(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) **1-0022474**

(51)[7] **C07D 401/12**, 401/14, 417/12, 409/12, A61K 31/4439, 31/444, A61P 37/00, 29/00

(13) **B**

(21) 1-2016-02391
(22) 16.12.2014
(86) PCT/EP2014/077877 16.12.2014
(87) WO2015/091426 25.06.2015
(30) 13198463.5 19.12.2013 EP
14189216.6 16.10.2014 EP
(45) 25.12.2019 381
(43) 26.09.2016 342
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
(72) BOTHE, Ulrich (DE), SIEBENEICHER, Holger (DE), SCHMIDT, Nicole (DE), ROTGERI, Andrea (DE), BOMER, Ulf (DE), RING, Sven (DE), IRLBACHER, Horst (DE), GUNTHER, Judith (DE), STEUBER, Holger (DE), LANGE, Martin (DE), SCHAFER, Martina (DE)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT INDAZOLCARBOXAMIT, THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT TRUNG GIAN

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất indazol được thế tại vị trí 6 có chuỗi bên carboxamit và đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất trung gian. Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích khi sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, và để bào chế thuốc nhằm điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh u lymphô, thoái hóa điểm vàng, COPD và bệnh vảy nến.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất indazolcarboxamit, quy trình điều chế hợp chất này, hợp chất indazolcarboxamit dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và để bào chế thuốc nhằm điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là các rối loạn tăng sinh, rối loạn tự miễn dịch và rối loạn viêm, ví dụ như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease, viết tắt là: COPD), bệnh đa xơ cứng, bệnh lạc nội mạc tử cung và đau do viêm hoặc đau mãn tính và bệnh u lymphô.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

IRAK4 đóng vai trò chính trong việc hoạt hóa hệ miễn dịch, đặc biệt là trong miễn dịch tự nhiên. Miễn dịch tự nhiên dựa trên thực tiễn ở chỗ, các vi sinh vật như vi khuẩn và virut có một số đặc tính cố hữu nhất định, các đặc tính này được nhận diện bởi hệ miễn dịch, dẫn đến sự hoạt hóa của nó. Thứ được nhận diện đó là các kiểu mẫu phân tử liên quan đến mầm bệnh xác định (pathogen-associated molecular pattern - PAMPs). PAMPs được nhận diện bởi các thụ thể nhận diện kiểu mẫu (pattern recognition receptor - PRR), các thụ thể này bao gồm cả các thụ thể giống toll (Toll-like receptors - TLR) (Janeway and Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002). Ở người, 10 TLR khác nhau đã được mô tả. TLR1 và TLR6 là các đồng thụ thể của TLR2. TLR2 nhận diện các lipoprotein và lipopeptit không kể các yếu tố khác. TLR3 nhận diện ARN sợi kép. TLR4 nhận diện LPS (lipopolysaccharides) của vi khuẩn gram âm và axit lipoteichoic của vi khuẩn gram dương, không kể các yếu tố khác. TLR5 nhận diện flagelin. Các đoạn CpG trong ADN vi khuẩn được nhận diện bằng TLR9 (Miggin, O'Neill, J. Leukoc. Biol., 2006). Các phân tử bổ sung có thể làm thay đổi thêm khả năng nhận diện của TLRs (Akashi-Takamura and Miyake, Current Opinion in Immunology, 2008). Ngoài việc nhận diện PAMPs, TLRs cũng có khả năng nhận diện các kiểu mẫu phân tử liên quan đến tổn thương (damage-associated molecular pattern - DAMPs). Đây là các phân tử xuất phát từ tế bào nội sinh được tạo ra do hậu quả của chấn thương, thiếu máu cục bộ hoặc các quá trình phá hủy mô khác khi không

có mặt bất kỳ một nhiễm trùng rõ ràng nào. DAMPs có thể là các thành phần cấu tạo của cả tế bào chất và nhân. Chúng tiết ra, ví dụ protein nhóm chuyển động nhanh có tên là HMGB1 (high-mobility group box 1 protein), protein này được nhận diện bởi TLR2 và TLR4. Các DAMP khác được giải phóng mới hoặc tích lũy, ví dụ, ở màng sinh chất bên ngoài, ví dụ HSP90 (protein sốc nhiệt 90), ở đó chúng được nhận diện bởi TLR2 và TLR4. Các loại khác được tạo ra là sản phẩm giáng hóa cuối cùng trong quá trình tế bào chết (Krysko, Garg, et al., Nat Rev Cancer, 2012).

Ngoài các TLR, các thành phần khác như xytokin cũng đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch tự nhiên. Ở đây, đặc biệt có thể kể đến họ interleukin (IL)-1 bao gồm các interleukin IL-1, IL-18 và IL-33. Chúng được tạo ra và được giải phóng bởi các tế bào miễn dịch khác nhau khi có mặt nhiễm trùng hoặc sự kích ứng tế bào hoặc mô. Sau đó, đáp ứng miễn dịch được khởi động bằng cách liên kết với thụ thể tương ứng (Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009).

Các TLR (ngoại trừ TLR3) cũng như các thụ thể của họ IL-1 (IL-1R (thụ thể), IL-18R và IL-33R) có cùng tầng thác tín hiệu được hoạt hóa bằng liên kết giữa phối tử tương ứng với thụ thể của nó. Sự liên kết thụ thể - phối tử dẫn tới việc tuyển mộ bổ sung thêm phân tử cầu nối MyD88 [gen đáp ứng ban đầu với sự biệt hóa tủy - myeloid differentiation primary response gene (88)] cho thụ thể thông qua sự tương tác vùng TIR/TIR, đây là thành phần cấu thành của cả các thụ thể và của MyD88. Ngoài vùng TIR, MyD88 còn có vùng (DD) "vùng chết" tận cùng N, vùng này tương tác với vùng DD của kinaza-4 kết hợp thụ thể interleukin-1 (IRAK4). IRAK4 thuộc họ serin/treonin kinaza, họ này cũng bao gồm cả các kinaza tương tự về cấu trúc IRAK1, IRAK2 và IRAK-M (Cao et al., Science, 1996; Muzio et al., Science, 1997; Wesche, Gao, et al., Journal of Biological Chemistry, 1999; Li, Strelow, et al., PNAS, 2002). Ngoại trừ IRAK-M mà nó chỉ được biểu hiện duy nhất trong các tế bào đơn nhân lớn và đại thực bào, sự biểu hiện của IRAK4, IRAK1 và IRAK2 là ở khắp nơi (Flannery and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010). Kết quả của quá trình hoạt hóa, một số phân tử MyD88 và IRAK4 tạo ra một tổ hợp mà nó được gọi là "myddosome" (Precious et al., J. Biol. Chem., 2009). Myddosome này bây giờ tương tác với IRAK1 hoặc IRAK2 thông qua các mối tương tác DD-DD, tạo ra một phức hợp lớn hơn trong quá trình (Lin, Lo, et al., Nature, 2010). Sự hình thành phức hợp này sau đó khởi động quá trình

tự phosphoryl hóa IRAK4, quá trình này sau đó dẫn đến quá trình phosphoryl hóa IRAK1 hoặc IRAK2. Kết quả của việc hoạt hóa IRAK1 hoặc IRAK2, các kinaza này được tự phosphoryl hóa (Kollewe, Mackensen, et al., Journal of Biological Chemistry, 2004). IRAK1 hoặc IRAK2 đã hoạt hóa tương tác với yếu tố liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u tên là TRAF6 (tumor-necrosis factor-receptor-associated factor 6), với phức hợp enzym ubiquitin (E2), hoạt động ở dạng men ubiquitin protein ligaza, dẫn tới quá trình ubiquitin hóa kết hợp K62 của TRAF6. Sau đó, quá trình này dẫn đến sự hình thành phức hợp khác với các protein khác. Phức hợp này kích thích sự hoạt hóa TAK1 (Xia, Sun, et al., Nature, 2009). TAK1 đã hoạt hóa làm trung gian cho sự hoạt hóa đường tín hiệu NF (yếu tố nhân)-kB và đường tín hiệu protein kinaza hoạt hóa bởi tác nhân phân bào MAPK (mitogen-activated protein kinase) (Wang, Deng, et al., Nature, 2001). Theo đường tín hiệu thứ nhất, TAK1 dẫn đến sự hoạt hóa phức hợp IKK, bằng cách đó protein IkB ức chế được phosphoryl hóa và được giáng hóa bởi proteasome. NF-kB, phức này đã bị phong bế bởi IkB trước, bây giờ di chuyển từ tế bào chất vào trong nhân, ở đó nó liên kết với đoạn ADN đặc hiệu, đoạn kB, dẫn đến sự phiên mã các gen khác nhau (Gasparini and Feldmann, Curr Pharm Des, 2012).

Theo đường tín hiệu MAPK, TAK1 phosphoryl hóa các thành viên khác nhau trong họ MAPK như MKK3, -4, -6 và -7 (Wang, Deng, et al., Nature, 2001). Quá trình hoạt hóa các kinaza này dẫn đến sự hoạt hóa p38 và JNK (c-Jun N-terminal kinase) (Ono and Han, Cellular Signalling, 2000; Davis, Cell, 2000). Quá trình hoạt hóa của cả đường tín hiệu NF-kB và đường tín hiệu MAPK dẫn đến các quá trình khác nhau kết hợp với các quá trình miễn dịch khác nhau. Như vậy, đây là sự biểu hiện tăng cao của các phân tử tín hiệu viêm và các enzym khác nhau, ví dụ như xytokin, chemokin và COX-2, và tính ổn định mARN tăng của một số gen nhất định (Holtmann, Enninga, et al., Journal of Biological Chemistry, 2001; Datta, Novotny, et al., The Journal of Immunology, 2004). Ngoài ra, các quá trình này có thể được kết hợp với sự tăng sinh và biệt hóa một số loại tế bào nhất định (Wan, Chi, et al., Nat Immunol, 2006; McGettrick and J. O'Neill, British Journal of Haematology, 2007).

Vai trò quan trọng cơ bản của IRAK4 trong các quá trình miễn dịch được trung gian bởi họ thụ thể TLR (ngoại trừ TLR3) và IL-1 được chứng minh bằng việc loại bỏ IRAK4. Các tế bào phân lập từ bệnh nhân ở nơi không có IRAK4 đã được chứng minh

là không thể hiện bất kỳ hoạt tính nào sau khi kích thích các TLR khác nhau (ngoại trừ TLR3) và họ IL-1β (Davidson, Currie, et al., The Journal of Immunology, 2006; Ku, von Bernuth, et al., JEM, 2007). Ngoài ra, chuột bị loại bỏ IRAK4 không phát triển đáp ứng với sự kích thích IL-1β và các kích thích TLR khác nhau ngoại trừ TLR3 (Suzuki, Suzuki, et al., Nature, 2002). Ở đây, đặc biệt là hoạt tính kinaza của IRAK4 đóng vai trò then chốt (Kim, Staschke, et al., JEM, 2007). Ngược lại, việc loại bỏ IRAK1 hoặc IRAK2 chỉ dẫn đến mất hoạt tính đường tín hiệu sau khi kích thích (Thomas, Allen, et al., The Journal of Immunology, 1999; Swantek, Tsen, et al., The Journal of Immunology, 2000; Kawagoe, Sato, et al., Nat Immunol, 2008). Về phần này, các chuột bị loại bỏ IRAK2 và IRAK1 thể hiện kiểu hình có thể so sánh được với kiểu hình của các động vật đã loại bỏ IRAK4 (Kawagoe, Sato, et al., Nat Immunol, 2008). Vai trò trung tâm của IRAK4 trong bệnh lý học của các rối loạn viêm khác nhau kết hợp với đường tín hiệu như mô tả đã được chứng minh bằng cách so sánh trực tiếp giữa chuột kiểu hoang dại (WT) với động vật biến đổi gen có dạng IRAK4 bất hoạt kinaza (IRAK4 KDKI). Các động vật IRAK4 KDKI có hình ảnh lâm sàng được cải thiện ở mẫu động vật bị bệnh đa xơ cứng, xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim và bệnh Alzheimer (Rekhter, Staschke, et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008; Maekawa, Mizue, et al., Circulation, 2009; Staschke, Dong, et al., The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraio, et al., The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tse, et al., The Journal of Neuroscience, 2012). Ngoài ra, đã phát hiện ra rằng, việc loại bỏ IRAK4 ở mẫu động vật sẽ bảo vệ chống lại bệnh viêm cơ tim do virut nhờ phản ứng kháng virut được cải thiện cùng với quá trình viêm hệ thống giảm xuống đồng thời (Valaperti, Nishii, et al., Circulation, 2013).

Do vai trò trung tâm của IRAK4 trong tầng thác tín hiệu trung gian bởi MyD88 của các TLR (ngoại trừ TLR3) và họ thụ thể IL-1, việc ức chế IRAK4 có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn được trung gian bởi các thụ thể nêu trên. Các quá trình phụ thuộc TLR có liên quan với nhiều rối loạn khác nhau. Do đó, đã phát hiện ra rằng, các TLR có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, hội chứng chuyển hóa, bệnh tiểu đường, bệnh viêm xương khớp, hội chứng Sjögren và nhiễm trùng huyết (Scanzello, Plaas, et al. Curr Opin Rheumatol, 2008; Roger, Froidevaux, et al, PNAS, 2009; Gambuzza, Licata, et al., Journal of Neuroimmunology, 2011; Fresno, Archives Of Physiology and

Biochemistry, 2011; Goh and Midwood, Rheumatology, 2012; Dasu, Ramirez, et al., Clinical Science, 2012; Ramirez and Dasu, Curr Diabetes Rev, 2012; Li, Wang, et al., Pharmacology & Therapeutics, 2013). Các rối loạn ở da như bệnh vảy nến, bệnh viêm da cơ địa, trứng cá đầu đen và trứng cá có liên quan với đường tín hiệu TLR trung gian bởi IRAK4.

Các rối loạn nêu trên được đặc trưng bởi sự biểu hiện gia tăng của một số TLR nhất định và phản ứng miễn dịch bệnh lý của chúng được trung gian bởi một số quá trình viêm liên quan đến TLR (Gilliet, Conrad, et al., Archives of Dermatology, 2004; Niebuhr, Langnickel, et al., Allergy, 2008; Miller, Adv Dermatol, 2008; Terhorst, Kalali, et al., Am J Clin Dermatol, 2010; Dispenza, Wolpert, et al., J Invest Dermatol, 2012; Selway, Kurczab, et al., BMC Dermatology, 2013; Wollina, Koch, et al. Indian Dermatol Online, 2013).

Các rối loạn về phổi như bệnh xơ hóa phổi, bệnh phổi tắc nghẽn (COPD), hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), tổn thương phổi cấp (ALI), bệnh phổi mô kẽ (ILD), bệnh sacoit và tăng áp phổi thể hiện sự liên quan với các đường tín hiệu trung gian bởi TLR khác nhau. Sinh bệnh học của các rối loạn về phổi có thể do các quá trình trung gian theo kiểu nhiễm trùng hoặc trung gian theo kiểu không nhiễm trùng (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal, et al., Rev Alerg Mex, 2004; Jeyaseelan, Chu, et al., Infection and Immunity, 2005; Seki, Tasaka, et al., Inflammation Research, 2010; Xiang, Fan, et al., Mediators of Inflammation, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, et al., Fibrogenesis & Tissue Repair, 2010; Hilberath, Carlo, et al., The FASEB Journal, 2011; Nadigel, Prefontaine, et al., Respiratory Research, 2011; Kovach and Standiford, International Immunopharmacology, 2011; Bauer, Shapiro, et al., Mol Med, 2012; Deng, Yang, et al., PLoS One, 2013; Freeman, Martinez, et al., Respiratory Research, 2013; Dubaniewicz, A., Human Immunology, 2013). Ví dụ, HMGB1 (high-mobility group box 1 protein) - phối tử nội sinh của TLR2 và TLR4 - tăng lên ở bệnh nhân bị bệnh xơ hóa phổi. Việc phong bế các đường tín hiệu TLR này dẫn đến giảm viêm ở mẫu động vật (Yang, Cui, et al., The Journal of Immunology, 2009; Entezari, Weiss, et al., Mol Med, 2012). Sự liên đới của các quá trình trung gian bởi TLR2 trong sinh bệnh học của bệnh sacoit gần đây đã được chứng minh trong các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* (Chen, Song, et al., American Journal of Respiratory

and Critical Care Medicine, 2010; Gabrilovich, Walrath, et al., Clinical & Experimental Immunology, 2013).

Các TLR cũng có liên quan trong sinh bệnh học của các rối loạn viêm khác như như bệnh Behçet, bệnh gút và đào thải mảnh ghép, do đó ở đây, việc ức chế IRAK4 là một phương thức điều trị thích hợp (Liu-Bryan, Scott, et al., Arthritis & Rheumatism, 2005; Shi, Mucsi, et al., Immunological Reviews, 2010; Leventhal và Schroppel, Kidney Int, 2012; Kreisel and Goldstein, Transplant International, 2013; Li, Wang, et al., Pharmacology & Therapeutics, 2013). Các tổn thương và đại thực bào trong phúc mạc của bệnh nhân bị bệnh lạc nội mạc tử cung, so sánh với với những người tình nguyện khỏe mạnh, cũng có đáp ứng miễn dịch tăng cao sau khi kích thích LPS (lipopolysaccharide) (Allhorn, Boing, et al., Reproductive Biology and Endocrinology, 2008; Khan, Kitajima, et al., Journal of Obstetrics và Gynaecology Research, 2013).

Bệnh nhân bị bệnh lupus ban đỏ và bệnh Still khởi phát ở người lớn có sự biểu hiện tăng cao về TLR7, MyD88 và IRAK4 (Chen, Lin, et al., Arthritis Res Ther, 2013). Trong mẫu bệnh lupus, việc ức chế TLR7, 8 và 9 và việc sử dụng động vật bị loại bỏ TLR7 và/hoặc TLR9 dẫn đến sinh bệnh học được cải thiện (Christensen, Shupe, et al., Immunity, 2006; Nickerson, Christensen, et al., The Journal of Immunology, 2010; Zhu, Jiang, et al., Autoimmunity, 2013). Bệnh nhân bị bệnh ruột viêm mãn tính như bệnh viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn không chỉ có các hiện tượng đa hình về các gen TLR khác nhau. Trong các mẫu động vật khác nhau, đã chứng minh được rằng, một số TLR nhất định cũng có liên quan đến sinh bệnh học của các rối loạn về ruột này (Rakoff-Nahoum, Hao, et al., Immunity, 2006; Heimesaat, Fischer, et al., PLoS ONE, 2007; Cario, Inflammatory Bowel Diseases, 2010; Walsh, Carthy, et al., xytokin & Growth Factor Reviews, 2013).

Ngoài các rối loạn đã nêu, các quá trình TLR trung gian bởi IRAK4 đã được mô tả trong sinh bệnh học của các rối loạn về mắt như bệnh viêm giác mạc, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm kết giác mạc khô, thoái hóa điểm vàng và viêm màng mạch nho (Kaarniranta and Salminen, J Mol Med (Berl), 2009; Sun and Pearlman, Investigative Ophtalmology & Visual Science, 2009; Redfern and McDermott, Experimental Eye Research, 2010; Kezic, Taylor, et al., J Leukoc Biol, 2011; Chang,

McCluskey, et al., Clinical & Experimental Ophtalmology, 2012; Guo, Gao, et al., Immunol Cell Biol, 2012; Lee, Hattori, et al., Investigative Ophtalmology & Visual Science, 2012).

Vai trò của các TLR trong bệnh xơ cứng động mạch đã được chứng minh không chỉ bằng phân tích các mẫu bệnh phẩm ở người mà còn cả bằng sự hỗ trợ của các mẫu động vật khác nhau (Seneviratne, Sivagurunathan, et al., Clinica Chimica Acta, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, et al., International Journal of Molecular Sciences, 2013).

Do vai trò trung tâm của IRAK4 trong các quá trình trung giản bởi TLR, nên việc ức chế IRAK4 cho phép điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn về tim mạch và thần kinh, ví dụ như tổn thương tái tưới máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, cao huyết áp (Oyama, Blais, et al., Circulation, 2004; Timmers, Sluijter, et al., Circulation Research, 2008; Fang and Hu, Med Sci Monit, 2011; Bijani, International Reviews of Immunology, 2012; Bomfim, Dos Santos, et al., Clin Sci (Lond), 2012; Christia and Frangogiannis, European Journal of Clinical Investigation, 2013; Thompson and Webb, Clin Sci (Lond), 2013) và cả bệnh Alzheimer, đột quị và bệnh Parkinson (Carty and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., Stroke, 2013).

Các nơron cũng như tiểu thần kinh đệm và các tế bào hình sao biểu hiện phần lớn trong số các TLR đã biết.

Ở mẫu động vật, việc loại bỏ TLR7 bảo vệ chống lại các đợt kích thích cơn ngứa khác nhau (Nicotra, Loram, et al., Experimental Neurology, 2012; Liu and Ji, Pflugers Arch., 2013). Ngoài vai trò của các TLR trong chứng ngứa, có thể chứng minh được sự liên quan trong các quá trình đau sử dụng các mẫu động vật khác nhau (Kim, Lee, et al., Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; Guerrero, Cunha, et al., European Journal of Pharmacology, 2012; Nicotra, Loram, et al., Experimental Neurology, 2012; David, Ratnayake, et al., Neurobiology of Disease, 2013). Nghiên cứu ở bệnh nhân đang có triệu chứng đau chứng minh cho các phát hiện này (Kwok, Hutchinson, et al., PLoS ONE, 2012; Chopra and Cooper, J Neuroimmune Pharmacol, 2013).

Vì các tín hiệu TLR được trung gian thông qua IRAK4, nên cần phải giả định rằng, có tác dụng điều trị bằng cách ức chế IRAK4 trong các chỉ định đã nêu.

Quan điểm này cũng áp dụng cho một số rối loạn ung thư. Các bệnh u lymphô xác định có đột biến MyD88 hoạt hóa có thể được điều trị nhờ sử dụng chất ức chế IRAK4 (Ngo, Young, et al., Nature, 2011; Treon, Xu, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kim, et al., Human Pathology, 2013). Bệnh bạch cầu lymphô mãn tính, u hắc sắc tố và ung thư tế bào gan cũng kết hợp với các đột biến về MyD88 hoặc những thay đổi đổi về hoạt tính MyD88 (Puente, Pinyol, et al., Nature, 2011; Srivastava, Geng, et al., Cancer Research, 2012; Liang, Chen, et al., Clinical Cancer Research, 2013). Ngoài ra, MyD88 đóng vai trò quan trọng trong các khối u phụ thuộc ras, như vậy các chất ức chế IRAK4 cũng thích hợp để điều trị các khối u loại này (Kfoury, A., K. L. Corf, et al., Journal of the National Cancer Institute, 2013).

