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(175) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(176) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-flo-4-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(177) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-phenoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(178) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-metylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(179) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(180) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-metyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(181) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-etyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(182) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-flo-6-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(183) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-flo-5-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(184) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-clo-5-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

- (185) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-clo-6-metoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (186) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (187) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-benzyloxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (188) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4-isopropoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (189) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(2,3-dihydro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-yl)-metanon;
- (190) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-di-*tert*-butyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (191) 2-[5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonyl]-1H-indol-4-cacbonitril;
- (192) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-imidazol-1-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (193) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-triflometylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (194) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-metylsulfanyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (195) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (196) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(197) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(198) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(oxetan-3-yloxy)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(199) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-hydroxy-1H-indol-2-yl)-metanon;

(200) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-metansulfonyl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(201) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,5-dibrom-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(202) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,5-diphenyl-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(203) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,5-dipyridin-3-yl-1H-pyrol-2-yl)-metanon;

(204) [5-amino-1-(2-metyl-3H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(205) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(5-clo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(206) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(1H-indol-3-yl)-metanon;

(207) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(1H-indol-6-yl)-metanon;

- (208) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-6-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (209) [5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-brom-6-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (210) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (211) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (212) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(4,6-diclo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (213) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-brom-4-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (214) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (215) [5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-triflometoxy-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (216) [5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5-triflometyl-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (217) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(5,6-diclo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (218) [5-amino-1-(2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(6-brom-5-flo-1H-indol-2-yl)-metanon;
- (219) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,5-diclo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(220) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4,6-diflo-1H-indol-2-yl)-metanon;

(221) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3-clo-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(222) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(6-metyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(223) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(5-flo-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(224) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(2-triflometyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(225) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(5-clo-2-metoxi-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(226) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(5-clo-pyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(227) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-thiophen-3-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(228) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(4-clopyridin-3-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(229) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(6-thiophen-2-yl-1H-indol-2-yl)-metanon;

(230) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[6-(3-flo-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-metanon;

(231) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[6-(2-trifluoromethyl-pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl]-methanone;

(232) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanone;

(233) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(2,6-dimethyl-morpholin-4-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanone;

(234) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-([1,4'] bipiperidinyl-1'-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanone;

(235) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazin-1-carbonyl]-1H-indol-2-yl}-methanone;

(236) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-carbonyl]-1H-indol-2-yl}-methanone;

(237) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(3,3,4,4-tetrafluoro-pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanone;

(238) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((R)-3-fluoro-pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanone;

(239) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-2-yl]-methanone;

(240) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-methanone;

(241) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-methanone;

(242) [5-amino-1-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4,5-bis-(3-flo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(243) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4,5-bis-(4-metoxo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(244) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(2,4-diflo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(245) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4-(4-triflometoxy-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(246) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

[4,5-bis-(3-metoxo-phenyl)-1H-pyrol-2-yl]-metanon;

(247) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

benzofuran-2-yl-metanon;

(248) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

benzo[b] thiophen-2-yl-metanon;

(249) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

benzothiazol-2-yl-metanon;

(250) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(4-flo-phenyl)-metanon;

(251) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

(3-clo-phenyl)-metanon;

(252) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

quinolin-3-yl-metanon;

(253) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-

quinolin-7-yl-metanon; và

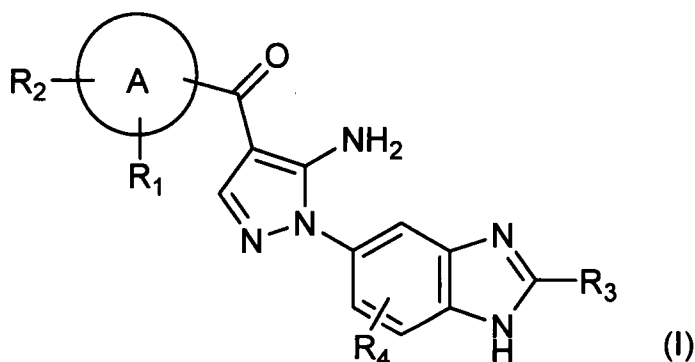
(254) [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-quinolin-6-yl-metanon, hoặc muối được dụng của nó

6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, và chất mang.