Ngoài sự trung gian của các quá trình liên đới MyD88 và TLR (ngoại trừ TLR3), IRAK4 cũng trung gian cho các tín hiệu của họ thụ thể IL-1. Các rối loạn viêm như các hội chứng định kì liên quan đến cryopyrin (CAPS - cryopyrin-associated periodic syndromes) bao gồm cả hội chứng tự viêm do lạnh mang tính gia đình (FCAS - familial cold autoinflammatory syndrome), hội chứng MWS (Muckle-Wells syndrome), bệnh viêm đa hệ thống khởi phát ở trẻ sơ sinh (NOMID - neonatal-onset multisystem inflammatory disease) và hội chứng thần kinh, da và khớp mãn tính ở trẻ em (CONCA - chronic infantile, neurological, cutaneous, and articular); sốt địa trung hải mang tính gia đình (FMF - familial mediterranean fever), hội chứng tăng IgD (HIDS - hyper-IgD syndrome), hội chứng định kỳ liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u 1 (TRAPS - tumour necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrom), viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh Still khởi phát ở người lớn, bệnh Adamantiades-Behçet, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm kết giác mạc khô và hội chứng Sjögren được điều trị bằng cách phong bế đường tín hiệu IL-1; do đó ở đây, chất ức chế IRAK4 cũng thích hợp để điều trị các bệnh đã nêu (Narayanan, Corrales, et al., Cornea, 2008; Henderson and Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, et al., Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of MedicinePetterson, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordström, Knight,

et al., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, et al., Mol Vis, 2013; Yamada, Arakaki, et al., Opinion on Therapeutic Targets, 2013). IL-18 đặc biệt có liên quan với sinh bệnh học của bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh Still khởi phát ở người lớn, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh đa xơ cứng và bệnh lupus ban đỏ, như vậy, nhờ cơ chế tác động, các chất ức chế IRAK4 có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn đã nêu (Volin and Koch, J Interferon xytokin Res, 2011; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013; Yap and Lai, Nephrology, 2013). Ngoài ra, các chất ức chế IRAK4 thích hợp để điều trị bệnh tiểu đường typ 2 và di chứng của nhồi máu cơ tim vì có những dấu hiệu cho thấy, việc ức chế đường tín hiệu IL-1 là một phương thức điều trị hứa hẹn (Abbate, Kontos, et al., The American Journal of Cardiology, 2010; Akash, Shen, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012; Abbate, Van Tassell, et al., The American Journal of Cardiology, 2013). Một số thành phần của họ thụ thể IL-1 liên quan đến các rối loạn về phổi khác nhau như bệnh hen, COPD, bệnh viêm phổi kẽ vô căn và hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) và vai trò trong sinh bệnh học của nó được chứng minh ở các mẫu động vật khác nhau (Kang, Homer, et al., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, et al., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, et al., The Journal of Immunology, 2009; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, et al., European Respiratory Journal, 2011; Yin, Li, et al., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, et al., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, et al., J Interferon xytokin Res, 2013; Martínez-González, Roca, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Qiu, Li, et al., Immunology, 2013).

Ngoài ra, các nghiên cứu khác nhau đã chứng minh rằng, có mối quan hệ giữa lượng IL-1β và thụ thể của nó, IL-18 và IL-33 và bệnh lạc nội mạc tử cung (Akoum, Lawson, et al., Human Reproduction, 2007; Lawson, Bourcier, et al., Journal of Reproductive Immunology, 2008; Sikora, Mielczarek-Palacz, et al., American Journal of Reproductive Immunology; Santulli, Borghese, et al., Human Reproduction, 2013). Hơn nữa, ở mẫu động vật, sự phát triển của mô nội mạc tử cung ở người có thể được ngăn chặn bằng cách sử dụng chất ức chế IL-1β nội sinh IL-1R2 (Khoufache, Bondza,

et al., The American Journal of Pathology, 2012). Bằng cơ chế tác động của nó, chất ức chế IRAK4 cũng có hiệu quả trong trường hợp này. Các bệnh ruột viêm mãn tính như bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng có liên quan đến sự rối loạn điều hòa của họ thụ thể IL-1 (Kobori, Yagi, et al., J Gastroenterol, 2010; Hao, Liu, et al., Curr Opin Gastroenterol, 2013). Ngoài các chỉ định đã nêu, chất ức chế IRAK4 cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thần kinh được trung gian bởi họ thụ thể IL-1, như đột quị ngập máu, bệnh Alzheimer, đột quị, chấn thương sọ não và triệu chứng đau như đau do ung thư, đau sau phẫu thuật, đau do viêm và đau mãn tính (Wolf, Livshits, et al., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Brough, Tyrrell, et al., Trends in Pharmacological, 2011; SciencesDenes, Kitazawa, Cheng, et al., The Journal of Immunology, 2011; Pinteaux, et al., Cerebrovascular Diseases, 2011; del Rey, Apkarian, et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Han, Zhao, et al., Neuroscience, 2013; Zhao, Zhang, et al., Neuroscience, 2013). Do tính phổ biến của các quá trình được trung gian bởi họ thụ thể IL1 bởi IRAK4, nên các chất ức chế IRAK4 có hoạt tính trong các rối loạn về da như bệnh vảy nến, bệnh viêm da cơ địa và bệnh viêm da dị ứng tiếp xúc. Họ thụ thể IL1 có liên quan đến sinh bệnh học của các rối loạn đã nêu (Viguier, Guigue, et al., Annals of Internal Medicine, 2010; Cevikbas, Steinhoff, J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., Archives of Dermatology, 2012; Mattii, Ayala, et al., Experimental Dermatology, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013).

Sự liên quan của IRAK4 với nhiều rối loạn khác nhau bằng sự trung gian của các tín hiệu khác nhau thông qua các TLR (ngoại trừ TLR3) và họ thụ thể IL1 chứng minh rằng, bằng cách ức chế IRAK4, có thể tác động lên nhiều rối loạn theo cách tích cực.

Các hợp chất mô tả trong sáng chế này có khả năng ức chế IRAK4. Điều này cũng được chứng minh trên thực tiễn rằng, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế trong các quá trình được trung gian bởi TLR và IL1.

Do đó, mục đích của sáng chế này là đề cập đến các hợp chất mới mà, theo cách được mô tả ở trên, chúng hoạt động dưới dạng chất ức chế kinaza-4 liên kết thụ thể interleukin-1 (IRAK4). Các chất ức chế IRAK4 mới đặc biệt thích hợp để điều trị và

phòng ngừa các rối loạn tăng sinh và rối loạn viêm đặc trưng bởi hệ miễn dịch phản ứng quá mức. Rối loạn cụ thể có thể được kể ra ở đây là các rối loạn viêm da, rối loạn tim mạch, rối loạn về phổi, rối loạn về mắt, rối loạn tự miễn và rối loạn khối u.

Nhiều chất ức chế IRAK4 đã biết trong lĩnh vực. Các chất ức chế IRAK4 được mô tả, ví dụ, bởi tác giả G. C. Harriman et al. trong tài liệu US20130231328 và trong tài liệu L. D. Romero et al. US20120283238.

Các chất điều biến IRAK4 dựa vào khung pyrazol[1,5a]pyrimidin được mô tả bởi tác giả N. Arora et al. trong tài liệu US20120015962.

Ngoài ra, tác giả V. R. Paidi et al. trong tài liệu WO2013106641 mô tả về các dẫn xuất pyridin được thế thiazolyl hoặc thiadiazolyl và tác giả S. D. Dodd et al. trong tài liệu WO2013106614 mô tả về các dẫn xuất pyridin được thế triazolyl. Các dẫn xuất pyridin khác được bộc lộ trong tài liệu WO2013106612.

Các aminopyrimidon hoạt động dưới dạng chất ức chế IRAK4 được mô tả bởi tác giả W. M. Seganish et al. trong tài liệu WO2013066729; ngoài ra, tác giả W. T. Mcelroy et al trong tài liệu WO 2012129258 cũng mô tả các amidopyrazol làm chất ức chế IRAK.

Tác giả G. Buckeley et al. mô tả, cả trong tài liệu Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008), 3291 – 3295 và trong tài liệu Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008), 3656 – 3660, về các imidazole[1,2-a]pyridin. Ngoài ra, tác giả A. D. Frenkel et al. trong tài liệu US20070037803 mô tả về các dẫn xuất benzimidazol làm chất ức chế IRAK4.

Các chất ức chế IRAK khác có cấu trúc 2-aminoimidazol hoặc 2-aminobenzimididazol được yêu cầu bảo hộ bởi tác giả A. D. Frenkel et al. trong tài liệu US2007/0037803.

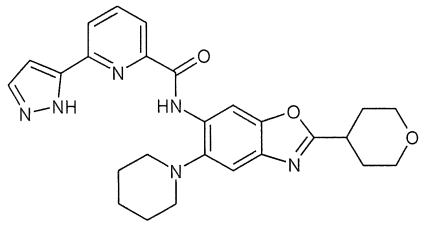
Các chất ức chế IRAK4, giống như hợp chất theo sáng chế, dựa vào cấu trúc indazol được mô tả bởi tác giả K. Guckian et al. trong tài liệu US8293923. Các dẫn xuất indazol này được thế bằng nhóm benzimidazol-2-ylamino tại vị trí 3 của indazol. Tài liệu US8293923 không bộc lộ về bất kỳ indazol được thế ở vị trí 2 nào.

Các chất ức chế IRAK4 khác dựa vào cấu trúc indazol được mô tả bởi tác giả C. Jorand-Lebrun et al. trong tài liệu US20130274241. Đây là những dẫn xuất indazol có phần tử thế chứa triazol tại vị trí 3 của indazol. Tài liệu US20130274241 không mô

tả về bất kỳ sự thế tại vị trí 2 nào của các indazol được bộc lộ.

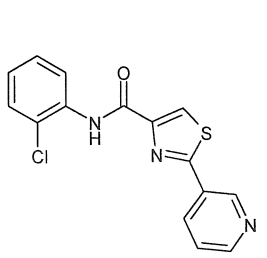
Tài liệu WO2011043371 mô tả về các oxazolcarboxamit liên kết với các dị vòng thơm một vòng làm chất ức chế IRAK4. Các oxazolcarboxamit liên kết với cấu trúc indazol như trong hợp chất theo sáng chế không được mô tả trong tài liệu WO2011043371.

Các dị vòng hai vòng có cấu trúc carboxamit làm chất ức chế IRAK4, ví dụ chất **L1**, được mô tả bởi tác giả B. Anima et al. trong tài liệu WO2013042137. Tuy nhiên, chỉ các dẫn xuất benzimidazol, benzoxazol và benzothiazol được mô tả và không mô tả các dẫn xuất indazol.

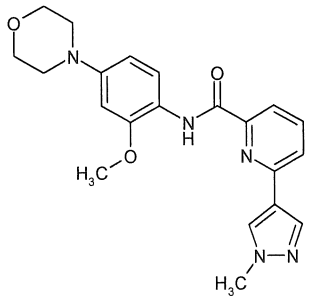


L1

Tác giả G. M. Buckley et al. mô tả trong tài liệu Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008), 3211 – 3214,



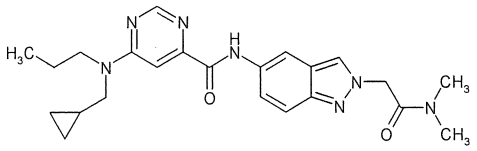
L2



L3

Các dẫn xuất carboxamit làm chất ức chế IRAK4. Được mô tả, ví dụ, là các phân tử **L2** và **L3**. Các dẫn xuất indazol không được mô tả.

Trong tài liệu WO2009019167, tác giả A. Bombrun et al. mô tả các hợp chất 6-aminopyrimidin-4-carboxamit có cấu trúc indazol được thế ở vị trí 2, ví dụ như **L4**. Đã được thông báo rằng, các chất được mô tả liên kết với thụ thể sphingosin-1-phosphat. Tác dụng ức chế trên IRAK4 kinaza không được mô tả trong tài liệu WO2009019167.



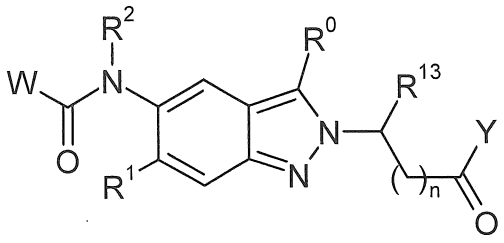
L4

Tài liệu US20080058341 mô tả các hợp chất azaindazol có cấu trúc carboxamit làm chất đối kháng CCR1. Các dẫn xuất indazol được thế ở vị trí 2 có cấu trúc carboxamit bổ sung không được bộc lộ.

Tác giả A. J. Souers et al. mô tả, trong tài liệu US20050137187, về các hợp chất indazol được thế ở vị trí 2 làm chất đối kháng của hocmon tập trung (MCH - melanin-concentrating hormone). Tuy nhiên, phần tử thế tại vị trí 2 ở indazol không chứa cấu trúc carboxamit.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó:

$R^0$ là hydro hoặc $C_1$-$C_4$-alkyl, trong đó gốc $C_1$-$C_4$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy và halogen;

$R^1$ là hydro, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)R^d$, hydroxy hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó gốc $C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm:

hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_6$-alkoxy mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm

halogen, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, heteroxycloalkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$,

hoặc là $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó gốc $C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm

hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_6$-alkoxy mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, heteroxycloalkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$,

aryl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$, hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$,

hoặc là $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy hoặc heteroxycloalkoxy mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl,

hoặc là aryloxy hoặc heteroaryloxy 5 hoặc 6 cạnh trong đó aryloxy và

heteroaryloxy 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_6$-alkyl và $C_1$-$C_6$-alkoxy,

hoặc là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl,

hoặc là $C_2$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$-alkynyl,

hoặc là aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C(=O)OH, C(=O)$OR^a$, $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và $C_1$-$C_6$-alkoxy;

$R^a$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl,

trong đó alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl, $C_1$-$C_3$-alkoxy, heteroxycloalkyl, -C(=O)O-$C_1$-$C_6$-alkyl và S(=O)$_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl;

$R^b$ là $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl;

hoặc $R^a$ và $R^b$ cùng với nguyên tử nitơ tạo ra dị vòng 5 hoặc 6 cạnh mà dị vòng này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, và $C_1$-$C_6$-alkyl;

$R^c$ là hydroxy, halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl hoặc $C_1$-$C_3$-alkoxy;

$R^d$ là hydro, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl;

$R^2$ là hydro, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_6$-xycloalkyl;

$R^{13}$ là hydro hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl;

W là heteroaryl 5 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S và tùy ý có thể được thế một lần bằng $R^3$ và tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau $R^4$ hoặc

W là pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần bằng $R^3$ và tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau $R^4$;

$R^3$ là hydro, halogen, xyano, C(=O)$R^a$, $NH_2$, $NHR^a$, N($R^a$)$R^b$, N(H)C(=O)$R^a$ hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc

giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_6$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy,

trong đó, $C_1$-$C_6$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau;

hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $C_3$-$C_6$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl,

trong đó, $C_3$-$C_6$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl tùy ý có thể được một lần, hai lần hoặc ba lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó, aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được một lần, hai lần hoặc ba lần bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc

$R^3$ là $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy,

hoặc là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl hoặc $C_5$-$C_{11}$-spiroxycloalkyl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl và spiroxycloalkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm

bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_6$-alkyl và $C_1$-$C_4$-alkoxy;

hoặc là aryl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NO_2$, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_3$-alkoxy và $C_1$-$C_3$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_3$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau;

$R^4$ là halogen, hydroxy, xyano hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó $C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó $C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, $C_2$-$C_6$-alkenyl, $C_2$-$C_6$-alkynyl, $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl 3 đến 10 cạnh và aryl, trong đó aryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc R giống nhau hoặc khác nhau,

hoặc

$R^4$ là aryl hoặc heteroaryl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc R giống nhau hoặc khác nhau,

hoặc

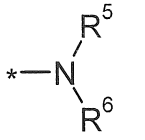
$R^4$ là $C(=O)R^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)OR^a$, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^a)C(=O)R^a$, $N(H)C(=O)NH_2$, $N(H)C(=O)NHR^a$, $N(H)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(=O)NH_2$, $N(R^a)C(=O)NHR^a$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)OR^a$, $N(R^a)C(=O)OR^a$, $NO_2$, $N(H)S(=O)R^a$, $N(R^a)S(=O)R^a$, $N(H)S(=O)_2R^a$, $N(R^a)S(=O)_2R^a$, $N=S(=O)(R^a)R^b$, $OC(=O)R^a$, $OC(=O)NH_2$, $OC(=O)NHR^a$, $OC(=O)N(R^a)R^b$, SH, $SR^a$, $S(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ hoặc $S(=O)(=N\text{-}R^a)R^b$;

R là halogen, xyano, $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_2$-$C_6$-alkenyl, $C_2$-$C_6$-alkynyl, $C_3$-$C_{10}$-

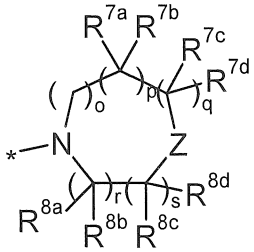
xycloalkyl, heteroxycloalkyl 3 đến 10 cạnh, aryl, heteroaryl, $C(=O)R^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)OR^a$, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^a)C(=O)R^a$, $N(H)C(=O)NH_2$, $N(H)C(=O)NHR^a$, $N(H)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(=O)NH_2$, $N(R^a)C(=O)NHR^a$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)OR^a$, $N(R^a)C(=O)OR^a$, $NO_2$, $N(H)S(=O)R^a$, $N(R^a)S(=O)R^a$, $N(H)S(=O)_2R^a$, $N(R^a)S(=O)_2R^a$, $N=S(=O)(R^a)R^b$, OH, $C_1$-$C_6$-alkoxy, $OC(=O)R^a$, $OC(=O)NH_2$, $OC(=O)NHR^a$, $OC(=O)N(R^a)R^b$, SH, $SR^a$, $S(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ hoặc $S(=O)(=NR^a)R^b$;

n là 0 hoặc 1;

Y là nhóm được chọn từ:



và



(II)

trong đó, kí hiệu * là điểm gắn kết của nhóm với phần còn lại của phân tử;

$R^5$ là hydro, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkyl;

$R^6$ là hydro hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, $C(=O)R^a$, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy,

hoặc là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

$C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen,

xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế bằng hydroxy,

hoặc là heteroxycloalkyl, trong đó:

heteroxycloalkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc là aryl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl, $C_1$-$C_3$-alkoxy, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$ và $S(=O)_2N(R^a)R^b$;

$R^{7a}$ là hydro, halogen, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{7b}$ là hydro, halogen hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc $R^{7a}$ và $R^{7b}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra $C_3$-$C_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl,

hoặc $R^{7a}$ và $R^{7b}$ cùng là nhóm oxo;

$R^{7c}$ là hydro, halogen, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano,

C(=O)OH, C(=O)OR$^a$, S(=O)$_2$-C$_1$-C$_6$-alkyl, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_4$-alkoxy, C$_3$-C$_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R$^{7d}$ là hydro, halogen hoặc C$_1$-C$_6$-alkyl, trong đó:

C$_1$-C$_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, C(=O)OR$^a$, S(=O)$_2$-C$_1$-C$_6$-alkyl, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_4$-alkoxy, C$_3$-C$_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc R$^{7c}$ và R$^{7d}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra C$_3$-C$_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và C$_1$-C$_6$-alkyl,

hoặc R$^{7c}$ và R$^{7d}$ cùng là nhóm oxo;

R$^{8a}$ là hydro, halogen, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_6$-alkyl hoặc C$_3$-C$_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

C$_1$-C$_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, C(=O)OR$^a$, S(=O)$_2$-C$_1$-C$_6$-alkyl, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_4$-alkoxy, C$_3$-C$_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R$^{8b}$ là hydro, halogen hoặc C$_1$-C$_6$-alkyl, trong đó:

C$_1$-C$_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, C(=O)OR$^a$, S(=O)$_2$-C$_1$-C$_6$-alkyl, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_4$-alkoxy, C$_3$-C$_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc R$^{8a}$ và R$^{8b}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra C$_3$-C$_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và C$_1$-C$_6$-alkyl,

R$^8$c là hydro, halogen, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_6$-alkyl hoặc C$_3$-C$_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

C$_1$-C$_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, C(=O)OR$^a$, S(=O)$_2$-C$_1$-C$_6$-alkyl, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_4$-alkoxy, C$_3$-C$_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{8d}$ là hydro, halogen hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc $R^{8c}$ và $R^{8d}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra $C_3$-$C_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl,

hoặc $R^{8c}$ và $R^{8d}$ cùng là nhóm oxo;

o là 0, 1 hoặc 2,

p là 0, 1 hoặc 2,

q là 0, 1 hoặc 2,

r là 0, 1 hoặc 2,

s là 0, 1 hoặc 2,

trong đó o, p, q, r và s không đồng thời là 0;

Z là nhóm được chọn từ C(=O), $CR^9R^{10}$, $NR^{11}$, O, S, S(=O) và $S(=O)_2$;

$R^9$ là hydro hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl,

$R^{10}$ là hydro, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^b)C(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, hydroxy, $N(R^a)R^b$ và $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy,

hoặc là $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano,

$C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc là aryloxy hoặc heteroaryloxy 5 hoặc 6 cạnh trong đó:

aryloxy và heteroaryloxy 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, mà tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_6$-alkyl và $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau hoặc nhóm oxo;

hoặc là $C_2$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$-alkynyl,

hoặc là aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_3$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy;

hoặc $R^9$ và $R^{10}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc dị vòng 4 đến 6 cạnh, trong đó:

gốc $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc dị vòng 4 đến 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm

bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C_1$-$C_6$-alkyl, $C(=O)R^a$ và nhóm oxo;

$R^{11}$ là hydro, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy, trong đó:

$C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy và halogen,

hoặc là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó alkyl và alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen và nhóm oxo,

hoặc là $C_2$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$-alkynyl,

hoặc là aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_3$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy;

và các chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, muối của chúng, solvat hoặc solvat của các muối của chúng.

**Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 thể hiện lượng TNF-α trong huyết tương, lượng này giảm theo cách phụ thuộc liều lượng bằng cách sử dụng hợp chất minh họa 64 so với nồng độ LPS cảm

ứng.

Fig.2 thể hiện việc điều trị viêm cảm ứng bởi IL-1β bằng hợp chất minh họa 64 dẫn đến lượng TNF-α bài tiết giảm.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Nếu, trong các ví dụ về hợp chất trung gian tổng hợp và ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả dưới đây, hợp chất được thể hiện ở dạng muối của bazơ hoặc axit tương ứng, thành phần tỷ lượng chính xác của muối thu được theo quy trình điều chế và/hoặc tinh chế tương ứng thường là chưa biết. Trừ khi được xác định một cách chi tiết hơn, các phần bổ sung vào tên và công thức cấu trúc, như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri" hoặc "x HCl", "x $CF_3COOH$", "x $Na^+$" không nên được hiểu về mặt tỷ lượng trong trường hợp các muối như vậy, mà chỉ là ký hiệu mô tả về các thành phần tạo muối bao gồm trong đó.

Điều này áp dụng một cách tương tự nếu các ví dụ về hợp chất trung gian tổng hợp hoặc ví dụ thực hiện hoặc các muối của chúng thu được bằng các quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả ở dạng solvat, ví dụ hydrat, có thành phần tỷ lượng chưa biết (nếu thuộc loại xác định).

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) và muối, solvat và solvat của muối của chúng, các hợp chất, được bao hàm bởi công thức (I), có các công thức được đề cập dưới đây và muối, solvat và solvat của muối của chúng và các hợp chất, được bao hàm bởi công thức (I), được đề cập dưới đây trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, và muối, solvat và solvat của muối của chúng, nếu các hợp chất, được bao hàm bởi công thức (I), được đề cập dưới đây chưa phải ở dạng muối, solvat và solvat của các muối này.

Muối được ưu tiên theo sáng chế là các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất của sáng chế. Sáng chế cũng bao gồm các muối mà bản thân chúng không thích hợp cho các ứng dụng dược phẩm nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để tách phân lập hoặc tinh chế hợp chất theo sáng chế.

Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng axit của axit vô cơ, axit carboxylic và axit sulphonic, ví dụ muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit metansulphonic, axit

etansulphonic, axit toluensulphonic, axit benzensulphonic, axit naphtalendi-sulphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tartric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất theo sáng chế còn bao gồm muối của bazơ thông thường, ví dụ và được ưu tiên là muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi và magie) và muối amoni dẫn xuất từ amoniac hoặc amin hữu cơ có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, ví dụ và ưu tiên là etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanol-amin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimetylaminoetanol, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, arginin, lysin, etylendiamin và N-metylpiperidin.

Solvat trong ngữ cảnh theo sáng chế được mô tả là các dạng của hợp chất theo sáng chế mà dạng này tạo ra phức hợp ở trạng thái rắn hoặc lỏng bằng cách kết hợp với các phân tử dung môi. Hydrat là dạng đặc biệt của solvat, trong đó sự kết hợp là kết hợp với nước.

Hợp chất theo sáng chế có thể, tùy thuộc vào cấu trúc của chúng, tồn tại dưới dạng đồng phân lập thể khác nhau, nghĩa là dưới dạng chất đồng phân cấu hình hoặc tùy ý dưới dạng chất đồng phân cấu dạng (chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang, bao gồm cả các chất đồng phân atrop). Do đó, sáng chế bao hàm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp tương ứng của chúng. Các cấu tử đồng nhất về mặt đồng phân lập thể có thể được tách ra khỏi các hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang theo cách đã biết; các quy trình sắc ký được ưu tiên sử dụng cho mục đích này, đặc biệt là phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography - HPLC) trên pha đối xứng và không đối xứng.

Khi hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện ở dạng hỗ biến, sáng chế cũng bao hàm tất cả các dạng hỗ biến này.

Sáng chế còn bao hàm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất theo sáng chế. Biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được hiểu là một hợp chất, trong đó ít nhất một nguyên tử trong hợp chất theo sáng chế được trao đổi bởi một nguyên tử khác có cùng số nguyên tử, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng

nguyên tử mà thông thường hoặc chủ yếu xuất hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế là các chất đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, như 2H (đơ-tê-ri), 3H (triti), 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 32P, 33P, 33S, 34S, 35S, 36S, 18F, 36Cl, 82Br, 123I, 124I, 129I và 131I. Các biến thể đồng vị cụ thể của hợp chất theo sáng chế, nhất là các biến thể, trong đó một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ đã được kết hợp trong đó, có thể có lợi, ví dụ, để kiểm tra cơ chế hoạt động hoặc để kiểm tra sự phân bố hoạt chất trong cơ thể; do khả năng điều chế và khả năng phát hiện tương đối dễ dàng, đặc biệt các hợp chất đánh dấu bằng các đồng vị 3H hoặc 14C là thích hợp cho mục đích này. Ngoài ra, sự kết hợp các chất đồng vị, ví dụ đơteri, có thể tạo ra những ích lợi điều trị đặc biệt do độ ổn định chuyển hóa của hợp chất cao hơn, ví dụ thời gian bán hủy trong cơ thể dài hơn hoặc liều lượng hoạt chất cần thiết giảm đi; do đó, những cải biến như vậy của hợp chất theo sáng chế trong một số trường hợp cũng có thể cấu thành một phương án ưu tiên theo sáng chế. Các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực, ví dụ bằng các phương pháp được mô tả dưới đây và bằng các phương thức được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, bằng cách sử dụng các những biến đổi đồng vị tương ứng của tác nhân phản ứng và/hoặc hợp chất khởi đầu tương ứng.

Sáng chế còn đề cập đến tất cả các dạng kết tinh và dạng đa hình có thể của hợp chất theo sáng chế, trong đó dạng đa hình có thể là dạng đa hình đơn hoặc hỗn hợp của nhiều dạng da hình trong mọi phạm vi nồng độ.

Thuật ngữ "tiền dược chất" ở đây để chỉ hợp chất mà bản thân chúng có thể có hoạt tính hoặc không có hoạt tính về mặt sinh học, nhưng được chuyển đổi (ví dụ, bằng cách chuyển hóa hoặc thủy phân) thành hợp chất theo sáng chế trong thời gian lưu trú trong cơ thể.

Trong ngữ cảnh theo sáng chế, trừ khi được xác định rõ theo cách khác, các phần tử thế có ý nghĩa như sau:

Alkyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể. Các ví dụ có thể được đề cập đến là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-metylpropyl, tert-butyl, n-pentyl, 1-

etylpropyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1-etylbutyl và 2-etylbutyl. Tốt hơn làmetyl, etyl, n-propyl, n-butyl và 1-metylpropyl và cả tert-butyl.

Alkenyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi và có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể. Các hợp chất này thông thường có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn có 2 đến 4 và tốt nhất có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon.

Trong trường hợp nhiều liên kết đôi, các liên kết này có thể là các liên kết đôi riêng biệt hoặc kết hợp, tốt hơn là các liên kết đôi riêng biệt.

Các ví dụ có thể được kể đến là:

vinyl, alyl, (*E*)-2-metylvinyl, (*Z*)-2-metylvinyl, homoalyl, (*E*)-but-2-enyl, (*Z*)-but-2-enyl, (*E*)-but-1-enyl, (*Z*)-but-1-enyl, pent-4-enyl, (*E*)-pent-3-enyl, (*Z*)-pent-3-enyl, (*E*)-pent-2-enyl, (*Z*)-pent-2-enyl, (*E*)-pent-1-enyl, (*Z*)-pent-1-enyl, hex-5-enyl, (*E*)-hex-4-enyl, (*Z*)-hex-4-enyl, (*E*)-hex-3-enyl, (*Z*)-hex-3-enyl, (*E*)-hex-2-enyl, (*Z*)-hex-2-enyl, (*E*)-hex-1-enyl, (*Z*)-hex-1-enyl, isopropenyl, 2-metylprop-2-enyl, 1-metylprop-2-enyl, 2-metylprop-1-enyl, (*E*)-1-metylprop-1-enyl, (*Z*)-1-metylprop-1-enyl, 3-metylbut-3-enyl, 2-metylbut-3-enyl, 1-metylbut-3-enyl, 3-metylbut-2-enyl, (*E*)-2-metylbut-2-enyl, (*Z*)-2-metylbut-2-enyl, (*E*)-1-metylbut-2-enyl, (*Z*)-1-metylbut-2-enyl, (*E*)-3-metylbut-1-enyl, (*Z*)-3-metylbut-1-enyl, (*E*)-2-metylbut-1-enyl, (*Z*)-2-metylbut-1-enyl, (*E*)-1-metylbut-1-enyl, (*Z*)-1-metylbut-1-enyl, 1,1-dimetylprop-2-enyl, 1-etylprop-1-enyl, 1-propylvinyl, 1-isopropylvinyl, 4-metylpent-4-enyl, 3-metylpent-4-enyl, 2-metylpent-4-enyl, 1-metylpent-4-enyl, 4-metylpent-3-enyl, (*E*)-3-metylpent-3-enyl, (*Z*)-3-metylpent-3-enyl, (*E*)-2-metylpent-3-enyl, (*Z*)-2-metylpent-3-enyl, (*E*)-1-metylpent-3-enyl, (*Z*)-1-metylpent-3-enyl, (*E*)-4-metylpent-2-enyl, (*Z*)-4-metylpent-2-enyl, (*E*)-3-metylpent-2-enyl,

(*Z*)-3-metylpent-2-enyl, (*E*)-2-metylpent-2-enyl, (*Z*)-2-metylpent-2-enyl, (*E*)-1-metylpent-2-enyl, (*Z*)-1-metylpent-2-enyl, (*E*)-4-metylpent-1-enyl, (*Z*)-4-metylpent-1-enyl, (*E*)-3-metylpent-1-enyl, (*Z*)-3-metylpent-1-enyl, (*E*)-2-metylpent-1-enyl, (*Z*)-2-metylpent-1-enyl, (*E*)-1-metylpent-1-enyl, (*Z*)-1-metylpent-1-enyl, 3-etylbut-3-enyl, 2-etylbut-3-enyl, 1-etylbut-3-enyl, (*E*)-3-etylbut-2-enyl, (*Z*)-3-etylbut-2-enyl, (*E*)-2-etylbut-2-enyl, (*Z*)-2-etylbut-2-enyl, (*E*)-1-etylbut-2-enyl, (*Z*)-1-etylbut-2-enyl, (*E*)-3-etylbut-1-enyl, (*Z*)-3-etylbut-1-enyl, 2-etylbut-1-enyl, (*E*)-1-etylbut-1-enyl, (*Z*)-1-etylbut-1-enyl, 2-propylprop-2-enyl, 1-propylprop-2-enyl, 2-isopropylprop-2-enyl, 1-isopropylprop-2-enyl, (*E*)-2-propylprop-1-enyl, (*Z*)-2-propylprop-1-enyl, (*E*)-1-propylprop-1-enyl, (*Z*)-1-propylprop-1-enyl, (*E*)-2-isopropylprop-1-enyl, (*Z*)-2-isopropylprop-1-enyl, (*E*)-1-isopropylprop-1-enyl, (*Z*)-1-isopropylprop-1-enyl, (*E*)-3,3-dimetylprop-1-enyl, (*Z*)-3,3-dimetylprop-1-enyl, 1-(1,1-dimetyletyl)ethenyl, buta-1,3-dienyl, penta-1,4-dienyl, hexa-1,5-dienyl, metylhexadienyl.

Đặc biệt ưu tiên là vinyl hoặc alyl.

Alkynyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba và có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể. Các hợp chất này thông thường có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn có 2 đến 4 và tốt nhất có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon.

Các ví dụ có thể được kể đến là:

etynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, pent-1-ynyl, pent-2-ynyl, pent-3-ynyl, pent-4-ynyl, hex-1-ynyl, hex-2-ynyl, hex-3-ynyl, hex-4-ynyl, hex-5-ynyl, 1-metylprop-2-ynyl, 2-metylbut-3-ynyl, 1-metylbut-3-ynyl, 1-metylbut-2-ynyl, 3-metylbut-1-ynyl, 1-etylprop-2-ynyl, 3-metylpent-4-ynyl, 2-metylpent-4-ynyl,

1-metylpent-4-ynyl, 2-metylpent-3-ynyl, 1-metylpent-3-ynyl, 4-metylpent-2-ynyl, 1-metylpent-2-ynyl, 4-metylpent-1-ynyl, 3-metylpent-1-ynyl, 2-etylbut-3-ynyl, 1-etylbut-3-ynyl, 1-etylbut-2-ynyl, 1-propylprop-2-ynyl, 1-isopropylprop-2-ynyl, 2,2-dimetylbut-3-ynyl, 1,1-dimetylbut-3-ynyl, 1,1-dimetylbut-2-ynyl hoặc 3,3-dimetylbut-1-ynyl.

Đặc biệt ưu tiên là etynyl, prop-1-ynyl hoặc prop-2-ynyl.

Xycloalkyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkyl no một vòng có số nguyên tử cacbon cụ thể trong mỗi trường hợp. Các ví dụ có thể được kể đến ở dạng ưu tiên là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Alkoxy trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể. Tốt hơn là có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ có thể được kể đến là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, 1-metylpropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentoxy, isopentoxy, 1-etylpropoxy, 1-metylbutoxy, 2-metylbutoxy, 3-metylbutoxy và n-hexoxy. Được ưu tiên là gốc calkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ có thể được kể đến ở dạng ưu tiên là metoxy, etoxy, n-propoxy, 1-metylpropoxy, n-butoxy và isobutoxy.

Xycloalkoxy trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkyl no một vòng, có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể và được gắn thông qua nguyên tử oxy. Các ví dụ có thể được kể đến ở dạng ưu tiên là: xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentoxy, xyclohexoxy và xycloheptoxy.

Aryl trong ngữ cảnh theo sáng chế là hệ vòng cacbon thơm có một đến ba vòng, hóa trị một thường có 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Các ví dụ có thể được kể đến là: phenyl, naphtyl và phenanthryl. Được ưu tiên là phenyl.

Heteroxyclyl hoặc heteroxyclus hoặc heteroxycloalkyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là dị vòng no hoặc không no một phần, có một hoặc nhiều vòng, tốt hơn có một hoặc hai vòng thường có 3 đến 10, tốt hơn có 3 đến 7 nguyên tử vòng và có tới 3, tốt hơn 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại và/hoặc các nhóm khác loại từ nhóm bao gồm N, O, S, SO và $SO_2$. Được ưu tiên là gốc heteroxyclyl no, một vòng, có 3 đến 7 cạnh có

tới hai nguyên tử khác loại từ nhóm bao gồm O, N và S. Các ví dụ có thể được kể đến là: azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxidothiomorpholinyl, dihydroindolyl và dihydroisoindolyl. Được ưu tiên là: azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl và morpholinyl.

Heteroaryl là hệ vòng thơm một vòng hoặc hai vòng, hóa trị một thông thường có 5 đến 10, tốt hơn 5 đến 6 nguyên tử vòng và tốt hơn có 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại có thể là nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Hóa trị liên kết có thể nằm ở nguyên tử cacbon thơm bất kỳ hoặc ở nguyên tử nitơ.

Các gốc heteroaryl có 5 nguyên tử vòng bao gồm, ví dụ, các vòng: thienyl, thiazolyl, furyl, pyrolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl và thiadiazolyl.

Các gốc heteroaryl có 6 nguyên tử vòng bao gồm, ví dụ, các vòng: pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và triazinyl.

Các gốc heteroaryl hai vòng theo sáng chế có 9 hoặc 10 nguyên tử vòng.

Các gốc heteroaryl có 9 nguyên tử vòng bao gồm, ví dụ, các vòng: phtalidyl, thiophtalidyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, azocinyl, indolizinyl, purinyl, indolinyl.

Các gốc heteroaryl có 10 nguyên tử vòng bao gồm, ví dụ, các vòng: isoquinolinyl, quinolinyl, quinolizinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, xinolinyl, phtalazinyl, 1,7- hoặc 1,8-naphtyridinyl, pteridinyl, cromanyl.

$C_5$-$C_{11}$-Spiroxycloalkyl hoặc heterospiroxycloalkyl với việc thay thế 1 đến 4 nguyên tử cacbon bằng nitơ, oxy và/hoặc lưu huỳnh, bao gồm cả hai dạng oxy hóa của nó, SO và $SO_2$, và các dẫn xuất của nó được cải biến thành sulphoximin, được hiểu có nghĩa là sự kết hợp của hai hệ vòng có chung một nguyên tử chung. Các ví dụ đó là spiro[2.2]pentan, spiro[2.3]hexan, azaspiro[2.3]hexan, spiro[3.3]heptan, azaspiro[3.3]heptan, oxazaspiro[3.3]heptan, thiaazaspiro[3.3]heptan, oxaspiro[3.3]heptan, oxazaspiro[5.3]nonan, oxazaspiro[4.3]octan, oxazaspiro[5.5]undecan, diazaspiro[3.3]heptan, thiazaspiro[3.3]heptan,

thiazaspiro[4.3]octan, azaspiro[5.5]decan, và các hệ spiro[3.4], spiro[4.4], spiro[5.5], spiro[6.6], spiro[2.4], spiro[2.5], spiro[2.6], spiro[3.5], spiro[3.6], spiro[4.5], spiro[4.6] và Spiro[5.6] tương đồng khác bao gồm cả các biến thể được cải biến bằng các nguyên tử khác loại theo định nghĩa.

Halogen trong ngữ cảnh theo sáng chế là flo, clo và brom. Được ưu tiên là flo và clo.

Hydroxy trong ngữ cảnh theo sáng chế là OH.

Nhóm oxo trong ngữ cảnh theo sáng chế là nguyên tử oxy được gắn với nguyên tử cacbon thông qua liên kết đôi.

Ký hiệu * tại một liên kết để chỉ điểm gắn kết trong phân tử.

Khi các gốc trong hợp chất theo sáng chế được thế, các gốc này có thể được thế một hoặc nhiều lần, trừ khi có quy định khác. Trong ngữ cảnh của sáng chế, trong trường hợp tất cả các gốc mà xuất hiện nhiều hơn một lần, thì định nghĩa của chúng là độc lập với nhau. Việc thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau là được ưu tiên.

Được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó,

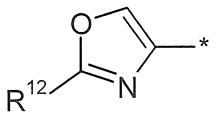
W là heteroaryl 5 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S và tùy ý có thể được thế một lần bằng $R^3$ và tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau $R^4$, trong đó nguyên tử khác loại trên vòng nằm tiếp giáp với nguyên tử cacbon của vòng mà đó là điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử

hoặc

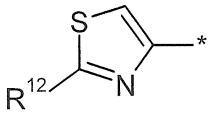
là pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần bằng $R^3$ và tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau $R^4$, trong đó nguyên tử khác loại trên vòng nằm tiếp giáp với nguyên tử cacbon của vòng mà đó là điểm gắn kết của nhóm với phần còn lại của phân tử.

Ngoài ra, sáng chế ưu tiên đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó,

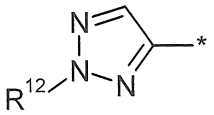
W là nhóm được chọn từ các công thức chung từ (III) đến (IX) sau:



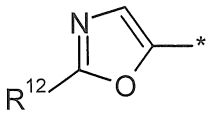
III



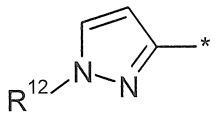
IV



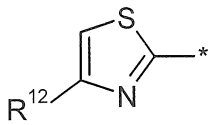
V



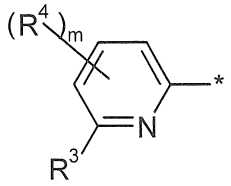
VI



VII



VIII



IX

trong đó,

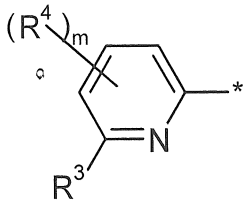
$R^{12}$ là hydro, halogen, $C_1$-$C_6$-alkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau, $C_3$-$C_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau, aryl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$ hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$ hoặc là $NHR^a$;

m là 0, 1, 2 hoặc 3 và

$R^3$ và $R^4$ có ý nghĩa như đã nêu ở trên và

kí hiệu * là điểm gắn kết của nhóm với phần còn lại của phân tử.

Ngoài ra, sáng chế ưu tiên đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) trong đó, W là nhóm có công thức chung (IX):



(IX)

trong đó, m = 0 hoặc 1 và

$R^3$ là gốc $C_1$-$C_6$-alkyl mà gốc này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng

halogen và/hoặc hydroxy, là halogen, xyano hoặc gốc $C_3$-$C_6$-xycloalkyl mà gốc này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng halogen và/hoặc hydroxy.

Tốt hơn $R^3$ là gốc $C_1$-$C_3$-alkyl mà gốc này không được thế hoặc được thế một lần hoặc nhiều lần bằng hydroxy và/hoặc halogen.

Đối với mục đích của sáng chế, gốc $C_1$-$C_3$-alkyl của $R^3$ đặc biệt được ưu tiên là metyl và etyl. Tốt hơn $R^3$ là gốc $C_1$-$C_6$-alkyl mà gốc này tùy ý được thế một lần bằng hydroxy và/hoặc được thế từ một đến ba lần bằng flo.

$R^3$ đặc biệt được ưu tiên là gốc $C_1$-$C_3$-alkyl mà gốc này tùy ý được thế một lần bằng hydroxy và/hoặc được thế từ một đến ba lần bằng flo.

Các gốc $C_1$-$C_3$-alkyl được thế của $R^3$ tốt hơn là triflo-$C_1$-$C_3$-alkyl, hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxypropan-2-yl và 2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl. Ở đây, đặc biệt ưu tiên là gốc triflometyl.

Cũng được ưu tiên đối với $R^3$ là gốc xyclopropyl.

Theo cách minh họa, các gốc sau có thể được kể ra đối với W:

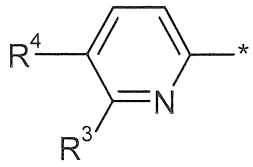
1-etyl-1H-pyrazol-3-yl, 2,4'-bipyridin-6-yl, 2-(4-flophenyl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-(4-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-(azetidin-3-ylamino)-1,3-thiazol-4-yl, 2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-bromo-1,3-thiazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl, 2-metyl-1,3-oxazol-4-yl, 2-metyl-1,3-oxazol-5-yl, 2-phenyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl, 2-{[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl]amino}-1,3-thiazol-4-yl, 4'-metyl-2,3'-bipyridin-6-yl, 4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl, 5'-metyl-2,3'-bipyridin-6-yl, 5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl, 5-flopyridin-2-yl, 6'-axetamido-2,3'-bipyridin-6-yl, 6'-amino-2,3'-bipyridin-6-yl, 6'-metoxy-2,3'-bipyridin-6-yl, 6'-metyl-2,3'-bipyridin-6-yl, 6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl, 6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-2-yl, 6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl, 6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-2-yl, 6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl, 6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(azetidin-3-ylamino)pyridin-2-yl, 6-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl, 6-(dimetylamino)pyridin-2-yl, 6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(triflometyl)pyridin-2-yl, 6-[1-

hydroxyetyl]pyridin-2-yl, 6-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]pyridin-2-yl, 6-[3-(metylsulphonyl)phenyl]pyridin-2-yl, 6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl, 6-axetamidopyridin-2-yl, 6-aminopyridin-2-yl, 6-bromopyridin-2-yl, 6-clopyridin-2-yl, 6-xyclopropylpyridin-2-yl, 6-etoxypyridin-2-yl, 6-etylpyridin-2-yl, 6-flopyridin-2-yl, 6-metoxypyridin-2-yl, 6-metylpyridin-2-yl, 6-{[(2S)-azetidin-2-ylmetyl]amino}pyridin-2-yl và 6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl.

Tốt hơn đối với W là các gốc sau:

2-(4-flophenyl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-(4-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-(azetidin-3-ylamino)-1,3-thiazol-4-yl, 2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl, 5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-2-yl, 6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl, 6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(azetidin-3-ylamino)pyridin-2-yl, 6-(dimetylamino)pyridin-2-yl, 6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(triflometyl)pyridin-2-yl, 6-[1-hydroxyetyl]pyridin-2-yl, 6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl, 6-xyclopropylpyridin-2-yl, 6-metylpyridin-2-yl và 6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl.

Nếu W là nhóm có công thức chung (IX) và m = 1, thì $R^4$ tốt hơn nằm ở vị trí ortho với $R^3$:




(X)

Nếu W là nhóm có công thức chung (X), thì $R^4$ tốt hơn là hydro, $C_1$-$C_3$-alkyl, flo, clo, brom, xyano hoặc triflometyl.

W đặc biệt được ưu tiên là nhóm có công thức chung (X) trong đó, $R^4$ là hydro.

Đặc biệt được ưu tiên đối với W là các gốc sau:

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-2-yl, 6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl, 6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl, 6-(azetidin-3-ylamino)pyridin-2-yl, 6-(dimetylamino)pyridin-2-yl, 6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-

yl, 6-(triflometyl)pyridin-2-yl, 6-[1-hydroxyetyl]pyridin-2-yl, 6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl, 6-xyclopropylpyridin-2-yl, 6-metylpyridin-2-yl và 6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl.

Ngoài ra, sáng chế còn ưu tiên đề cập đến hợp chất, trong đó $R^1$ là hydro, halogen, hydroxy, xyano, $C_1$-$C_6$-alkoxy, $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, aryloxy hoặc heteroaryloxy.

Theo một phương án ưu tiên, $C_1$-$C_6$-alkoxy theo định nghĩa về $R^1$ là metoxy, etoxy, isopropoxy hoặc là isobutoxy. $C_1$-$C_6$-Alkoxy có thể được thế một lần hoặc nhiều lần, tốt hơn bằng một hoặc nhiều halogen hoặc theo cách khác, bằng cách thế $C_3$-$C_8$-xycloalkyl một lần hoặc nhiều lần bằng các halogen giống nhau hoặc khác nhau.

Nếu $R^1$ là $C_1$-$C_6$-alkoxy được mono hoặc polyhalogen hóa, tốt hơn là flo. Ở đây, triflometoxy, diflometoxy và 2,2,2-trifloetoxy có thể được kể ra làm ví dụ. Triflometoxy và 2,2,2-trifloetoxy là đặc biệt được ưu tiên.

Nếu $R^1$ là gốc $C_1$-$C_6$-alkoxy mà gốc này được thế một lần hoặc nhiều lần bằng $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, tốt hơn là $C_3$-$C_5$-xycloalkyl, tốt nhất là gốc xyclopropyl. Xyclopropylmetoxy có thể được kể ra làm ví dụ.

Nếu $R^1$ là gốc $C_1$-$C_6$-alkoxy được thế bằng nhóm aryl, được ưu tiên là các nhóm aryl có 6 nguyên tử cacbon, ví dụ benzyloxy.

Nếu $R^1$ là gốc $C_1$-$C_6$-alkoxy được thế bằng nhóm heteroaryl, được ưu tiên là các gốc heteroaryl có 6 cạnh. Ở đây, gốc pyrimidylmetoxy có thể được kể ra làm ví dụ đối với $R^1$.

Các phương án ưu tiên khác đối với $R^1$ theo nghĩa của $C_1$-$C_6$-alkyl là metyl hoặc etyl.