7. Chất ức chế hoạt tính thụ thể nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi, trong đó chất này chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng đủ để ức chế hoạt tính thụ thể nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi ở đối tượng.

8. Hợp chất theo điểm 5, trong đó hợp chất này là [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó:



trong đó mỗi R_1 , R_2 , R_3 , và R_4 độc lập là nhóm được liệt kê dưới đây:

R_1 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-OR_5$, $-NR_6R_7$, $-(CR_8R_9)_nZ_1$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-SR_{14}$, $-SOR_{15}$, $-SO_2R_{16}$, $-NR_{17}SO_2R_{18}$, $COOH$, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ

nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, $-\text{COR}_{19}$, $-\text{COOR}_{20}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$;

R_2 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, nitro, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, $-\text{OR}_5$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{SOR}_{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$, $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$, COOH , C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q, $-\text{COR}_{19}$, $-\text{COOR}_{20}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$; hoặc

R_1 và R_2 , cùng với nguyên tử liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng halogen;

R_3 là hydro, C_{1-5} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_4 là hydro, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy, xyano, nitro, C_{1-4} alkoxy, $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{SOR}_{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$, $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$, COOH , $-\text{COR}_{19}$, $-\text{COOR}_{20}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$;

A là vòng heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc vòng C_{6-10} aryl;

R_5 là C_{1-5} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl, hoặc heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} monohydroxy alkyl, C_{1-6} dihydroxy alkyl, hoặc C_{1-6} trihydroxy alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_6 và R_7 , là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} monohydroxy alkyl, C_{1-6} dihydroxy alkyl, C_{1-6} trihydroxy alkyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, hoặc xyano(C_{1-3} alkyl); hoặc R_6 và R_7 , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

n là 1 đến 3;

R_8 và R_9 , là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc halogen; hoặc theo cách khác, R_8 và R_9 , cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng, tạo ra vòng xycloaliphatic;

Z_1 là hydro, $NR_{10}R_{11}$, -OH, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{10} và R_{11} , là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, xyano(C_{1-3} alkyl), hoặc C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl; hoặc theo cách khác, R_{10} và R_{11} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{12} và R_{13} , là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{12} và R_{13} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{14} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{15} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{16} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{17} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R_{18} là C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm P, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{19} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm Q;

R_{20} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{21} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{22} là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_{23} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{24} là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R_{25} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{26} và R_{27} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, hoặc vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{26} và R_{27} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{28} và R_{29} , chúng giống nhau hoặc khác nhau, mỗi gốc là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl C_{1-3} alkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl C_{1-3} alkyl có 5 đến 10 cạnh, xyano(C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylsulfonyl C_{1-4} alkyl, hoặc vòng xycloaliphatic có 3 đến 10 cạnh; hoặc theo cách khác, R_{28} và R_{29} , cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R_{30} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{31} là C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

R_{32} là C_{1-4} alkyl hoặc C_{6-10} aryl;

nhóm P là halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, -OH, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, heteroxyclylamino có 3 đến 10 cạnh, $-SO_2R_{16}$, -CN, $-NO_2$, và

heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh;

nhóm Q là halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, -OH, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₆ monohydroxy alkyl, C₁₋₆ dihydroxy alkyl, C₁₋₆ trihydroxy alkyl, heteroxyclyl amin có 3 đến 10 cạnh, -SO₂R₁₆, -CN, -NO₂, C₃₋₇ xycloalkyl, -COR₁₉, và heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng C₁₋₄ alkyl;

với điều kiện là hợp chất có công thức chung (I) không bao gồm hợp chất [5-amino-1-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-[5-(4-triflometyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-metanon.