Nếu $R^1$ là halogen, được ưu tiên là brom, flo hoặc clo. Đặc biệt ưu tiên là clo.

Ngoài ra, $R^1$ có thể là gốc $C_1$-$C_5$-alkyl được thế hydroxy. Ở đây, được ưu tiên là 2-hydroxypropan-2-yl hoặc 3-hydroxypentan-3-yl. Được ưu tiên là gốc 2-hydroxypropan-2-yl.

Nếu $R^1$ là halogen, được ưu tiên là flo, clo và brom. Đặc biệt ưu tiên là clo.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) trong đó, W là nhóm

có công thức chung (IX) hoặc (X) và $R^2$ là hydro.

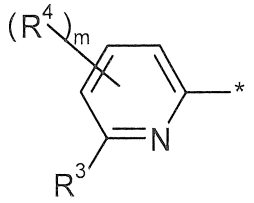
Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) trong đó, W là nhóm có công thức chung (IX) hoặc (X) và $R^0$ là hydro hoặc metyl.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) trong đó, W là nhóm có công thức chung (IX) hoặc (X) và $R^{13}$ là hydro hoặc metyl.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) trong đó, W là nhóm có công thức chung (IX) hoặc (X) và n là 0 hoặc 1.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) trong đó, W là nhóm có công thức chung (IX) hoặc (X) và $R^1$ là hydro, xyano, isopropoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, isobutoxy, xyclopropylmetoxy, pyridin-2-ylmetoxy, benzyloxy, brom, clo, etoxy, flo, hydroxy, metoxy hoặc 2-hydroxypropan-2-yl.

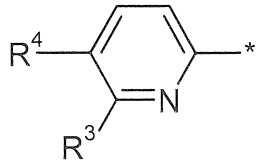
Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) trong đó, W là nhóm có công thức chung (IX):




(IX)

trong đó, m là 0 hoặc 1, $R^3$ là gốc $C_1$-$C_6$-alkyl mà gốc này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng halogen và/hoặc hydroxy, là halogen, xyano hoặc gốc $C_3$-$C_6$-xycloalkyl mà gốc này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng halogen và/hoặc hydroxy và $R^4$ là gốc $C_1$-$C_3$-alkyl, flo, clo, brom, xyano hoặc triflometyl.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) trong đó, W là nhóm có công thức chung (X):




(X)

trong đó $R^4$ là hydro, $C_1$-$C_3$-alkyl, flo, clo, brom, xyano hoặc triflometyl và $R^3$ là gốc $C_1$-$C_6$-alkyl mà gốc này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng halogen và/hoặc hydroxy, là halogen, xyano hoặc gốc $C_3$-$C_6$-xycloalkyl mà gốc này tùy ý được thế một

lần hoặc nhiều lần bằng halogen và/hoặc hydroxy.

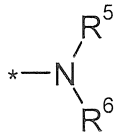
Đặc biệt ưu tiên là hợp chất trong đó, W là nhóm có công thức chung (X) trong đó $R^4$ là hydro và $R^3$ là gốc $C_1$-$C_3$-alkyl mà gốc này không được thế hoặc được thế một lần hoặc nhiều lần bằng hydroxy và/hoặc halogen.

Đặc biệt rất được ưu tiên ở đây là hợp chất trong đó, W là nhóm có công thức chung (X) trong đó $R^4$ là hydro và $R^3$ là gốc $C_1$-$C_3$-alkyl mà gốc này tùy ý được thế một lần bằng hydroxy và/hoặc được thế từ một đến ba lần bằng flo.

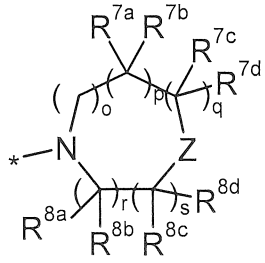
Ở đây, được ưu tiên đặc biệt là hợp chất, trong đó $R^4$ là hydro và $R^3$ là metyl, etyl, triflo-$C_1$-$C_3$-alkyl, hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxypropan-2-yl hoặc 2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl.

Tốt nhất $R^4$ là hydro và $R^3$ là gốc triflometyl hoặc xyclopropyl.

Y là gốc:



hoặc là nhóm



(II).

Nếu Y là $NR^5R^6$ như được mô tả ở trên, $R^5$ tốt hơn là $C_1$-$C_6$-alkyl, tốt nhất là metyl hoặc etyl.

$R^6$ tương tự là $C_1$-$C_6$-alkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần, tốt hơn bằng $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl.

Đặc biệt được ưu tiên đối với $R^6$ là metyl hoặc etyl mà nhóm này tùy ý được thế bằng $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl. Ở đây, đặc biệt ưu tiên là xyclopropyl.

Để lấy làm ví dụ, có thể kể đến xyclopropylmetyl.

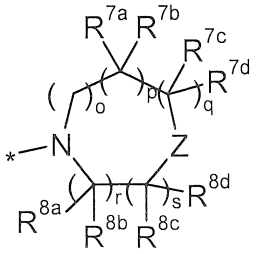
Các phương án ưu tiên khác về $R^6$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl,

heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh hoặc aryl.

Đặc biệt được ưu tiên ở đây là pyridazinyl, phenyl, oxazolyl, piperidinyl và xyclohexyl.

Nếu Y là $NR^5R^6$, thì các gốc sau có thể được kể ra làm ví dụ đối với Y: (3-sulphamoylphenyl)amino, [(3R)-piperidin-3-ylamino]etyl, 1,2-oxazol-4-ylamino, [3-(dimetylsulphamoyl)phenyl]amino, [trans-4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl]amino, pyridazin-4-ylamino, (xyclopropylmetyl)(metyl)amino.

Nếu Y là nhóm có công thức chung (II):



(II)

trong đó

o = 0, 1 hoặc 2;

p = 0, 1, 2 hoặc 3;

q = 0 hoặc 1,

trong đó, tổng của o, p và q = 1, 2 hoặc 3; và

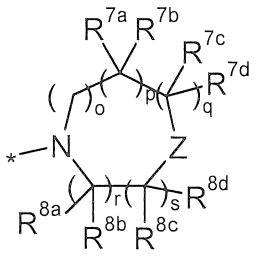
r = 0 hoặc 1;

s = 0 hoặc 1; và

Z là $CR^9R^{10}$, $NR^{11}$, O, S hoặc $S(=O)_2$,

thì 0 hoặc 1 hoặc 2 được ưu tiên đối với p.

Ở đây, đặc biệt ưu tiên là hợp chất, trong đó Y là nhóm có công thức chung (II):



(II)

trong đó,

o = 0,

p = 0 hoặc 1,

q, r và S = 1 và

Z là $CR^9R^{10}$, $NR^{11}$, O, S hoặc $S(=O)_2$.

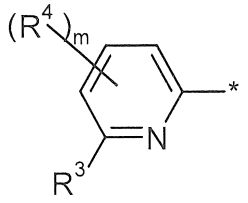
Nếu Y là nhóm có công thức (II) nêu trên, thì các nhóm sau có thể được kể ra làm ví dụ:

4-benzoylpiperazin-1-yl, 4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl, 4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl, 4-(metoxyaxetyl)piperazin-1-yl, 4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl, 4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, 4-(etoxycacbonyl)piperazin-1-yl, 3-(dimetylamino)azetidin-1-yl, 3-(piperidin-1-yl)azetidin-1-yl, 2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-1-yl, 4-hydroxy-1,4'-bipiperidin-1'-yl, 4-(dimetylamino)piperidin-1-yl, 4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl, 4-etyl-3-oxopiperazin-1-yl, 4-(4-flobenzoyl)piperazin-1-yl, 4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl, 4-xyclopentyl-3-oxopiperazin-1-yl, 3-oxo-4-phenylpiperazin-1-yl, 4-(2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl, 4-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)piperazin-1-yl, 4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl, 4-(pyridin-3-ylcacbonyl)piperazin-1-yl, 4-isonicotinoylpiperazin-1-yl, 4-(morpholin-4-ylcacbonyl)piperazin-1-yl, 4-[2-(metylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, 4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl, 4-(1-hydroxyetyl)piperidin-1-yl, 2-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl, 6-axetyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl, 3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)etyl, 6-metyl-2,6-diazaspiro[3.5]non-2-yl, 7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl, 1,4'-bipiperidin-1'-yl, 2-[2-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl, 3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl, 4-carbamoylpiperidin-1-yl, 3-(dimetylamino)piperidin-1-yl, 3-(morpholin-4-

ylmetyl)piperidin-1-yl, 4-[(xyclopropylcacbonyl)amino]piperidin-1-yl, 4-[(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin-1-yl, 4-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)piperidin-1-yl, 4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl, 4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]piperidin-1-yl, 4-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin-1-yl, 3-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-1-yl, 4-(metylsulphonyl)piperidin-1-yl, 4-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]piperazin-1-yl, 4-(phenylsulphonyl)piperidin-1-yl, 4-[isonicotinoyl(metyl)amino]piperidin-1-yl, 4-[2-(isopropylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, 4-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)piperazin-1-yl, 4-[(metoxyaxetyl)(metyl)amino]piperidin-1-yl, 4-(xyclohexylcacbonyl)piperazin-1-yl, 4-[2-(xyclopropylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, 2-hydroxyetyl)piperidin-1-yl, 4-(1H-pyrol-1-yl)piperidin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl, 4-carbamoylpiperazin-1-yl, 4-(2-oxopyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl, 4-(2-amino-2-oxoetyl)piperazin-1-yl, 1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl, 4-isopropylpiperazin-1-yl, 4-(2-thienylcacbonyl)piperazin-1-yl, 2-xyclopropyl-2-oxoetyl)piperazin-1-yl, 4-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]piperazin-1-yl, 4-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)cacbonyl]piperazin-1-yl, 4-(dietylcarbamoyl)piperazin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, 4-(2-furylmetyl)piperazin-1-yl, 4-(3-thienylmetyl)piperazin-1-yl, 4'-metyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl, 6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl, 4-xyclopentylpiperazin-1-yl, 4-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]piperazin-1-yl, 4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl, 4-(dimetylsulphamoyl)piperazin-1-yl, 4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl, 4-(metylsulphonyl)piperazin-1-yl, {4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]piperazin-1-yl, 4-(dietylsulphamoyl)piperazin-1-yl, 4-(pyridin-3-yl)piperazin-1-yl, 4-(piperidin-1-ylsulphonyl)piperazin-1-yl, 4-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)sulphonyl, 4-etylpiperazin-1-yl, 4-metyl-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]piperidin-1-yl, 4-(xyclobutylcacbonyl)piperazin-1-yl, 4-(xyclopentylcacbonyl)piperazin-1-yl, 4-[3-(metylsulphonyl)benzoyl]piperazin-1-yl và 4-[2-metoxy-5-(metylsulphonyl)benzoyl]piperazin-1-yl.

Y đặc biệt được ưu tiên là 4-metylpiperazin-1-yl, 4-etylpiperazin-1-yl hoặc morpholin-4-yl.

Sáng chế ưu tiên đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) trong đó W là nhóm có công thức chung (IX):



(IX)

trong đó,

m là 0 và $R^2$, $R^0$ và $R^{13}$ tất cả đều là hydro và $R^3$ là triflometyl, etyl, metyl, xyclopropyl, 2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl hoặc 1-hydroxyetyl; Y là 4-metylpiperazin-1-yl, 4-etylpiperazin-1-yl hoặc morpholin-4-yl, n là 0 và $R^1$ là xyclopropylmetoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, clo, etoxy hoặc metoxy.

Ở đây, $R^1$ đặc biệt tốt hơn là xyclopropylmetoxy, metoxy hoặc etoxy.

Ở đây, đặc biệt ưu tiên là các hợp chất, trong đó $R^3$ là gốc triflometyl hoặc gốc xyclopropyl.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất sau:

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metyl-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-etyl-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

5-flo-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(metoxyaxetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-

indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-xyclopropylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

tert-butyl 3-{[4-({2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}azetidin-1-carboxylat

N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxamit

tert-butyl 3-{[4-({6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}azetidin-1-carboxylat

2-(azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{6-xyano-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6'-metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

5'-metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

4'-metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

6'-metoxy-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

6'-axetamido-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6'-nitro-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

6'-amino-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-

metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-isobutoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-isobutoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-isobutoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-isobutoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyclopropylmetoxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyclopropylmetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-clo-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

etyl 4-{[6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxylat

N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-

(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[3-(dimetylamino)azetidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[3-(piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-etoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-etoxy-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-etoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-etoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-etoxy-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-etoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-metyl-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[3-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-(azetidin-3-ylamino)-N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-[3-(triflometyl)-

1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxamit

6-etyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-etyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-clopyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-metyl-1,3-oxazol-5-carboxamit

6-amino-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-metyl-1,3-oxazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metoxypyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-phenyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1-etyl-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,4'-bipyridin-

6-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-etoxypyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-etylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(4-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(4-flophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-flopyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-bromopyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(4-flobenzoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(metoxyaxetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-xyclopentyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-oxo-2-(3-oxo-4-phenylpiperazin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-oxo-2-(pyridazin-4-ylamino)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-3-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-isonicotinoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-

(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(morpholin-4-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(metylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(1-hydroxyetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(6-axetyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-oxo-2-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.5]non-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[2-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-carbamoylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[3-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[3-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(xyclopropylcacbonyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[3-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{[3-(dimetylsulphamoyl)phenyl]amino}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(1,2-oxazol-4-ylamino)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-

(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(metylsulphonyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-oxo-2-{4-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]piperazin-1-yl}etyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(phenylsulphonyl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[(3-sulphamoylphenyl)amino]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[isonicotinoyl(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(isopropylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(metoxyaxetyl)(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

etyl 4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxylat

N-(2-{2-[4-(xyclohexylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(xyclopropylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[2-(2-hydroxyetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(1H-pyrol-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(2-oxopyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-amino-2-oxoetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(2-thienylcacbonyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-xyclopropyl-2-oxoetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)cacbonyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-

2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N,N-dietyl-4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxamit

N-{2-[2-oxo-2-(thiomorpholin-4-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-furylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(3-thienylmetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4'-metyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-xyclopentylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(dimetylsulphamoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(metylsulphonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

axit formic N-[2-(2-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (1:1)

N-(2-{2-[4-(dietylsulphamoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-3-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(piperidin-1-ylsulphonyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)sulphonyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-etoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-

yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-xyclopropyl-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(1-hydroxyetyl)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-[(azetidin-2-ylmetyl)amino]-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-2-carboxamit

6-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-metyl-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[(3R)-piperidin-3-ylamino]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-isopropoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-isopropoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclobutylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopentylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[3-(metylsulphonyl)benzoyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-metoxy-5-(metylsulphonyl)benzoyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-bromo-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

2-(4-metoxyphenyl)-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

2-(4-flophenyl)-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}-

6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

2-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{6-hydroxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[6-(benzyloxy)-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl]-6-metylpyridin-2-carboxamit

6-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

2-(azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit

6-axetamido-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(dimetylamino)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(dimetylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-axetamido-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(dimetylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-[3-(metylsulphonyl)phenyl]pyridin-2-carboxamit

N-{2-[1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[6-clo-2-(2-{[trans-4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl]amino}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-(2-hydroxypropan-2-yl)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-(diflometyl)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(tetrahydro-

2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-etyl-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-isobutyl-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

metyl 2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-carboxylat

metyl 5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-6-carboxylat

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(xyclopropylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(butylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(propylamino)pyridin-2-carboxamit

6-(isobutylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

R-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit

S-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit

6-(1-hydroxyetyl)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(xyclopropylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(propylamino)pyridin-2-carboxamit

6-(isobutylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(1-hydroxyetyl)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-4-metyl-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-(xyclopropylamino)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(butylamino)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-

indazol-5-yl)-6-[(2-metoxyetyl)amino]pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(propylamino)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(isobutylamino)pyridin-2-carboxamit

5-flo-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-hydroxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(3-xyanopropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-(2,2,2-trifloetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyclohexylmetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(2,2-dimetylpropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyclopentyloxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyanometoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

Axit ({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)axetic

N-{6-(xyclobutylmetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-[2-(pyrolidin-1-yl)etoxy]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(3-hydroxypropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(2-hydroxypropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(2-hydroxyetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(2-metoxyetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

etyl ({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)axetat

metyl 4-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)butanoat

etyl 2-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)propanoat

etyl 3-metyl-2-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)butanoat

axit 2-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-

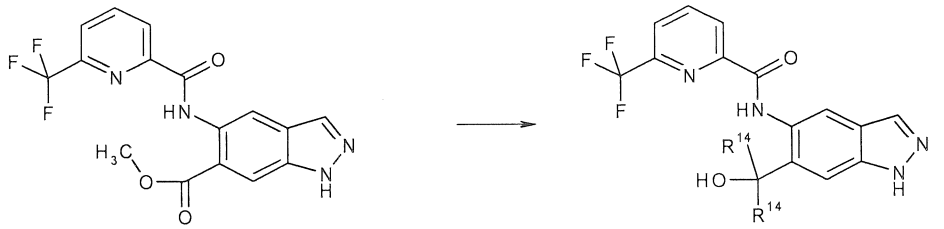
yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)propanoic

N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(diflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(diflometyl)pyridin-2-carboxamit.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất trung gian có công thức chung (III) từ hợp chất có công thức (II):



(II) (III)

trong đó $R^{14}$ là metyl hoặc etyl.

Việc chuyển đổi hợp chất trung gian có công thức (II) thành các hợp chất trung gian có công thức (III) được thực hiện bằng phản ứng Grignard. Phản ứng Grignard tốt hơn được thực hiện sử dụng alkylmagie bromua. Về điểm này, tốt hơn là sử dụng metylmagie bromua hoặc etylmagie bromua.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian có công thức chung (II).

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các hợp chất trung gian có công thức chung (III) trong đó $R^{14}$ là metyl hoặc etyl.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoạt động dưới dạng chất ức chế IRAK4 kinaza và có phổ hoạt tính dược lý hữu dụng không thể đoán trước được.

Do đó, ngoài nội dung nêu trên, phần mô tả còn đề xuất hợp chất theo sáng chế dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở người và động vật.

Hợp chất theo sáng chế thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn

và tình trạng liên quan đến bệnh khác nhau, đặc biệt là các rối loạn được trung gian bởi TLR (ngoại trừ TLR3) và/hoặc họ thụ thể IL-1 và/hoặc các rối loạn mà bệnh lý học của chúng được trung gian trực tiếp bởi IRAK4. Các rối loạn liên quan đến IRAK4 có thể được kể ra ở trên đó là bệnh đa xơ cứng, xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, bệnh Alzheimer, bệnh viêm cơ tim do virut, bệnh gút, bệnh vảy nến và bệnh viêm khớp.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn được trung gian bởi MyD88 và TLR (ngoại trừ TLR3). Các rối loạn này bao gồm bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, hội chứng chuyển hóa, bệnh tiểu đường, bệnh viêm xương khớp, hội chứng Sjögren, nhiễm trùng huyết, các rối loạn ở da như bệnh vảy nến, bệnh viêm da cơ địa và trứng cá, các rối loạn về phổi như bệnh xơ hóa phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), tổn thương phổi cấp (ALI), bệnh phổi mô kẽ (ILD), bệnh sacoit và tăng áp phổi.

Do cơ chế hoạt động của hợp chất theo sáng chế, chúng thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn được trung gian bởi TLR như bệnh Behçet, bệnh gút, bệnh lạc nội mạc tử cung, đào thải mảnh ghép, bệnh lupus ban đỏ, bệnh Still khởi phát ở người lớn và các rối loạn viêm ruột mãn tính như bệnh viêm loét đại tràng và bệnh Crohn.

Ngoài các rối loạn đã liệt kê, hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn sau: các rối loạn về mắt như viêm giác mạc, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm kết giác mạc khô, thoái hóa điểm vàng và viêm màng mạch nho; các rối loạn tim mạch như bệnh xơ cứng động mạch, tổn thương tái tưới máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, cao huyết áp và các rối loạn về thần kinh như bệnh Alzheimer, đột quị và bệnh Parkinson.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng ngứa và chứng đau. Do cơ chế hoạt động của hợp chất theo sáng chế, chúng thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn ung thư như bệnh u lymphô, bệnh bạch cầu lymphô mãn tính, u hắc sắc tố và ung thư tế bào gan và các khối u phụ thuộc ras.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn được trung gian thông qua họ thụ thể IL-1. Các rối loạn này bao gồm hội chứng định kì liên quan đến cryopyrin (CAPS - cryopyrin-associated periodic syndromes) bao gồm cả hội chứng tự viêm do lạnh mang tính gia đình (FCAS - familial cold autoinflammatory syndrome), hội chứng MWS (Muckle-Wells syndrome), bệnh viêm đa hệ thống khởi phát ở trẻ sơ sinh (NOMID - neonatal-onset multisystem inflammatory disease) và hội chứng thần kinh, da và khớp mãn tính ở trẻ em (CONCA - chronic infantile, neurological, cutaneous, and articular), sốt địa trung hải mang tính gia đình (FMF - familial mediterranean fever), hội chứng tăng IgD (HIDS - hyper-IgD syndrome), hội chứng định kỳ liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u 1 (TRAPS - tumour necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrome), viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh Still khởi phát ở người lớn, bệnh Adamantiades-Behçet, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm kết giác mạc khô và hội chứng Sjögren, bệnh đa xơ cứng, bệnh lupus ban đỏ, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh tiểu đường typ 2 và di chứng của nhồi máu cơ tim. Các rối loạn về phổi như bệnh hen, COPD, bệnh viêm phổi kẽ vô căn và ARDS, bệnh lạc nội mạc tử cung, các rối loạn ruột viêm mãn tính như bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng có liên quan đến sự rối loạn điều hòa của họ thụ thể IL-1 và thích hợp cho việc sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa của hợp chất theo sáng chế.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thần kinh được trung gian bởi họ thụ thể IL-1, như đột quị, bệnh Alzheimer, đột quị, chấn thương sọ não, các rối loạn đau như đau do ung thư, đau sau phẫu thuật, đau do viêm và đau mãn tính và các rối loạn về da như bệnh vảy nến, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da dị ứng tiếp xúc.

Việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn viêm da, rối loạn tim mạch, rối loạn về phổi, rối loạn về mắt, rối loạn tự miễn và các rối loạn khối u bằng chất ức chế IRAK4 theo sáng chế là đặc biệt được ưu tiên.

Ngoài ra, phần mô tả còn đề xuất hợp chất theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ được dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn đề cập ở trên, sử dụng một lượng hiệu quả của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm việc ức chế, làm chậm, kìm hãm, làm thuyên giảm, làm suy giảm, hạn chế, làm giảm, kiềm chế, đẩy lùi hoặc chữa lành bệnh, tình trạng bệnh, rối loạn, tổn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển, tiến trình hoặc sự tiến triển của các tình trạng như vậy và/hoặc các triệu chứng của các tình trạng này. Ở đây, thuật ngữ "trị liệu" được hiểu là đồng nghĩa với thuật ngữ "điều trị".

Thuật ngữ "phòng ngừa", "dự phòng" hoặc "ngăn ngừa" được sử dụng đồng nghĩa trong bối cảnh theo sáng chế và dùng để chỉ sự tránh khỏi hoặc giảm thiểu nguy cơ bị mắc phải, trải qua, chịu hoặc bị bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc triệu chứng của các tình trạng này.

Điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe có thể là một phần hoặc đầy đủ.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng biệt hoặc nếu cần thiết, được kết hợp với các hoạt chất khác. Do đó, sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác, nhất là trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn nêu trên. Ví dụ ưu tiên về hoạt chất thích hợp trong các hỗn hợp bao gồm:

nói chung, có thể kể đến các hoạt chất như hoạt chất kháng khuẩn (ví dụ, penicillin, vancomycin, ciprofloxacin), kháng virut (ví dụ, aciclovir, oseltamivir) và kháng nấm (ví dụ, naftifin, nystatin) và các gama globulin, hợp chất điều biến miễn dịch và ức chế miễn dịch như xyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate mofetil, interferon, corticosteroit (ví dụ, prednisone, prednisolone, metylprednisolone, hydrocortisone, betamethasone), xyclophosphamide, azathioprine và Sulfasalazine; paracetamol, chất chống viêm không nhân steroit (NSAIDS) (aspirin, ibuprofen, naproxen, etodolac, celecoxib, colchicine).

Để điều trị khối u, có thể kể đến liệu pháp miễn dịch trị liệu, chất chống tăng sinh như, để làm ví dụ nhưng không theo cách giới hạn, trastuzumab, rituximab, tositumomab, chất ức chế aromataza (ví dụ, letrozole, anastrozole), chất kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen), chất ức chế topoisomeraza I (ví dụ, irinotecan, topotecan),

chất ức chế topoisomeraza II (ví dụ, daunorubicin, idarubicin, mitoxantrone), chất tác động lên vi ống (ví dụ, vinblastine, vincristine), chất ức chế telomeraza (ví dụ, imetelstat), chất alkyl hóa và chất ức chế histon deaxetylaza (ví dụ, vorinostat, romidepsin, panobinostat); chất điều biến quá trình biệt hóa tế bào như chất ức chế MMP (chất bắt chước peptit, chất bắt chước không phải peptit và các tetracyclin ví dụ như marimastat, BAY 12-9566, BMS-275291, clodronate, prinomastat, doxycycline), chất ức chế mTOR (ví dụ, sirolimus, everolimus, temsirolimus, zotarolimus), chất chống chuyển hóa (ví dụ, methotrexate, 5-flouracil, cladribine, fludarabine), các hợp chất platin (ví dụ, carboplatin, cisplatin, cisplatinum); hợp chất chống tạo mạch (ví dụ, bevacizumab), hợp chất kháng androgen (ví dụ, flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone axetat), chất ức chế proteasome (ví dụ, bortezomib, carfilzomib, oprozomib, ONYX0914), chất chủ vận và chất đối kháng gonadoliberin (ví dụ, goserelin, triptorelin, degarelix), chất ức chế methionine aminopeptidaza (ví dụ, các dẫn xuất bengamide, TNP-470, PPI-2458), chất ức chế heparanaza (ví dụ, SST0001, PI-88); chất ức chế protein ras được biến đổi về mặt di truyền (ví dụ, chất ức chế farnesyl transferaza như lonafarnib, tipifarnib), chất ức chế HSP90 (ví dụ: các dẫn xuất geldamycin như 17-alylaminogeldanamycin, 17–demetoxygeldanamycin (17AAG), 17-DMAG, retaspimycin hydroclorua, IPI-493, AUY922, BIIB028, STA-9090, KW-2478), chất ức chế protein vận động kinesin (ví dụ, SB715992, SB743921, pentamidine/chlorpromazine), chất ức chế kinaza protein hoạt hóa bởi tác nhân phân bào (MEK - mitogen-activated protein kinase kinase) (ví dụ, trametinib, BAY 86-9766, AZD6244,), chất ức chế kinaza (ví dụ: sorafenib, regorafenib, lapatinib, sutent, dasatinib, cetuximab BMS-908662, GSK2118436, AMG 706), chất ức chế tín hiệu hedgehog (ví dụ, xyclopamine, vismodegib), chất ức chế BTK (Bruton's tyrosine kinase) (ví dụ, ibrutinib), chất ức chế JAK/pan-JAK (janus kinaza) (ví dụ, SB-1578, baricitinib, tofacitinib, pacritinib, momelotinib, ruxolitinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348), chất ức chế PI3K (ví dụ, BAY 1082439, BAY 80-6946, ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, buparlisib, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, idelalisib), chất ức chế SYK (spleen tyrosine kinaza) (ví dụ, fostamatinib, Excellair, PRT-062607), bisphosphonates (ví dụ, etridonate, clodronate, tiludronate, pamidronate, axit alendronic, ibandronate, risedronate, zoledronate), rituximab, xyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, chlorambucil, fludarabine,

dexamethasone, cladribine, prednisone.

Cũng thích hợp cho liệu pháp điều trị khối u đó là sự kết hợp liệu pháp không dùng thuốc như hóa liệu pháp, liệu pháp xạ trị hoặc phương pháp quang trị liệu đi kèm với việc điều trị bằng thuốc bằng chất ức chế IRAK4 theo sáng chế hoặc, sau khi liệu pháp điều trị khối u không dùng thuốc như hóa liệu pháp, liệu pháp xạ trị hoặc phương pháp quang trị liệu đã hoàn thành, được bổ sung thêm bằng việc điều trị bằng thuốc bằng chất ức chế IRAK4 theo sáng chế.

Ngoài các chất đề cập ở trên, chất ức chế IRAK4 theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với các hoạt chất sau:

các hoạt chất trong liệu pháp điều trị Alzheimer, ví dụ như chất ức chế axetylcholinesteraza (ví dụ, donepezil, rivastigmine, galantamine, tacrine), chất đối kháng thụ thể NMDA (N-metyl-D-aspartate) (ví dụ, memantine); L-DOPA/carbidopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine), chất ức chế COMT (catechol-O-metyl transferaza) (ví dụ, entacapone), chất chủ vận dopamin (ví dụ, ropinrol, pramipexol, bromocriptine), chất ức chế MAO-B (monoaminooxidaza-B) (ví dụ, selegiline), chất kháng choline (ví dụ, trihexyphenidyl) và chất đối kháng NMDA (ví dụ, amantadin) để điều trị bệnh Parkinson; beta-interferon (IFN-beta) (ví dụ, IFN beta-1b, IFN beta-1a Avonex® và Betaferon®), glatiramer axetat, globulin miễn dịch, natalizumab, fingolimod và thuốc ức chế miễn dịch như mitoxantrone, azathioprine và xyclophosphamide để điều trị bệnh đa xơ cứng; chất để điều trị rối loạn về phổi ví dụ như chất kích thích giao cảm beta-2 (ví dụ, salbutamol), chất kháng choline (ví dụ, glycopyronium), metylxanthine (ví dụ, theophylline), chất đối kháng thụ thể leukotriene (ví dụ, montelukast), chất ức chế PDE-4 (phosphodiesteraza typ 4) (ví dụ, roflumilast), methotrexate, các kháng thể IgE, azathioprine và xyclophosphamide, các chế phẩm chứa cortisol; các chất để điều trị bệnh viêm xương khớp như chất chống viêm không nhân steroit (NSAIDs). Ngoài hai liệu pháp điều trị nêu trên, methotrexate và các sản phẩm sinh học trong liệu pháp điều trị bằng tế bào B và tế bào T (ví dụ, rituximab, abatacept) có thể được đề cập đến đối với các rối loạn dạng thấp khớp như bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm khớp tự phát thiếu niên. Các chất dinh dưỡng thần kinh như chất ức chế axetylcholinesteraza (ví dụ, donepezil), chất ức chế MAO (monoaminooxidaza) (ví dụ, selegiline), interferon và thuốc chống co giật (ví dụ,

gabapentin); hoạt chất để điều trị rối loạn tim mạch như chất chẹn beta (ví dụ, metoprolol), chất ức chế ACE (ví dụ, benazepril), thuốc lợi tiểu (ví dụ, hydroclothiazide), chất chẹn kênh canxi (ví dụ, nifedipine), các chất statin (ví dụ, simvastatin); các thuốc chống tiểu đường, ví dụ như metformin và glibenclamide, các sulphonylure (ví dụ, tolbutamide) và liệu pháp điều trị bằng insulin để điều trị bệnh tiểu đường và hội chứng chuyển hóa. Các hoạt chất như mesalazine, sulfasalazine, azathioprine, 6-mercaptopurine hoặc methotrexate, nhóm lợi khuẩn (Mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917), nhóm kháng sinh ví dụ như ciprofloxacin và metronidazole, thuốc chống tiêu chảy, ví dụ như loperamide, hoặc thuốc nhuận tràng (bisacodyl) để điều trị rối loạn ruột viêm mãn tính. Các chất ức chế miễn dịch như glucocorticoit và các chất chống viêm không nhân steroit (NSAIDs), cortisone, cloquin, xyclosporine, azathioprine, belimumab, rituximab, xyclophosphamide để điều trị bệnh lupus ban đỏ. Để làm ví dụ, nhưng không làm giới hạn, các chất ức chế calcineurin (ví dụ, tacrolimus và ciclosporin), chất ức chế phân chia tế bào (ví dụ, azathioprine, mycophenolate mofetil, axit mycophenolic, everolimus hoặc sirolimus), rapamycin, basiliximab, daclizumab, các kháng thể kháng CD3, globulin kháng tế bào lympho T/globulin kháng tế bào lympho trong cấy ghép cơ quan. Các chất tương tự vitamin D3, ví dụ như calcipotriol, tacalcitol hoặc calcitriol, axit salixylic, ure, ciclosporine, methotrexate, efalizumab dùng trong rối loạn về da.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, điển hình cùng với một hoặc nhiều tá dược trơ, không độc, dược dụng. Các thuốc nêu trên là hữu ích cho các mục đích nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể tác động trên toàn thân và/hoặc tác động tại chỗ. Đối với mục đích này, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ theo đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai hoặc ở dạng cấy ghép (implant) hoặc đặt stent.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng sử dụng thích hợp cho các đường dùng này.

Dạng sử dụng thích hợp để dùng theo đường uống là các dạng hoạt động theo như đã biết và giải phóng hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến và chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan, ví dụ viên nén (viên nén không được bao hoặc được bao, ví dụ bằng lớp bọc kháng axit dạ dày hoặc hòa tan chậm hoặc không hòa tan để kiểm soát tốc độ giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén hoặc dạng màng/viên dẹt phân hủy nhanh chóng trong khoang miệng, dàng màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, viên nén tròn, dạng bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch.

Dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được hoàn thành không cần bước hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường động mạch, đường trong tim, trong ống sống hoặc trong ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm việc hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, theo đường dưới da, trong da, qua da hoặc trong phúc mạc). Dạng sử dụng thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Đối với những đường dùng khác, các ví dụ thích hợp là dạng thuốc xông (gồm máy xông hít bột, máy khí dung), chế phẩm nhỏ mũi, dung dịch hoặc chế phẩm phun mũi, viên nén, viên bao film/viên dẹt hoặc viên nang dùng theo đường lưỡi, đường dưới lưỡi hoặc đường miệng má, thuốc đạn, chế phẩm dùng cho tai hoặc mắt, viên nang âm đạo, huyền phù nước (thuốc xức, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa lipit, mỡ bôi, kem bôi, các hệ điều trị qua da (ví dụ miếng dán), sữa, hồ nhão, bọt, bột mịn, implant cấy hoặc stent đặt.

Ưu tiên là dùng theo đường miệng hoặc đường ngoài tiêu hóa, đặc biệt là dùng theo đường miệng.

Các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển thành các dạng sử dụng nêu trên. Bước này có thể được hoàn thành theo cách đã biết bằng trộn kết hợp với tá dược trơ, không độc, dược dụng. Các tá dược này bao gồm chất mang (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ, dung dịch polyetylen glycol), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc tạo ẩm (ví dụ, natri dodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), chất dính (ví dụ, polyvinylpyrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ, albumin), chất ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic), chất tạo màu (ví dụ, chất

màu hữu cơ, ví dụ sắt oxit) và các chất hiệu chỉnh hương và/hoặc mùi.

Nói chung, có thể có lợi trong trường hợp dùng theo đường ngoài tiêu hóa khi dùng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1mg/kg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5mg/kg thể trọng để đạt được hiệu quả. Trong trường hợp dùng theo đường miệng, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng.

Tuy nhiên, trong những trường hợp thích hợp, có thể cần lượng nằm ngoài khoảng nêu trên, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng cá nhân với hoạt chất, bản chất của chế phẩm và thời gian hoặc khoảng thời gian dùng diễn ra. Do đó, trong một số trường hợp, lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên có thể là đủ, trong khi ở các trường hợp khác, có thể cần lượng vượt quá giới hạn nêu trên. Trong trường hợp dùng lượng lớn hơn, tốt hơn có thể phân chia lượng này thành nhiều liều dùng trong ngày.

Các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây nhằm mục đích minh họa sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trừ khi được thông báo rõ theo cách khác, tỷ lệ % trong phần thử nghiệm và phần ví dụ dưới đây là tỷ lệ % theo khối lượng; phần là phần theo khối lượng. Tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ của các dịch lỏng/dung dịch lỏng mỗi loại đều được tính theo thể tích.

Điều chế hợp chất theo sáng chế

Việc điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa bằng các sơ đồ tổng hợp sau:

Hợp chất trung gian 0 thể hiện trên sơ đồ tổng hợp 1 có thể được điều chế tương tự như các phương thức trong tài liệu và patent, ví dụ từ các hợp chất 2-flo-5-nitrobenzaldehyt thế ở vị trí 4 hoặc 2-clo-5-nitrobenzaldehyt hoặc chúng có sẵn trên thị trường. Để điều chế, hợp chất 2-flo-5-nitrobenzaldehyt thế ở vị trí 4 được cho phản ứng với hydrazin (J. Med. Chem., 2013, 56, 4343). Hợp chất 5-nitroindazol tạo ra (hợp chất trung gian 0) có thể được khử, ví dụ, bằng paladi trên cacbon bằng phản ứng hydro hóa (xem tài liệu US201228984, WO200671940, US2003153596, EP2045253) hoặc phản ứng chuyển hydro (tài liệu Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 5520) hoặc bằng phản ứng với sắt (tài liệu J. Chem. Soc., 1955, 2412) hoặc thiếc(II) clorua (tài liệu

Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 2115, US201215962) để tạo ra các hợp chất 5-aminoindazol tương ứng. Hợp chất trung gian 1a có thể được chuyển đổi thành hợp chất trung gian 1b. Gốc $R^2$ có thể được đưa vào bằng các đường khác nhau, ví dụ thông qua sự alkyl hóa bằng các alkyl halogenua (tài liệu Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 4801) hoặc các alkylsulphonat hoặc thông qua sự amin hóa khử bằng phản ứng với các aldehyt (tài liệu WO2009102498) hoặc các keton (tài liệu EP140325). Thích hợp để sử dụng làm tác nhân khử là các chất cho hydrua khác nhau, ví dụ như natri bohydrua, natri xyanobohydrua hoặc natri trisaxetoxybohydrua. Theo cách khác, cũng có thể axyl hóa nitơ trong nhóm anilin của hợp chất trung gian 1a trước tiên sử dụng axyl halogenua hoặc anhydrit carboxylic, và sau đó, khử amit sử dụng tác nhân khử thích hợp để thu được amin tương ứng, quá trình này cũng tạo ra hợp chất trung gian 1b. Thích hợp để sử dụng làm tác nhân khử là, ví dụ, lithi nhôm hydrua (tài liệu J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1384), boran ở dạng phức hợp với dimetyl sulphua (tài liệu Synthetic Communications, 1991, 21, 1579) hoặc tetrahydrofuran (tài liệu Org. and Biomol. Chem., 2012, 10, 8692) hoặc natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm hydrua (tài liệu WO200873461).

Các hợp chất trung gian 1a và 1b có thể được đưa vào tại nitơ trong nhóm anilin bằng nhóm bảo vệ đã biết được mô tả trong tài liệu (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd Revised Edition (9th February 2005), Thieme, Chapter 8; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4th Edition (8th December 2006), Wiley-Interscience, Chapter 7), thu được hợp chất trung gian 2. Nhóm bảo vệ ưu tiên là nhóm tert-butyloxycacbonyl (nhóm bảo vệ BOC). Nhóm bảo vệ BOC tốt hơn được đưa vào bằng di-tert-butyl dicacbonat với sự có mặt của kiềm, ví dụ như *N*,*N*-diisopropyletylamin hoặc trietylamin.

Hợp chất trung gian 2 có thể được phản ứng với các este carboxylic được halogen hóa ở phần axit carboxylic, ví dụ như metyl bromoaxetat, etyl bromoaxetat, tert-butyl bromoaxetat, benzyl bromoaxetat, etyl 3-bromopropanoat hoặc etyl 2-bromopropanoat trong điều kiện kiềm để thu được hỗn hợp của các hợp chất indazol đồng phân vị trí được alkyl hóa tại vị trí 1 và 2 tương ứng (tài liệu Organic Letters, 2009, 11, 5054; WO200474284; US2009286800; WO200919167; WO201297744; J. Med. Chem., 2007, 50, 3101; Molecules, 2006, 11, 86). Ở đây, được ưu tiên là phản

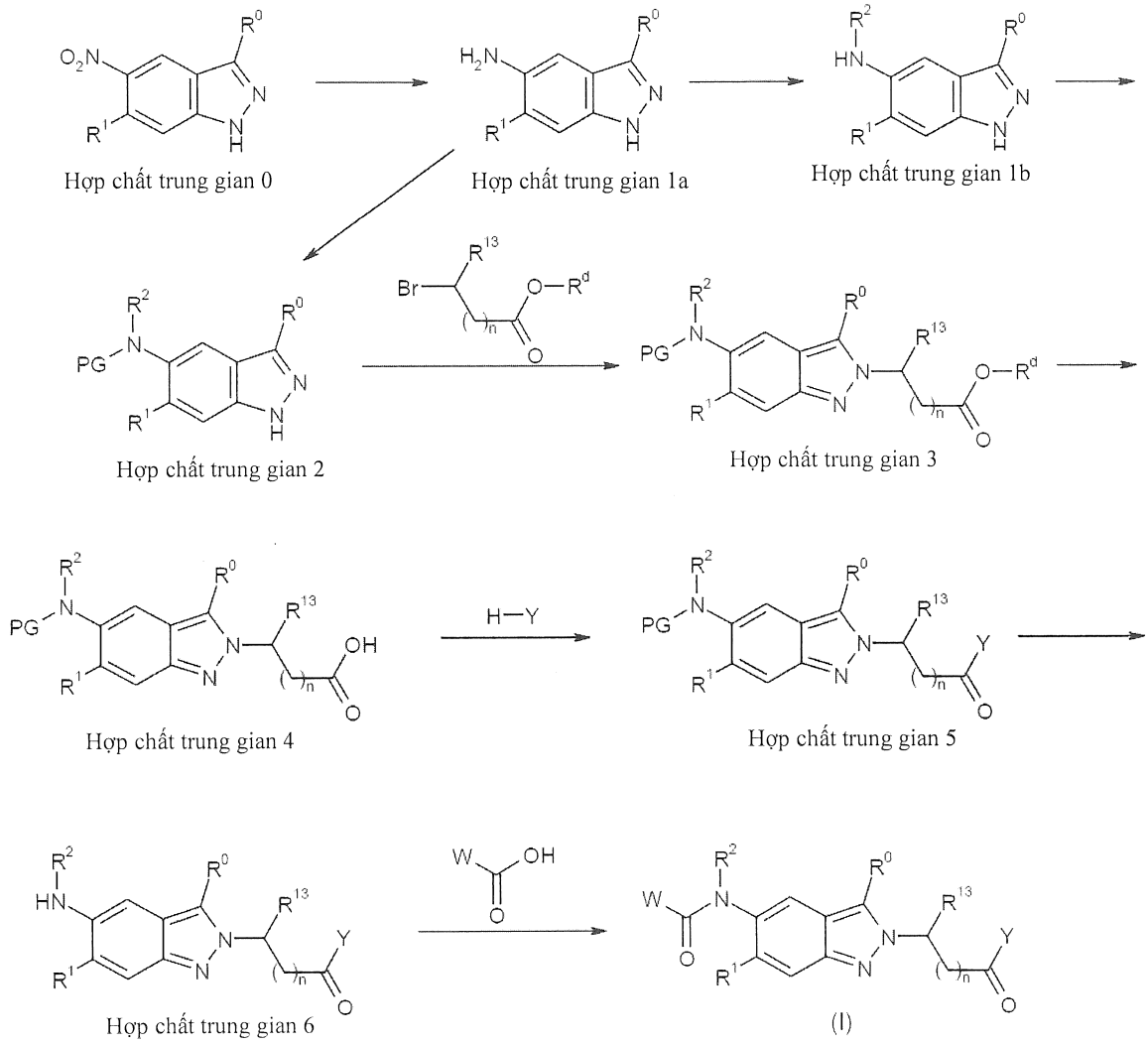
ứng với *N*,*N*-dixyclohexylmetylamin trong tetrahydrofuran hoặc *N*,*N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 100°C (tài liệu J. Org. Chem. 2006, 71, 5392). Trương tự, được ưu tiên là phản ứng với sự có mặt của kali cacbonat trong *N*,*N*-dimetylformamit. Hỗn hợp của các hợp chất indazol đồng phân vị trí được alkyl hóa tại vị trí 1 và 2 có thể được tách riêng bằng phương pháp sắc ký cột hoặc phương pháp HPLC điều chế, bước này thu được hợp chất indazol được alkyl hóa tại vị trí 2 (hợp chất trung gian 3).

Việc chuyển đổi hợp chất trung gian 3 thành hợp chất trung gian 4 có thể được thực hiện trong các điều kiện đã biết (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd Revised Edition (9th February 2005), Thieme, Chapter 6; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4th Edition (8th December 2006), Wiley-Interscience, Chapter 5; WO200919167 A1). Ở đây, được ưu tiên là quá trình thủy phân bằng lithi hydroxit hoặc lithi hydroxit monohydrat trong hỗn hợp của tetrahydrofuran và nước (tài liệu J. Med. Chem., 2012, 55, 1318, Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 7113). Tùy ý, etanol hoặc metanol cũng có thể được bổ sung.

Hợp chất trung gian 4 có thể được phản ứng với amin để tạo ra hợp chất trung gian 5 tương ứng. Ở đây, việc sử dụng được tiến hành đối với các chất phản ứng liên kết khác nhau đã biết trong tài liệu (Amino Acids, peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol.3 – Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, Chapter 12 - Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606). Việc sử dụng hợp chất 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua kết hợp với hợp chất 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat là được ưu tiên (tài liệu WO2012107475; Bioorg. Med. Chem. Let., 2008, 18, 2093).

Hợp chất trung gian 5 thu được theo cách này có thể được chuyển đổi thành hợp chất trung gian 6. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ tại nitơ ở nhóm anilin có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng đã biết (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd Revised Edition (9th February 2005), Thieme, Chapter 8; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4th Edition (8th December 2006), Wiley-Interscience, Chapter 7). Được ưu tiên là loại bỏ nhóm bảo vệ tert-butyloxycacbonyl bằng axit trifloaxetic trong diclometan (tài liệu Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 6274; J. Med. Chem., 2008, 51, 1904; WO201353051).

Sử dụng các chất phản ứng liên kết đã biết trong tài liệu mà đã được nêu trong quá trình điều chế hợp chất trung gian 5, hợp chất trung gian 6 có thể được phản ứng với axit carboxylic dị vòng để tạo ra hợp chất có công thức chung (I). Ở đây cũng vậy, ưu tiên sử dụng hợp chất 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua kết hợp với hợp chất 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat (tài liệu US2006194801)

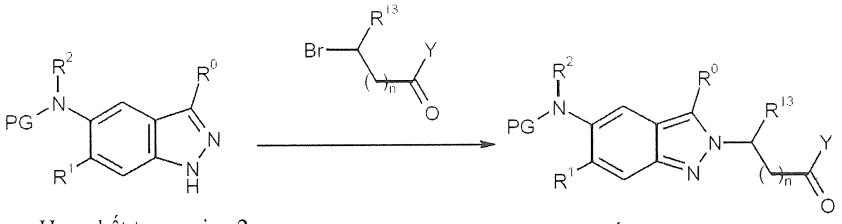



*Sơ đồ tổng hợp 1:*

(PG nghĩa là nhóm bảo vệ; $R^d$ là $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc benzyl.)

Theo cách khác, hợp chất trung gian 5 cũng có thể thu được trực tiếp từ hợp chất trung gian 2, như được minh họa trong sơ đồ tổng hợp 1a. Chất phản ứng được sử dụng là carboxamit halogen hóa. Các điều kiện phản ứng là giống với điều kiện phản ứng trong điều chế hợp chất trung gian 3 từ hợp chất trung gian 2. Được ưu tiên là phản ứng với 2-bromoaxetamit với sự có mặt của N,N-dixyclohexylmetylamin

kiềm. Đặc biệt ưu tiên là phản ứng với 2-bromo-1-(morpholin-4-yl)etanon.



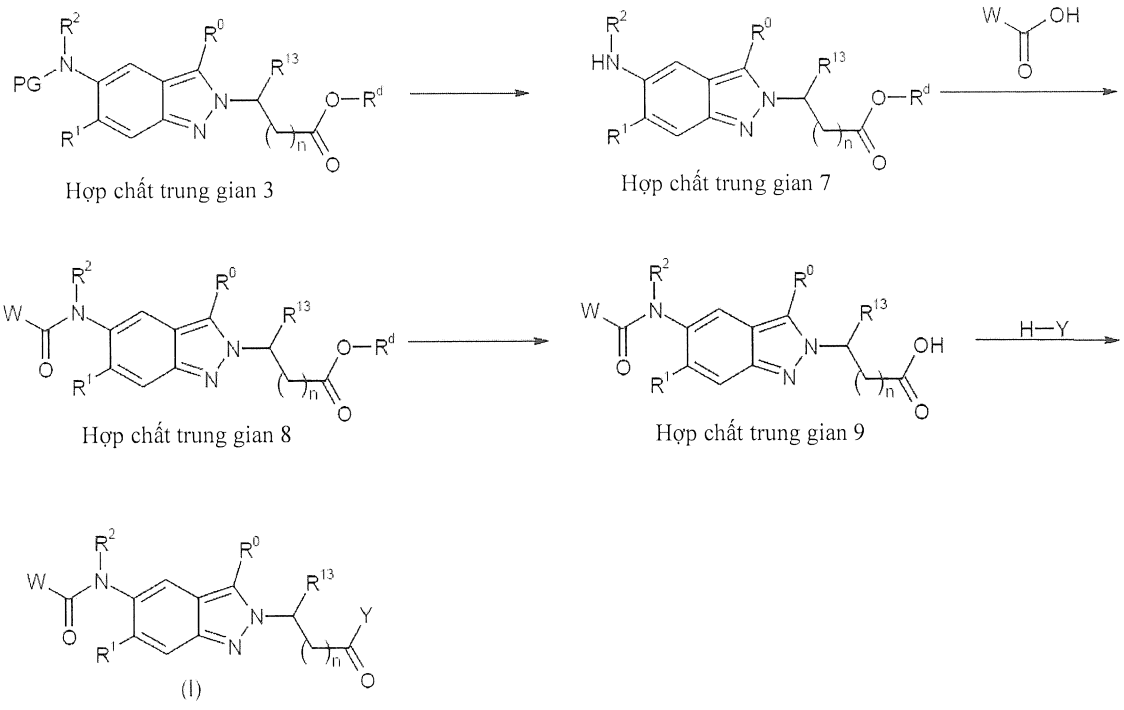
Hợp chất trung gian 2 Hợp chất trung gian 5

*Sơ đồ tổng hợp 1a:*

Như được minh họa trong sơ đồ tổng hợp 2, hợp chất trung gian 3 trước tiên cũng có thể được chuyển đổi thành hợp chất trung gian 7 (tài liệu J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 3342; EP2522657). Nếu PG để chỉ tert-butyloxycacbonyl, thì tốt hơn là sử dụng axit trifloaxetic trong diclometan (tài liệu WO201062171). Hợp chất trung gian 7 có thể được phản ứng với axit carboxylic dị vòng để tạo ra hợp chất trung gian 8. Ở đây, như trong sơ đồ tổng hợp 1, các chất phản ứng liên kết được sử dụng. Chất phản ứng liên kết được ưu tiên sử dụng là 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua kết hợp với 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat.

Hợp chất trung gian 8 có thể được thủy phân tương tự như sơ đồ tổng hợp 1, thủy phân bằng lithi hydroxit hoặc lithi hydroxit monohydrat trong hỗn hợp của tetrahydrofuran và nước là được ưu tiên. Tùy ý, etanol hoặc metanol cũng có thể được bổ sung.

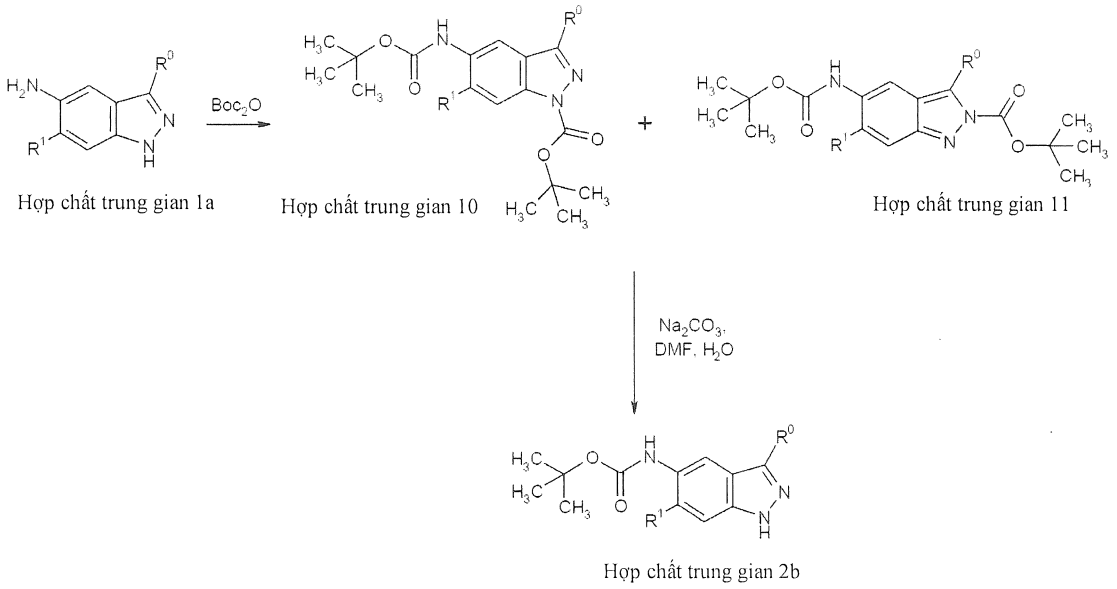
Hợp chất trung gian 9 tạo ra theo cách này có thể được chuyển đổi thành hợp chất có công thức chung (I). Việc liên kết với amin được thực hiện tương tự như sơ đồ tổng hợp 1 sử dụng các chất phản ứng liên kết đã biết trong tài liệu. Sử dụng hợp chất 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua kết hợp với 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat là được ưu tiên.




*Sơ đồ tổng hợp 2:*

(PG nghĩa là nhóm bảo vệ; $R^d$ là $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc benzyl.)

Hợp chất trung gian 2b có thể được điều chế như được minh họa trong sơ đồ tổng hợp 3. Phản ứng của hợp chất trung gian 1a với lượng dư của di-tert-butyl dicacbonat tạo ra hỗn hợp của hợp chất trung gian 10 và 11 mà chúng có thể được thủy phân chọn lọc lần lượt tại các vị trí 1 và 2, bằng cách đó thu được hợp chất trung gian 2b. Phản ứng thủy phân tốt hơn được thực hiện sử dụng natri cacbonat trong hỗn hợp của *N*,*N*-dimetylformamit và nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 100°C trong thời gian từ 12 đến 36 giờ (tài liệu Tet. Lett., 2006, 47, 8575).




Hợp chất trung gian 1a | Hợp chất trung gian 10 | Hợp chất trung gian 11

Hợp chất trung gian 2b

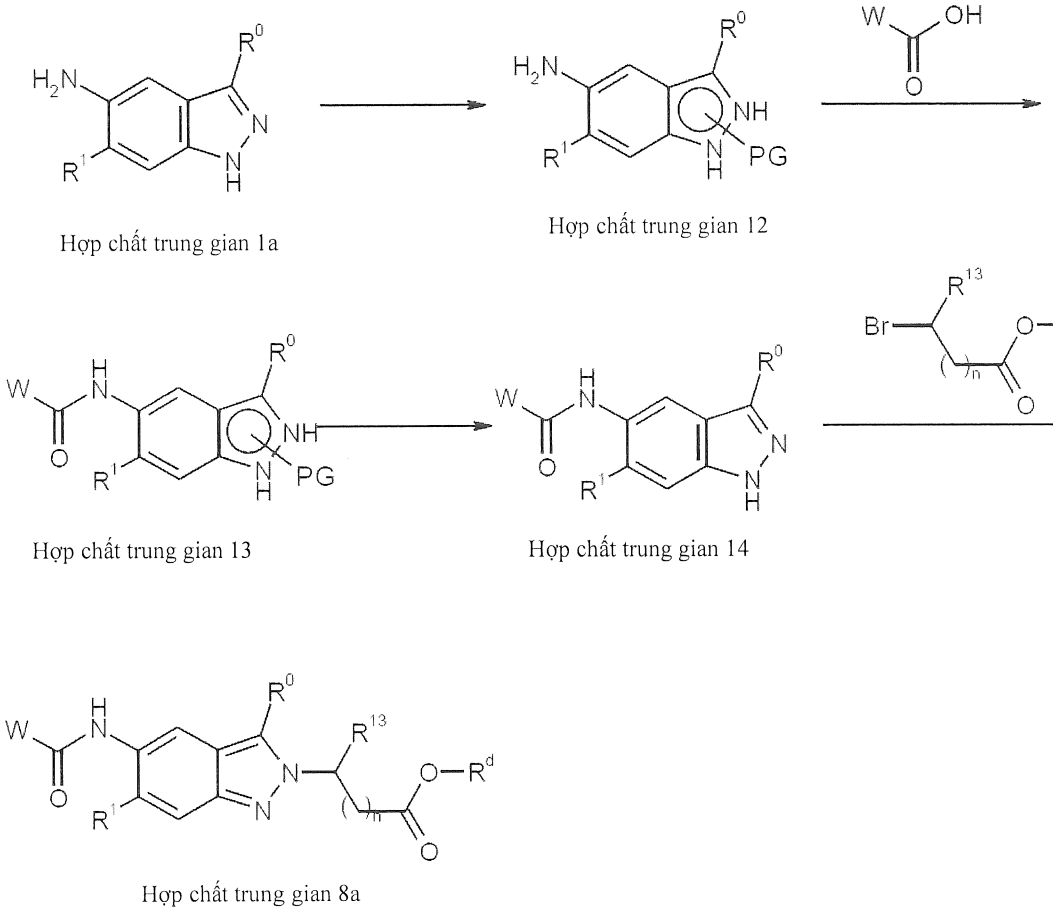
*Sơ đồ tổng hợp 3:*

Hợp chất trung gian 8a có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 4 từ hợp chất trung gian 1a, ví dụ với ý nghĩa $R^1$ = Cl trong một trình tự tổng hợp nhiều bước. Về điểm này, đầu tiên một trong số các nguyên tử nitơ ở vòng indazol được bảo vệ, tốt hơn nguyên tử nitơ ở vị trí 1 (tài liệu WO200958924). Nhóm bảo vệ ưu tiên là nhóm tert-butyloxycacbonyl (nhóm bảo vệ BOC). Nhóm bảo vệ BOC tốt hơn được đưa vào bằng di-tert-butyl dicacbonat với sự có mặt của kiềm, ví dụ như *N*,*N*-diisopropyletylamin hoặc trietylamin.

Trong các điều kiện liên kết đề cập ở trên, hợp chất trung gian 12 có thể được axyl hóa bằng axit carboxylic dị vòng, như vậy thu được hợp chất trung gian 13. Việc sử dụng hợp chất 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua kết hợp với hợp chất 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat là được ưu tiên.

Nhóm bảo vệ của hợp chất trung gian 13 ở vòng indazol có thể được loại bỏ trong các điều kiện phản ứng đã biết trong tài liệu (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd Revised Edition (9th February 2005), Thieme, Chapter 8; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4th Edition (8th December 2006), Wiley-Interscience, Chapter 7). Tốt hơn là sử dụng axit trifloaxetic trong diclometan để loại bỏ nhóm bảo vệ BOC. Các hợp chất trung gian 14 có thể được chuyển đổi thành hỗn hợp của hợp chất indazol đồng phân vị trí được alkyl hóa tại vị trí 1 và 2 tương ứng. Việc tách riêng các chất đồng phân vị trí tạo ra

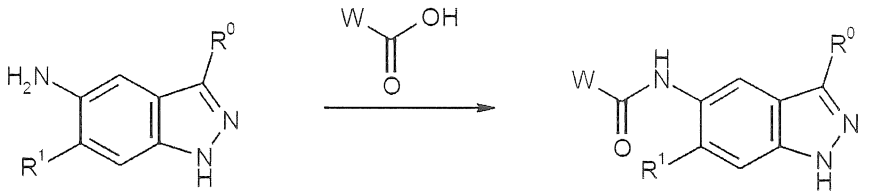
các dẫn xuất indazol alkyl hóa tại vị trí 2 mong muốn (hợp chất trung gian 8a) (tài liệu J. Org. Chem. 2006, 71, 5392). Ở đây, các điều kiện phản ứng tương tự như trong điều chế hợp chất trung gian 3 từ hợp chất trung gian 2 được sử dụng (sơ đồ tổng hợp 1). Việc sử dụng hợp chất *N*,*N*-dixyclohexylmetylamin trong tetrahydrofuran hoặc *N*,*N*-dimetylformamit là được ưu tiên.




*Sơ đồ tổng hợp 4:*

(PG nghĩa là nhóm bảo vệ; $R^d$ là $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc benzyl.)

Trong một số trường hợp, hợp chất trung gian 14 cũng có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 5. Hợp chất trung gian 1a được axyl hóa theo kiểu chọn lọc vị trí tại nitơ của anilin bằng axit carboxylic dị vòng. Ở đây, chất phản ứng liên kết đề cập ở trên được sử dụng. Tốt hơn là kết hợp giữa hợp chất 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat sử dụng trietylamin kiềm (tài liệu EP1403255; WO2005 82890; US2006194801; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 3550).

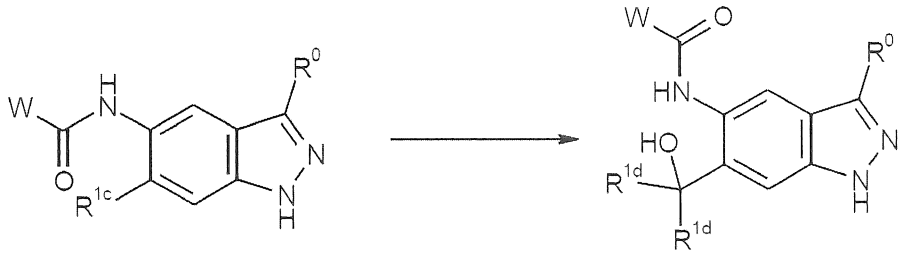


Hợp chất trung gian 1a

Hợp chất trung gian 14

*Sơ đồ tổng hợp 5:*

Theo sơ đồ tổng hợp 5-1, có thể thu được, từ hợp chất trung gian 14a trong đó $R^{1c}$ = $-CO_2Me$ hoặc $-CO_2Et$, tốt hơn là $-CO_2Me$, trong phản ứng Grignard (tài liệu Organikum, 19th Edition, Johann Ambrosius Barth Leipzig, pp. 515 - 520) bằng cách sử dụng metylmagie bromua, metylmagie clorua, etylmagie bromua hoặc etylmagie clorua, hợp chất trung gian 14b trong đó $R^{1d}$ = $-C(CH_3)_2OH$ hoặc $-C(CH_2CH_3)_2OH$. Phản ứng với metylmagie bromua được ưu tiên để thu được hợp chất trung gian trong đó $R^{1d}$ = $-C(CH_3)_2OH$. Hợp chất trung gian có công thức 14b sau đó có thể được chuyển đổi tương tự như trong sơ đồ tổng hợp 4 và sau đó, theo sơ đồ tổng hợp 2 thành hợp chất theo sáng chế, trong đó $R^1$ = $-C(CH_3)_2OH$ hoặc $-C(CH_2CH_3)_2OH$. Theo cách khác và được ưu tiên, hợp chất trung gian 14b cũng có thể được chuyển đổi bằng cách phản ứng với 2-cloaxetamit hoặc 2-bromoaxetamit thành hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, trong đó $R^1$ = $-C(CH_3)_2OH$ hoặc $-C(CH_2CH_3)_2OH$. Ở đây, các điều kiện phản ứng tương tự như trong sơ đồ tổng hợp 1a có thể được sử dụng. Việc sử dụng N,N-dixyclohexylmetylamin trong tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit là được ưu tiên. Đặc biệt ưu tiên là sử dụng 2-bromo-1-(morpholin-4-yl)etanon.



Hợp chất trung gian 14a

Hợp chất trung gian 14b

Sơ đồ tổng hợp 5-1:

($R^{1c}$ là $-CO_2Me$ hoặc $-CO_2Et$

$R^{1d}$ là metyl hoặc etyl)

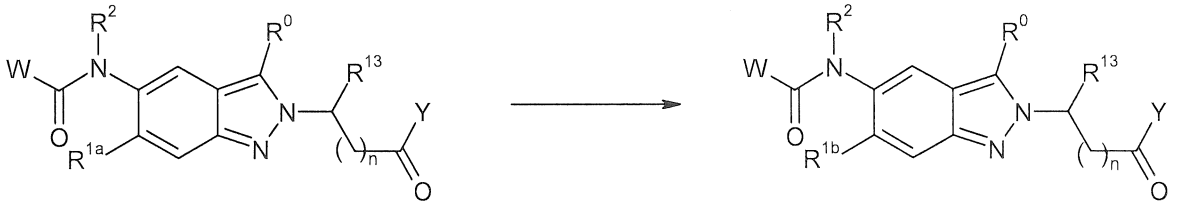
Một tập hợp phụ của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được minh họa trong sơ đồ 6. Nguyên liệu khởi đầu có công thức chung (Ia) được phản ứng với sự có mặt của chất xúc tác paladi với hợp chất hữu cơ - kim loại, hợp chất này vận chuyển gốc $R^{1b}$. Gốc $R^{1b}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, $C_2$-$C_6$-alkenyl, $C_2$-$C_6$-alkynyl, aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy được bảo vệ, halogen, xyano, C(=O)$OR^a$, S(=O)$_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NH_2$ được bảo vệ, $NHR^a$ được bảo vệ hoặc N($R^a$)$R^b$. Thích hợp cho phản ứng là các phản ứng liên hợp đã biết sử dụng hợp chất hữu cơ - magie (Kumada: J. Organomet. Chem., 2002, 653, 288; Handbook of Organopaladi Chemistry for Organic Synthesis, 2002, 1, 335; Top. Curr. Chem., 2002, 219, 1), hợp chất hữu cơ - bo (Suzuki reaction: Pure Appl. Chem., 1985, 57, 1749; Chem. Rev., 1995, 95, 2457; Advances in Metal-Organic Chemistry, 1998, 6, 187; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2004, 43, 2201, Top. Curr. Chem., 2002, Vol. 219, 248), hợp chất hữu cơ - thiếc (Stille reaction: Angew. Chem., 1986, 98, 504; Synthesis, 1992, 803; Org. React., 1997, 50, 1; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2004, 43, 4704; J. Organomet. Chem., 2002, 653, 50) hoặc hợp chất hữu cơ - kẽm (Negishi reaction: Acc. Chem. Res., 1982, 15, 340; Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions, F. Diedrich, P. J. Stang, Wiley-VCH, 1998, 1; Aust. J. Chem. 2004, 57, 107; Handbook of Organopaladi Chemistry for Organic Synthesis, E.-I. Negishi, Y. Dumond, 2002, Vol. 1, 767) với sự có mặt của hợp chất paladi (ví dụ, paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, alylclo(1,3-bis(2,6-di-isopropylphenyl)imidazol-2-yliden)paladi, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), phối tử (ví dụ, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, triphenylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten, 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl, 1,1'-bis(di-o-tolylphosphino)feroxen) trong dung môi (ví dụ, N,N-dimetylformamit, toluen, xylen, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, tert-butyl metyl ete) sử dụng kiềm (ví dụ, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, natri hydrua, kali hydrua, kali hexametyldisilazit, trikali phosphat, xesi cacbonat) ở nhiệt độ nằm trong

khoảng từ 40 đến 200°C. Nhiệt độ tùy thuộc vào dung môi, không kể các yếu tố khác. Ngoài các hợp chất paladi đề cập ở trên, cũng có thể sử dụng các hợp chất paladi khác được gọi là các tiền chất xúc tác (ví dụ, clo[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl][2-(2-aminoetyl)phenyl]paladi(II) hoặc (2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl)]paladi(II) clorua). Được ưu tiên sử dụng trong các phản ứng đó là tetrakis(triphenylphosphin)paladi, paladi(II) axetat cùng với 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl hoặc 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten hoặc alylclo(1,3-bis(2,6-di-isopropylphenyl)imidazol-2-yliden)paladi. Việc sử dụng tetrakis(triphenylphosphin)paladi là đặc biệt được ưu tiên. Ở đây, các gốc $R^a$ và $R^b$ có thể có định nghĩa được mô tả trong công thức chung (I). Nếu các gốc ái điện tử mang các nhóm chức hydroxyl được bảo vệ hoặc $NH_2$ được bảo vệ hoặc $NHR^a$, nhóm bảo vệ này có thể lại được loại bỏ trong bước tổng hợp bổ sung bằng một quy trình thông thường nêu trong tài liệu (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd Revised Edition (9th February 2005), Thieme; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4th Edition (8th December 2006), Wiley-Interscience).

Nếu $R^{1b}$ là xyanua, phản ứng của nguyên liệu khởi đầu có công thức chung (Ia) có thể được thực hiện với sự có mặt của một trong số các hợp chất paladi mô tả ở trên và với sự có mặt của kẽm xyanua trong một trong số các dung môi mô tả ở trên ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C. Ở đây, việc gia nhiệt hỗn hợp phản ứng có thể bằng cách gia nhiệt bằng nhiệt hoặc bằng vi sóng. Ở đây, tốt hơn là sử dụng tetrakis(triphenylphosphin)paladi trong *N*,*N*-dimetylformamit ở nhiệt độ 150°C bằng vi sóng.

Ngoài ra, nguyên liệu khởi đầu có công thức chung (Ia) cũng có thể được phản ứng với các amin bậc một hoặc bậc hai hoặc bằng các alkoxit (Buchwald-Hartwig reaction: Chemtracts: Inorg. Chem., 1996, 8, 1; Chem. Org. Chem. 1997, 1, 287; Synlett 1997, 329; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37, 2046; Pure Appl. Chem. 1999, 71, 1425; Top. Curr. Chem. 2002, 219, 131), phản ứng này cho phép hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó $R^{1b} = NHR^a$, $NR^aR^b$, $NHC(=O)R^a$ hoặc $OR^a$ có thể thu được. Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của hợp chất paladi (ví dụ, paladi(II)

axetat, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)), phối tử (ví dụ, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, triphenylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten, 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 1,1'-bis(di-o-tolylphosphino)feroxen) trong dung môi (ví dụ, *N*,*N*-dimetylformamit, toluen, xylen, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, tert-butyl metyl ete) sử dụng kiềm (ví dụ, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, kali cacbonat, xesi cacbonat) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C. Nhiệt độ tùy thuộc vào dung môi, không kể các yếu tố khác. Ngoài các hợp chất paladi đề cập ở trên, cũng có thể sử dụng các hợp chất paladi khác được gọi là các tiền chất xúc tác (ví dụ, clo[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl][2-(2-aminoetyl)phenyl]paladi(II) hoặc (2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl)]paladi(II) clorua). Ở đây, phản ứng với các tiền chất xúc tác nêu sau cùng ở trên là được ưu tiên.



(Ia) (Ib)

*Sơ đồ tổng hợp 6:*

($R^{1a}$ là clo, brom, iot, [(triflometyl)sulphonyl]oxy hoặc [(nonaflobutyl)sulphonyl]oxy.

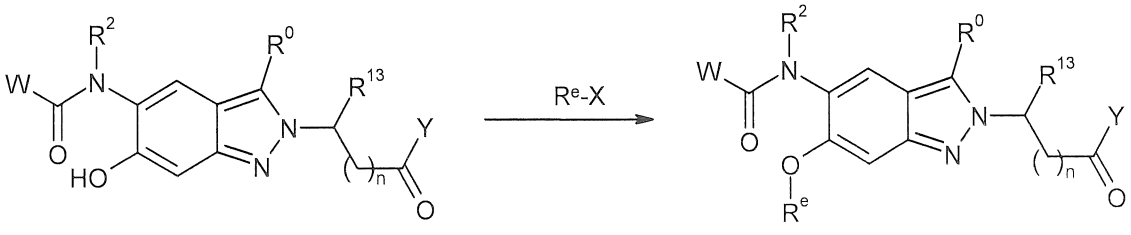
$R^{1b}$ là a) $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, $C_2$-$C_6$-alkenyl, $C_2$-$C_6$-alkynyl, aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy được bảo vệ, halogen, xyano, C(=O)$OR^a$, S(=O)$_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NH_2$ được bảo vệ, $NHR^a$ được bảo vệ hoặc $N(R^a)R^b$,

b) xyanua, c) $NHR^a$, $NR^aR^b$, $NHC(=O)R^a$ hoặc $OR^a$.)

Một tập hợp con của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được thể hiện trên sơ đồ tổng hợp 7 bằng cách cho nguyên liệu khởi đầu có công thức chung (Ic) phản ứng với các nhóm ưa điện tử $R^e$-X như alkyl halogenua, alkylsulphonat, aryl halogenua, arylsulphonat, hetaryl halogenua hoặc hetarylsulphonat. X có nghĩa là clo, brom, iot, $O(S=O)_2CH_3$, $O(S=O)_2C_6H_4CH_3$ hoặc $O(S=O)_2CF_3$, với X được ưu tiên là clo, brom hoặc iot và đặc biệt được ưu tiên là brom.

$R^e$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, $C_2$-$C_6$-alkenyl, $C_2$-$C_6$-alkynyl, aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy (tùy ý được bảo vệ), halogen, xyano, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NH_2$ được bảo vệ, $NHR^a$ được bảo vệ hoặc $NR^aR^b$. Ở đây, các gốc $R^a$ và $R^b$ có thể có định nghĩa được mô tả trong công thức chung (I). Nếu các gốc ái điện tử mang các nhóm chức hydroxyl được bảo vệ hoặc $NH_2$ được bảo vệ hoặc $NHR^a$, nhóm bảo vệ này có thể lại được loại bỏ trong bước tổng hợp bổ sung bằng một quy trình thông thường nêu trong tài liệu (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd Revised Edition (9th February 2005), Thieme; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4th Edition (8th December 2006), Wiley-Interscience). Nếu $R^e$-X có nghĩa là alkyl halogenua hoặc alkylsulphonat, có thể sử dụng các kiềm thích hợp, ví dụ như natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, natri hydrua, kali hydrua, kali hexametyldisilazit, trikali phosphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat (tài liệu WO2003101379 A2; Bioor. Med. Chem., 2008, 16, 1966; J. Med. Chem., 2012, 55, 7141). Ngoài ra, có thể sử dụng các chất phụ gia khác, ví dụ như natri iodua, kali iodua, xesi iodua để alkyl hóa. Phản ứng với các aryl halogenua, arylsulphonat, hetaryl halogenua hoặc hetarylsulphonat hoạt hóa (gốc hút điện tử hoặc nguyên tử khác loại ở vị trí ortho và/hoặc para với halogenua hoặc sulphonat) có thể diễn ra bằng phản ứng thế ái nhân trên nhân thơm tại aryl halogenua, arylsulphonat, hetaryl halogenua hoặc hetarylsulphonat hoạt hóa, tương tự có thể sử dụng các kiềm thích hợp, ví dụ như natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, natri hydrua, kali hydrua, kali hexametyldisilazit, trikali phosphat, natri cacbonat, kali cacbonat

hoặc xesi cacbonat cho phản ứng (tài liệu WO200795124 A2, EP2103620 A1). Ngoài ra, quá trình aryl hóa hoặc heteroaryl hóa của nguyên liệu khởi đầu có công thức chung (Ic) trong sơ đồ tổng hợp 7 có thể được thực hiện bằng phản ứng với aryl halogenua, arylsulphonat, hetaryl halogenua hoặc hetarylsulphonat sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có gốc đồng đã biết trong tài liệu (ví dụ, đồng(I) iodua, đồng(I) oxit, đồng(II) axetat) (tài liệu Russ. Chem. Rev., 1974, 43, 1443; Tetrahedron, 2000, 56, 5054; Synlett, 2003, 2428; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2003, 42, 5400; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2004, 43, 1043) hoặc paladi (ví dụ, paladi(II) axetat, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)) (tài liệu Acc. Chem. Res., 1998, 31, 852; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37, 2046; Top. Cur. Chem., 2002, 219, 131) với sự có mặt của kiềm thích hợp (ví dụ, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, natri hydrua, kali hydrua, kali hexametyldisilazit, trikali phosphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat) và phối tử (ví dụ, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten, triphenylphosphin, 1,1'-bis(diphenyl-phosphino)feroxen, 1,1'-bis(di-o-tolylphosphino)feroxen, 1,3-di-tert-butyl-2-clo-1,3,2-diazaphospholidin, 2'-(dixyclohexylphosphino)-N,N-dimetylbiphenyl-2-amin) trong dung môi (ví dụ, *N*,*N*-dimetylformamit, toluen, xylen, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, tert-butyl metyl ete) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C. Tốt hơn nếu 6-hydroxyindazol được cho phản ứng với alkyl halogenua sử dụng kali cacbonat kiềm và dung môi *N*,*N*-dimetylformamit. Phản ứng tốt hơn được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 150°C bằng vi sóng trong thời gian từ 1 đến 24 giờ.




*Sơ đồ tổng hợp 7:*

($R^e$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl-$C_1$-

$C_4$-alkyl, heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, $C_2$-$C_6$-alkenyl, $C_2$-$C_6$-alkynyl, aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy (tùy ý được bảo vệ), halogen, xyano, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NH_2$ được bảo vệ, $NHR^a$ được bảo vệ hoặc $NR^aR^b$.)

Các axit pyridincarboxylic (hợp chất trung gian 19) sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu để tổng hợp một tập hợp con gồm các hợp chất theo sáng chế là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các con đường đã biết trong tài liệu phù hợp theo sơ đồ tổng hợp 8. Một số hợp chất trung gian 19 có thể được điều chế từ các este carboxylic (hợp chất trung gian 17) bằng phản ứng thủy phân hoặc - nếu đó là tert-butyl este - bằng cách phản ứng với một axit, ví dụ như hydro clorua hoặc axit trifloaxetic. Hợp chất trung gian 19 tùy ý có thể được tạo ra ở dạng muối (ví dụ, ở dạng muối kali). Hợp chất trung gian 17 có sẵn trên thị trường, có thể được điều chế bằng các con đường đã biết trong tài liệu hoặc có sẵn từ hợp chất trung gian 16 mà, khi $X^1$, mang clo, brom hoặc iot, bằng phản ứng trong môi trường cacbon monoxit, tùy ý trong điều kiện siêu áp suất với sự có mặt của phối tử phosphin, ví dụ như 1,3-bis(diphenylphoshino)propan, hợp chất paladi, ví dụ như paladi(II) axetat và kiềm, ví dụ như trietylamin với việc bổ sung etanol hoặc metanol trong dung môi, ví dụ như dimetyl sulphoxit.

Ở đây, gốc $R^3$ là xyano, $C_1$-$C_6$-alkyl được thế hoặc không được thế, $C_1$-$C_6$-alkoxy được thế hoặc không được thế, $C_3$-$C_6$-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl, $C_5$-$C_{11}$-spiroxycloalkyl, $C_3$-$C_6$-xycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$ hoặc $N(H)C(=O)R^a$.

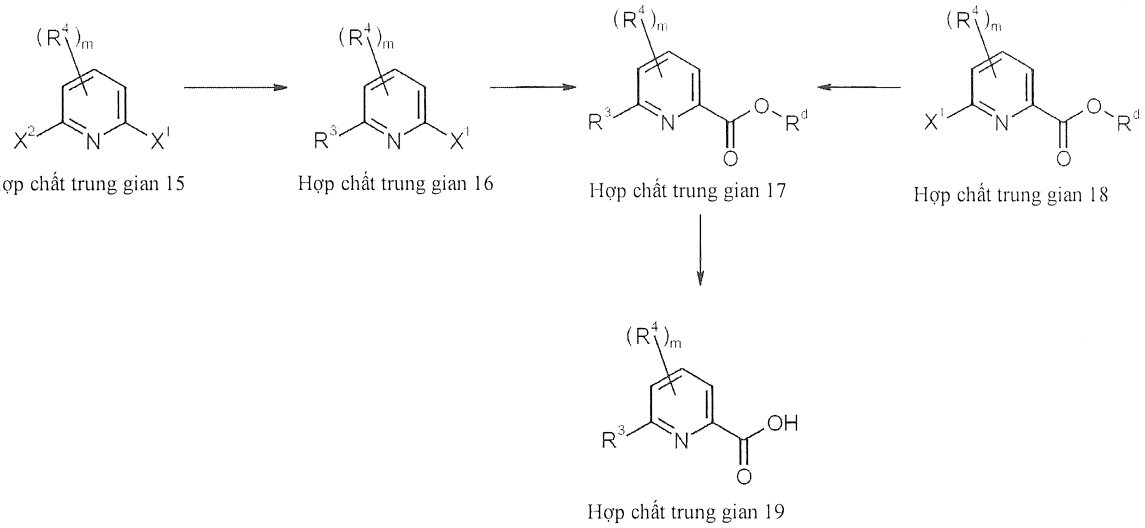
Nếu $R^3$ có nghĩa là $C_1$-$C_6$-alkoxy được thế hoặc không được thế, thì $NH_2$, $NHR^a$ hoặc $N(R^a)R^b$, $R^3$ có thể được đưa vào bằng cách gia nhiệt các hợp chất trung gian bishalogen hóa 15 tương ứng, trong đó $X^1$ và $X^2$ độc lập với nhau là clo, brom hoặc iot với các rượu hoặc amin, quá trình này tạo ra hợp chất trung gian 16.

Nếu $R^3$ là $C_1$-$C_6$-alkyl được thế hoặc không được thế (tài liệu Eur. J. of Org. Chem., 2002, 327), $C_3$-$C_6$-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl, $C_5$-$C_{11}$-spiroxycloalkyl hoặc $C_3$-$C_6$-xycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl được thế hoặc không được

thế, thì $R^3$ có thể được đưa vào bằng cách cho hợp chất trung gian 15 phản ứng với các hợp chất hữu cơ - kim loại thích hợp. Thích hợp cho mục đích này là các hợp chất hữu cơ - lithi (tài liệu Green Chemistry, 2011, 13, 1110), hợp chất hữu cơ - magie hoặc hợp chất hữu cơ - đồng (tài liệu Angew. Chem., 2013 , 125, 6397). Trong trường hợp các gốc được thế amino hoặc hydroxy $R^3$, nhóm chức trong hợp chất hữu cơ - kim loại mang nhóm bảo vệ mà nhóm bảo vệ này đã biết trong tài liệu và theo ý kiến của người có kỹ năng trong lĩnh vực, là thích hợp (tài liệu Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd Revised Edition (9th February 2005), Thieme; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4th Edition (8th December 2006), Wiley-Interscience). Nhóm bảo vệ này lại có thể được loại bỏ trong bước tổng hợp bổ sung bằng quy trình thông thường nêu trong tài liệu (Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd Revised Edition (9th February 2005), Thieme; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 4th Edition (8th December 2006), Wiley-Interscience). Theo cách khác, gốc $R^3$ cũng có thể được đưa vào thông qua phản ứng liên hợp Suzuki xúc tác bằng paladi (tài liệu Pure Appl. Chem., 1985, 57, 1749; Chem. Rev., 1995, 95, 2457; Advances in Metal-Organic Chemistry, 1998, 6, 187; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2004, 43, 2201, Top. Curr. Chem., 2002, Vol. 219, 248) nếu $R^3$ là aryl được thế hoặc không được thế hoặc là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh. Ở đây, $R^3$ được đưa vào thông qua hợp chất hữu cơ - bo tương ứng với sự có mặt của hợp chất paladi (ví dụ, paladi(II) axetat, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), tetrakis(triphenylphosphin)paladi), phối tử (ví dụ, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, triphenylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 2-dixyclohexyl-phosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten, 2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl, 1,1'-bis-(di-o-tolylphosphino)feroxen) trong dung môi (ví dụ, *N*,*N*-dimetylformamit, axetonitril, toluen, xylen, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, metanol, etanol, nước) sử dụng kiềm (ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, trikali phosphat, kali florua, natri hydroxit) và tùy ý được bổ sung lithi clorua ở nhiệt độ 25 - 200°C. Sử dụng tetrakis(triphenylphosphin)paladi là được ưu tiên.

Theo cách khác, hợp chất trung gian 17 cũng có thể được điều chế từ hợp chất trung gian 18. Để đưa vào gốc $R^3$, phản ứng Suzuki mô tả ở trên với hợp chất hữu cơ

- bo thích hợp được sử dụng.




Sơ đồ tổng hợp 8:

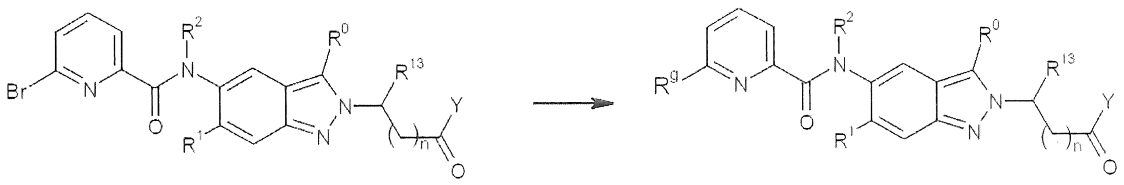
($X^1$ là clo, brom hoặc iot.

$X^2$ là clo, brom hoặc iot.

$R^d$ là $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc benzyl.

$R^3$, $R^4$ và m có định nghĩa được mô tả trong công thức chung (I).)

Theo sơ đồ tổng hợp 9, hợp chất trung gian 20, hợp chất này có thể được điều chế theo sơ đồ tổng hợp 2, có thể được phản ứng theo phản ứng Negishi (Acc. Chem. Res., 1982, 15, 340; Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions, F. Diedrich, P. J. Stang, Wiley-VCH, 1998, 1; Aust. J. Chem. 2004, 57, 107; Handbook of Organopaladi Chemistry for Organic Synthesis, E.-I. Negishi, Y. Dumond, 2002, Vol. 1, 767) với các chất phản ứng alkyl-kẽm bậc nhất và bậc hai với sự có mặt của chất xúc tác paladi, quá trình này cho phép điều chế một tập hợp phụ (Ie) của các hợp chất theo sáng chế, trong đó $R^g$ = $C_1$-$C_6$-alkyl bậc nhất hoặc bậc hai. Được ưu tiên là phản ứng với dietyl-kẽm hoặc 2-metylpropyl-kẽm bromua.

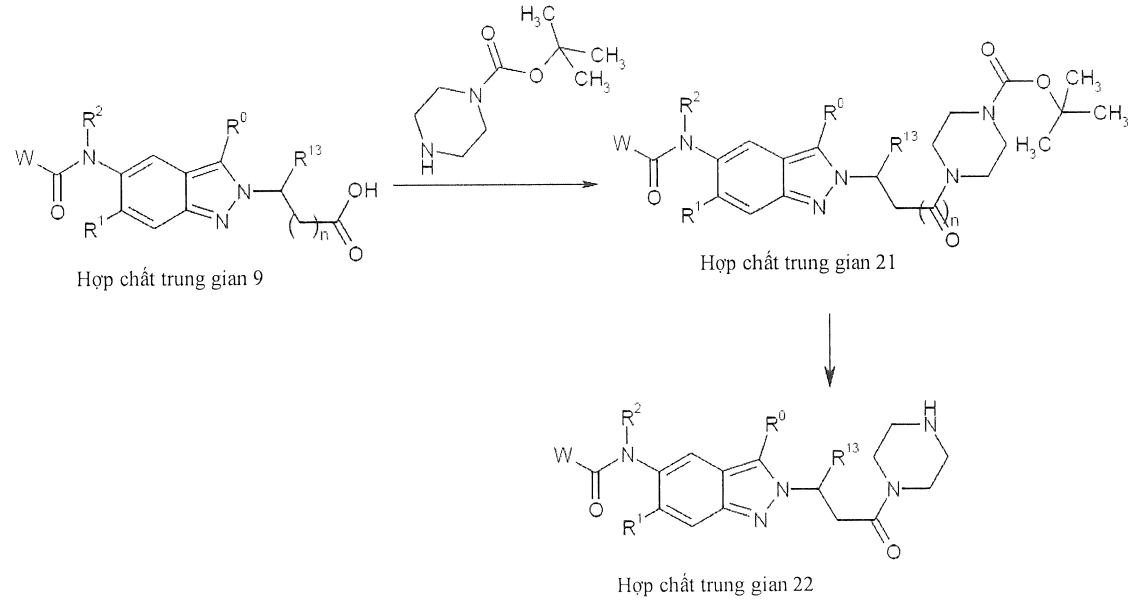


Hợp chất trung gian 20 (Ie)

Sơ đồ tổng hợp 9:

($R^g$ là $C_1$-$C_6$-alkyl bậc nhất hoặc bậc hai)

Các hợp chất trung gian khác có thể thu được theo sơ đồ tổng hợp 10: Hợp chất trung gian 9 có thể được phản ứng trong phản ứng ngẫu hợp amit như được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 1 để tạo ra hợp chất trung gian 21. Sử dụng hợp chất 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua kết hợp với hợp chất 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat là được ưu tiên. Hợp chất trung gian 21 sau đó có thể được chuyển đổi bằng phản ứng với axit trifloaxetic thành hợp chất trung gian 22 mà, trong phản ứng ngẫu hợp amit, có thể được phản ứng tương tự như các phương pháp được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 1 để tạo ra các hợp chất minh họa.

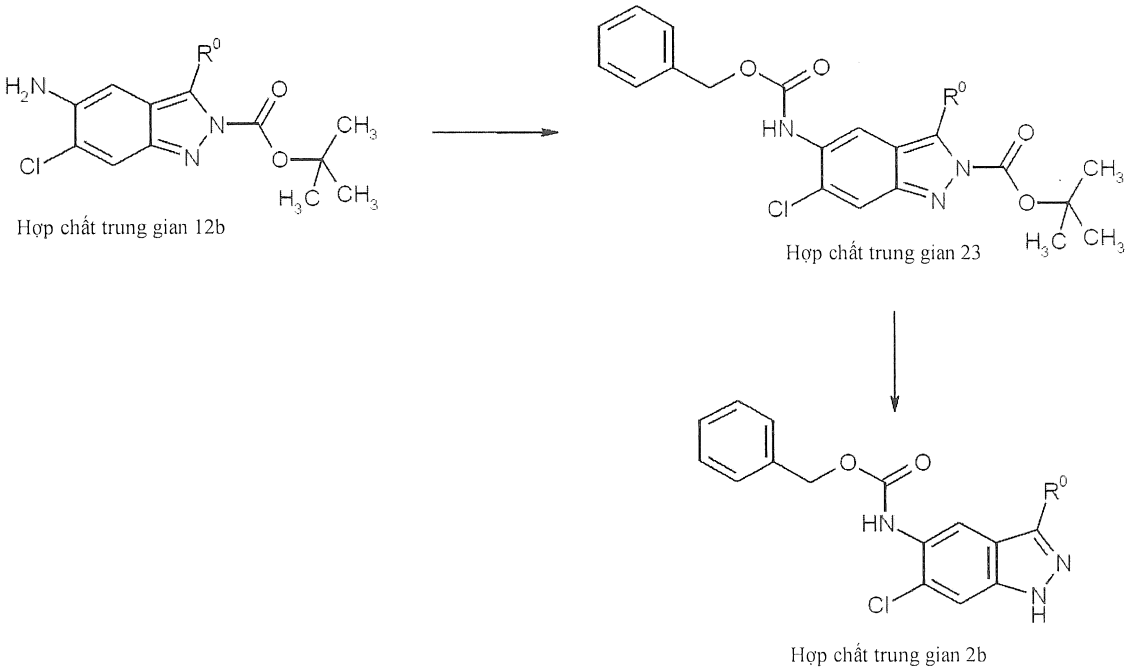


Hợp chất trung gian 9 Hợp chất trung gian 21 Hợp chất trung gian 22

Sơ đồ tổng hợp 10:

Hợp chất trung gian loại 2b có thể thu được theo sơ đồ tổng hợp 11: Hợp chất trung gian 12b được cho phản ứng với benzyl cacbonocloridat và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin trong THF để tạo ra hợp chất trung gian 23. Sau đó, phản ứng

với axit trifloaxetic trong diclometan dẫn đến các hợp chất trung gian 2b mà chúng được phản ứng thêm theo sơ đồ tổng hợp 1 để tạo ra hợp chất theo sáng chế.




Sơ đồ tổng hợp 11:

Các chữ viết tắt

| | |
|---|---|
| DMF | N,N-dimetylformamit |
| HPLC | phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography) |
| HOBt | 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat |
| UPLC | phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng (ultra-performance liquid chromatography) |
| DAD | bộ dò mảng điot (diode array detector) |
| EDC | 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua |
| ELSD | bộ dò tán xạ bay hơi (evaporating light scattering detector) |

| | |
|---|---|
| ESI | phương pháp ion hóa phun điện tử (electrospray ionization) |
| SQD | bộ dò tứ cực đơn (single quadrupole detector) |
| PTFE | polytetrafloetylen |
| CV | (các) thể tích cột |
| BOC | tert-butyloxycacbonyl |
| PG | nhóm bảo vệ |
| LG | nhóm rời chuyển |

Các phương pháp

Phương pháp phân tích HPLC:

Phương pháp A1: UPLC (ACN-HCOOH):

Thiết bị: WatersWaters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; pha động A: nước + 0,1% theo thể tích của axit formic (99%), pha động B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; tốc độ dòng 0,8ml/phút; nhiệt độ: 60°C; lượng bơm: 2µl; quét DAD: 210-400nm; ELSD.

Phương pháp A2: UPLC (ACN-NH3):

Thiết bị: WatersWaters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; pha động A: nước + 0,2% theo thể tích của amoniac (32%), pha động B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; tốc độ dòng 0,8ml/phút; nhiệt độ: 60°C; lượng bơm: 2µl; quét DAD: 210-400nm; ELSD.

Phương pháp A3: (LC-MS)

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity LC; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; pha động A: nước + 0,05% theo thể tích của axit formic, pha động B: axetonitril + 0,05% theo thể tích của axit formic; gradient: 0-1,7 phút 2-90% B, 1,7-2,0 phút 90% B; tốc độ dòng 1,2ml/phút; nhiệt độ: 60°C; lượng bơm: 2µl; quét DAD: 190-390nm; MS:

Agilent TOF 6230.

Phương pháp A4: (LC-MS)

Thiết bị: Waters Acquity; cột: Kinetex (Phenomenex), 50x2mm; pha động A: nước + 0,05% theo thể tích của axit formic, pha động B: axetonitril + 0,05% theo thể tích của axit formic; gradient: 0-1,9 phút 1-99% B, 1,9-2,1 phút 99% B; tốc độ dòng 1,5ml/phút; nhiệt độ: 60°C; lượng bơm: 0,5µl; quét DAD: 200-400nm.

Các phương pháp HPLC điều chế:

Phương pháp P1: Hệ thống: Hệ thống tự tinh chế Waters: Bơm 2545, bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; cột: XBridge C18 5µm 100x30mm; pha động: A: nước + 0,1% theo thể tích của axit formic, pha động B: axetonitril; gradient: 0-8 phút 10-100% B, 8-10 phút 100% B; tốc độ dòng: 50ml/phút; nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng; dung dịch: tối đa 250mg / tối đa 2,5ml DMSO hoặc DMF; lượng bơm: 1 x 2,5ml; dò: bước sóng quét DAD 210–400nm; MS ESI+, ESI-, phạm vi quét 160-1000 m/z.

Phương pháp P2: Hệ thống: Hệ thống tự tinh chế Waters: Bơm 254, bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100; cột: XBridge C18 5µm 100x30mm; pha động: A: nước + 0,2% theo thể tích của amoniac (32%), pha động B: metanol; gradient: 0-8 phút 30-70% B; tốc độ dòng: 50ml/phút; nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng; dò: bước sóng quét DAD 210–400nm; MS ESI+, ESI-, phạm vi quét 160-1000 m/z; ELSD.

Phương pháp P3: Hệ thống: Labomatic, bơm: HD-5000, bộ thu hồi phân đoạn: LABOCOL Vario-4000, bộ dò UV: Knauer UVD 2,1S; cột: XBridge C18 5µm 100x30mm; pha động A: nước + 0,2% theo thể tích của amoniac (25%), pha động B: axetonitril; gradient: 0-1 phút 15% B, 1-6,3 phút 15-55% B, 6,3-6,4 phút 55-100% B, 6,4-7,4 phút 100% B; tốc độ dòng: 60ml/phút; nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng; dung dịch: tối đa 250mg / 2ml DMSO; lượng bơm: 2 x 2 ml; dò: UV 218nm; phần mềm: SCPA PrepCon5.

Phương pháp P4: Hệ thống: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; cột: Chiralpak IA 5µm 250x20mm; pha động A: metanol, pha động B: etanol; gradient: đẳng dòng 50% B; tốc độ dòng: 15ml/phút; nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng;

dò: UV 254nm

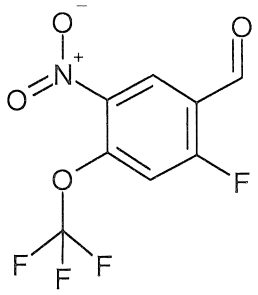
Phương pháp P5: Hệ thống: Labomatic, bơm: HD-5000, bộ thu hồi phân đoạn: LABOCOL Vario-4000, bộ dò UV: Knauer UVD 2,1S; cột: Chromatorex RP C18 10µm 125x30mm, pha động: A: nước + 0,1% theo thể tích của axit formic, pha động B: axetonitril; gradient: 0 - 15 phút 65 – 100% B; tốc độ dòng: 60ml/phút; nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng; dung dịch: tối đa 250mg / 2ml DMSO; lượng bơm: 2 x 2ml; dò: UV 254nm; phần mềm: SCPA PrepCon5.

Vi sóng

CEM Discover S-Class; thiết bị lấy mẫu tự động: CEM Explorer; phần mềm: CEM Synergy; phương pháp: Phương thức gia nhiệt động học, 300 W, tối đa 18 bar.

Các hợp chất trung gian

2-flo-5-nitro-4-(triflometoxy)benzaldehyt

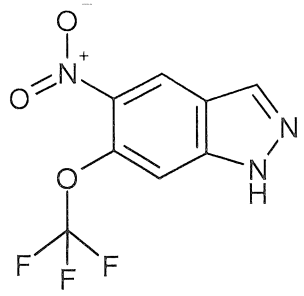


20,9g (100,4mmol) hợp chất 2-flo-4-(triflometoxy)benzaldehyt được hòa tan trong 100ml axit sulphuric (khối lượng = 96%) và trong bình thót cổ ba cổ có lắp bộ phận khuấy cơ học, phễu nhỏ giọt và nhiệt kế đo nhiệt độ bên trong, được làm lạnh xuống nhiệt độ -15°C. Trong thời gian 60 phút, axit nitro hóa (28ml axit sulphuric (khối lượng = 96%) trong 14ml axit nitric (khối lượng = 65%)), axit này đã được điều chế và làm lạnh trước, được bổ sung từng giọt vào dung dịch này. Trong khi bổ sung, nhiệt độ bên trong dao động trong khoảng từ -15°C đến -12°C. Sau khi kết thúc việc bổ sung từng giọt, tiếp tục thao tác khuấy trong thời gian 1 giờ nữa (nhiệt độ bên trong -13°C). Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước đá và được chiết ba lần, mỗi lần bằng 150ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô đặc. Quá trình này tạo ra 25,4g (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, cloFORM-d) δ = 7,34 (dd, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 0-2

5-Nitro-6-(triflometoxy)-1H-indazol



25,4g (100,4mmol) hợp chất 2-flo-5-nitro-4-(triflometoxy)benzaldehyt đầu tiên được nạp vào trong 200ml etanol nguyên chất và 25ml (513,6mmol) hydrazin hydrat được bổ sung vào đó. Màu của dung dịch trở nên thẫm. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được bổ sung vào 1,4L nước và được khuấy mạnh trong thời gian 10 phút. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút và được rửa ba lần, mỗi lần bằng 40ml nước. Chất rắn tạo ra được làm khô trong tủ sấy khô chân không ở nhiệt độ +50°C qua đêm. Quá trình này tạo ra 19,4g (78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

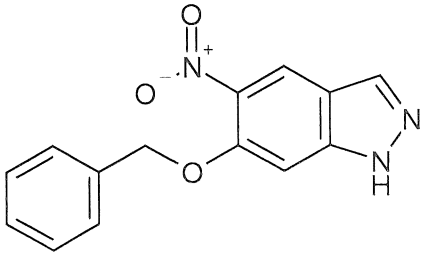
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,03 phút

MS (ESIpos): m/z = 248 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7,86 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 13,87 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 0-3

6-(Benzyloxy)-5-nitro-1H-indazol



20,0g (111,6mmol) hợp chất 5-nitro-1H-indazol-6-ol (CAS No. 1082041-56-2)

đầu tiên được nạp vào trong 750ml tetrahydrofuran và 13,9ml (134,0mmol) rượu benzylic và 35,1g (134,0mmol) triphenylphosphin được bổ sung vào đó. Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, và 26,03ml (134,0mmol) diisopropylazo dicarboxylat được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và sau đó, ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và được cô đặc. Phần còn lại được kết hợp trong diclometan, Isolute® HM-N (Biotage) được bổ sung vào đó và trong khi cô đặc, phần còn lại được hấp phụ lên Isolute. Isolute được đưa lên hộp (750g; KP-Sil) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; tốc độ dòng: 200ml/phút; gradient: đẳng dòng 88:12 (1 CV), 88:12->20:80 (10 CV), đẳng dòng 20:80 (2 CV)). Các phần sản phẩm kết hợp được cô đặc và làm khô. Quá trình này tạo ra 18,908g (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

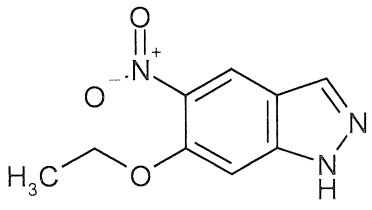
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,09 phút

MS (ESIpos): m/z = 270 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ = 5,35 (s, 2 H), 7,25 - 7,57 (m, 6 H), 8,20 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 13,38 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 0-4

6-etoxy-5-nitro-1H-indazol



100mg (0,56mmol) hợp chất 5-nitro-1H-indazol-6-ol (CAS No. 1082041-56-2) đầu tiên được nạp vào trong 668µl hợp chất N,N-dimetylformamit và 93mg (0,67mmol) kali cacbonat và 54µl (0,67mmol) iodoetan được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được lọc qua bộ lọc

kị nước và được cô đặc. Phần còn lại được kết hợp trong diclometan, Isolute® HM-N (Biotage) được bổ sung vào đó và trong khi cô đặc, phần còn lại được hấp phụ lên Isolute. Isolute được đưa lên hộp (25 g; KP-Sil) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; tốc độ dòng: 25ml/phút; gradient: đẳng dòng 88:12 (1 CV), 88:12->0:100 (10 CV), đẳng dòng 0:100 (2 CV)). Các phần sản phẩm kết hợp được cô đặc và làm khô. Quá trình này tạo ra 89mg (77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

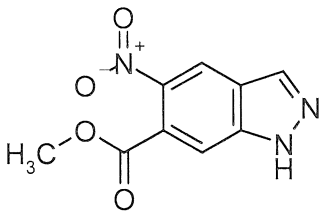
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,89 phút

MS (ESIpos): m/z = 208 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ = 1,37 (t, 3 H), 4,23 (q, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 13,31 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 0-5

Metyl 5-nitro-1H-indazol-6-carboxylat



4,60g (26,1mmol) metyl 1H-indazol-6-carboxylat được hòa tan trong 120ml axit sulphuric (khối lượng = 96%) và trong bình thót cổ ba cổ có lắp bộ phận khuấy cơ học, phễu nhỏ giọt và nhiệt kế đo nhiệt độ bên trong, được làm lạnh xuống nhiệt độ -15°C. Trong thời gian 15 phút, axit nitro hóa (9,2ml axit sulphuric (khối lượng = 96%) trong 4ml axit nitric (khối lượng = 65%)), axit này đã được điều chế và làm lạnh trước, được bổ sung từng giọt vào dung dịch này. Trong khi bổ sung, nhiệt độ bên trong dao động trong khoảng từ -15°C đến -12°C. Sau khi kết thúc việc bổ sung từng giọt, tiếp tục thao tác khuấy trong thời gian 1 giờ nữa (nhiệt độ bên trong -5°C). Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước đá và chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và được làm khô trong tủ sấy ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 5,49g (91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

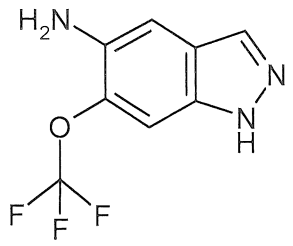
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,21 phút

MS (ESIpos): m/z = 471 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,85 (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,79 - 7,91 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 12,84 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 1-1

6-(Triflometoxy)-1H-indazol-5-amin



10,0g (40,5mmol) hợp chất 5-nitro-6-(triflometoxy)-1H-indazol (hợp chất trung gian 0-2) được hòa tan trong 400ml metanol. Sau đó, dung dịch được khử bỏ khí và được xối sạch bằng nitơ (thao tác này được lặp lại hai lần). 2,48g (2,0mmol) paladi trên than hoạt tính được bổ sung vào đó. Bình thót cổ được hút chân không và được xối sạch bằng hydro. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong điều kiện áp suất hydro chuẩn ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc PTFE có Xelit và được cô đặc. Quá trình này tạo ra 7,2g (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

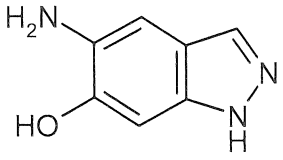
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,75 phút

MS (ESIpos): m/z = 218 $(M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 4,91 (s, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 12,72 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 1-2

5-Amino-1H-indazol-6-ol



Tương tự như hợp chất trung gian 1-1, 6,5g (36,3mmol) hợp chất 5-nitro-1H-

indazol-6-ol (CAS No. 1082041-56-2) được hòa tan trong 1,5L metanol và được hydro hóa bằng 193mg (1,8mmol) paladi trên than hoạt tính trong điều kiện áp suất hydro chuẩn ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 5 giờ. Quá trình này tạo ra 5,28g (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

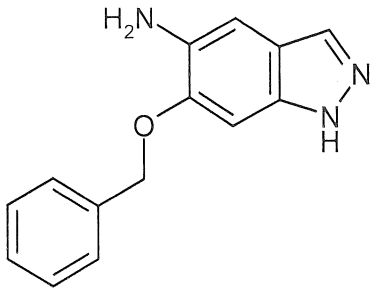
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,26 phút

MS (ESIpos): m/z = 150 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 4,37 (br. s., 2 H) 6,71 - 6,78 (m, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 12,17 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 1-3

6-(Benzyloxy)-1H-indazol-5-amin




18,5g (68,7mmol) hợp chất 6-(benzyloxy)-5-nitro-1H-indazol (hợp chất trung gian 0-3) được hòa tan trong 500ml etanol và đầu tiên được nạp vào trong bình thót cổ ba cổ thể tích 1L có bộ phận khuấy cơ học và bộ ngưng hồi lưu và 100ml nước được bổ sung vào đó. 19,2g (343,5mmol) bột sắt và 1,84g (34,35mmol) amoni clorua sau đó được bổ sung vào đó. Huyền phù màu nâu được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ 25°C sử dụng chậu nước và được lọc qua Xelit (dịch lọc màu trong). Bánh lọc được rửa bằng etanol. Dịch lọc được cô đặc cho tới khoảng 200ml dung môi còn lại. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào 2L nước. Huyền phù được làm lạnh và sau đó, phần kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút. Bánh lọc được rửa hai lần, mỗi lần bằng 150ml nước và hai lần, mỗi lần bằng 100ml dietyl ete. Phần kết tủa được làm khô trong tủ sấy khô chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 5 giờ và sau đó, lại được hydro hóa trong thời gian 5 giờ sử dụng 193mg (1,81mmol) paladi trên than hoạt tính ở nhiệt độ 25°C trong điều kiện áp suất hydro chuẩn. Quá trình này tạo ra 15,28g (92% so với lý thuyết) hợp chất

nêu ở phần đề mục.

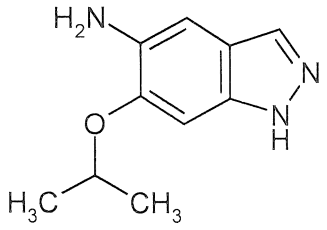
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,66 phút

MS (ESIpos): m/z = 240 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 4,54 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,22 - 7,45 (m, 3 H), 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 12,43 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 1-4

6-Isopropoxy-1H-indazol-5-amin



10g (45,2mmol) hợp chất 6-isopropoxy-5-nitro-1H-indazol (CAS No. 1082041-56-2) được hòa tan trong 200ml etanol và được hydro hóa bằng 1,20g (1,13mmol) paladi trên than hoạt tính trong điều kiện áp suất hydro chuẩn ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Xelit, bánh lọc được rửa bằng etanol và dịch lọc được cô đặc. Phần cặn còn lại được cho tiến hành hòa tan ban đầu bằng lượng nhỏ etanol trong bể siêu âm, dietyl ete được bổ sung vào đó và phần cặn còn lại được phân cắt tiếp trong bể siêu âm. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút và được rửa bằng lượng nhỏ dietyl ete và hexan, thu được 4,69g (54%) sản phẩm. Dịch lọc được cô đặc và được đưa lên hộp Biotage SNAP (100 g; KP-Sil) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; gradient: 90:10->35:65 (9,2 CV), đẳng dòng 35:65 (1 CV)). Các phần sản phẩm kết hợp được cô đặc và phần còn lại được cắt bằng hỗn hợp của hexan và diclometan (2:1) trong bể siêu âm. Chất rắn tạo ra được lọc ra. Quá trình này tạo ra thêm 2,36g (27% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,75 phút

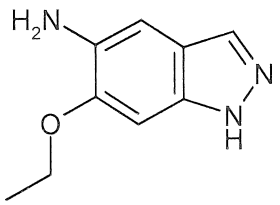
MS (ESIpos): m/z = 192 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,31 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 4,57 -

4,68 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 12,34 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 1-5

6-etoxy-1H-indazol-5-amin



Tương tự như hợp chất trung gian 1-1, 65mg (0,31mmol) hợp chất 6-etoxy-5-nitro-1H-indazol (hợp chất trung gian 0-4) được hòa tan trong 4,1ml metanol và được hydro hóa bằng 33mg (0,03mmol) paladi trên than hoạt tính trong điều kiện áp suất hydro chuẩn ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 5 giờ. Quá trình này tạo ra 54mg (97% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

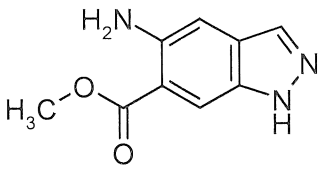
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,64 phút

MS (ESIpos): m/z = 178 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,40 (t, 3 H), 4,07 (q, 2 H), 4,47 (br. s., 2 H), 6,81 (s, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 12,39 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 1-6

Metyl 5-amino-1H-indazol-6-carboxylat



Tương tự như hợp chất trung gian 1-1, 5,48g (24,8mmol) metyl 5-nitro-1H-indazol-6-carboxylat (hợp chất trung gian 0-9) được hòa tan trong 293ml metanol và được hydro hóa bằng 1,32g (1,24mmol) paladi trên than hoạt tính trong điều kiện áp suất hydro chuẩn ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 3 giờ. Quá trình này tạo ra 4,52g (91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

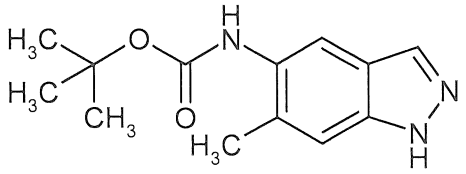
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,75 phút

MS (ESIpos): m/z = 222 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 3,85 (s, 3 H), 6,05 (br. s., 2 H), 6,99 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 12,83 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 2-1

tert-Butyl (6-metyl-1H-indazol-5-yl)carbamat



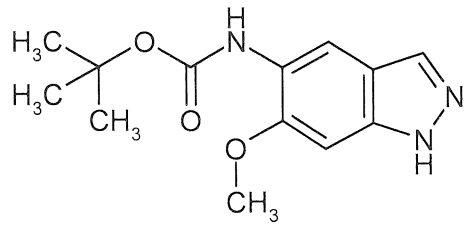
10,3g (70,0mmol) hợp chất 6-metyl-1H-indazol-5-amin (CAS No: 81115-45-9) được tạo huyền phù trong 150ml tetrahydrofuran, 13,4ml (80,0mmol) hợp chất N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung 5,52g (25,3mmol) di-tert-butyl dicacbonat ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, tạo ra 17,6g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng không cần tinh chế.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,01 phút

MS (ESIpos): m/z = 248 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 2-2

tert-Butyl (6-metoxy-1H-indazol-5-yl)carbamat



4,0g (24,5mmol) hợp chất 6-metoxy-1H-indazol-5-amin (CAS No. 749223-61-8) được hòa tan trong 30ml tetrahydrofuran, và 5,35g (24,5mmol) di-tert-butyl dicacbonat được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phần còn lại được tạo huyền phù trong 20ml diclometan. 200ml hexan được bổ sung vào đó và huyền phù tạo ra được khuấy cùng với làm lạnh trong bể nước đá trong thời gian 25 phút. Phần kết tủa được lọc ra bằng cách hút, được rửa hai lần bằng 25ml hexan và làm khô. Quá trình này tạo

ra 4,83g (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

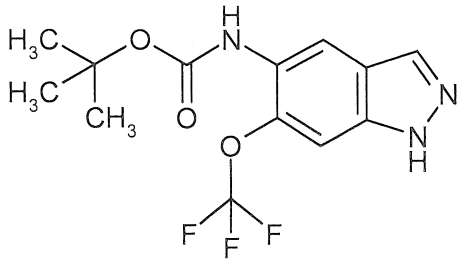
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,08 phút

MS (ESIpos): m/z = 264 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, cloFORM-d) δ = 1,56 (s, 9 H), 3,95 (s, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 7,12 (br. s., 1 H), 7,94 (d, 1 H), 8,40 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 2-3

tert-Butyl [6-(triflometoxy)-1H-indazol-5-yl]carbamat



5,0g (23,0mmol) hợp chất 6-(triflometoxy)-1H-indazol-5-amin (hợp chất trung gian 1-1) được tạo huyền phù trong 100ml tetrahydrofuran, 4,81ml (27,6mmol) hợp chất N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung 5,52g (25,3mmol) di-tert-butyl dicacbonat ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Lượng 3,52g khác (16,1mmol) của di-tert-butyl dicacbonat được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc, kết hợp vào trong etyl axetat và được rửa bằng 0,5M axit clohydric, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và dung dịch được cô đặc sau khi lọc. Phần còn lại được kết hợp trong diclometan, Isolute® HM-N (Biotage) được bổ sung vào đó và trong khi cô đặc, phần còn lại được hấp phụ lên Isolute. Isolute được đưa lên hộp Biotage SNAP (340g; KP-Sil) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; gradient: đẳng dòng 90:10 (3 CV), 90:10->80:20 (2 CV), đẳng dòng 80:20 (7 CV), 80:20->75:25 (1 CV), đẳng dòng 75:25 (7 CV)). Các phần sản phẩm kết hợp được cô đặc và chất rắn màu nậu nhạt được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình

này tạo ra 3,48g (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

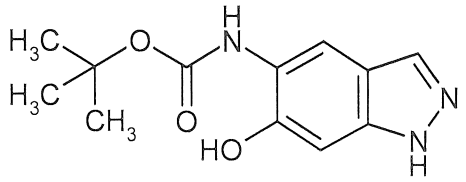
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,15 phút

MS (ESIpos): m/z = 318 $(M+H)^+$

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ =1,44 (s, 9 H), 7,51 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 2-4

tert-Butyl (6-hydroxy-1H-indazol-5-yl)carbamat



8,05g (36,8mmol) di-tert-butyl dicacbonat được tạo huyền phù trong 125ml tetrahydrofuran và 5,0g (33,5mmol) hợp chất 5-amino-1H-indazol-6-ol (hợp chất trung gian 1-2) được bổ sung từng chút một cùng với thao tác khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc, phần còn lại được kết hợp vào trong metanol và 2ml dung dịch nước natri hydroxit 1M và 2ml nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút nữa và metanol sau đó được trưng cất ra. 1M axit clohydric được bổ sung vào phần còn lại cho tới khi đạt tới độ pH 7. Hỗn hợp sau đó được chiết bằng diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô đặc. Quá trình này tạo ra 7,50g (90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

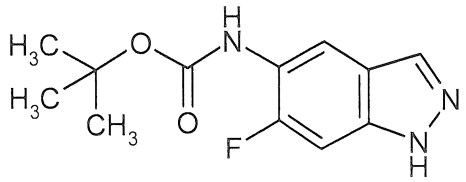
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 0,95 phút

MS (ESIpos): m/z = 250 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,47 (s, 9 H) 6,88 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 10,19 (br. s., 1 H) 12,50 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 2-5

tert-Butyl (6-flo-1H-indazol-5-yl)carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 2-2, 4,96g (32,8mmol) hợp chất 6-flo-1H-indazol-5-amin (CAS No.: 709046-14-0), 7,16g (32,8mmol) di-tert-butyl dicacbonat và 6,28ml (36mmol) hợp chất N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 51ml tetrahydrofuran và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 20 giờ. Quá trình này tạo ra 5,72g (69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

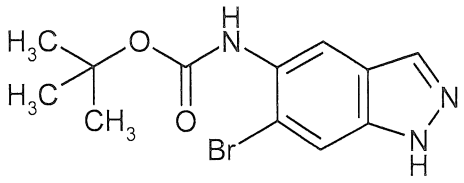
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,01 phút

MS (ESIpos): m/z = 252 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (s, 9H), 7,35 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 2-6

tert-Butyl (6-bromo-1H-indazol-5-yl)carbamat



7,05g (17,1mmol) hỗn hợp của tert-butyl 6-bromo-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-1H-indazol-1-carboxylat và tert-butyl 6-bromo-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-carboxylat (hợp chất trung gian 10 và 11) được hòa tan trong 141ml dimetylformamit, và 2,17g (20,5mmol) natri cacbonat trong 71ml nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 24 giờ. Diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng 0,5M axit clohydric và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulphat và được cô đặc. Sản phẩm được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 5,35g (98% so với lý thuyết) sản phẩm.

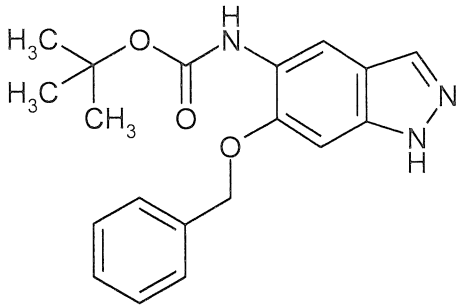
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,09 phút

MS (ESIneg): m/z = 310 $(M(^{79}Br)-H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, cloFORM-d) δ = 1,57 (s, 9 H) 7,01 (br. s., 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 2-7

tert-Butyl [6-(benzyloxy)-1H-indazol-5-yl]carbamat



7,50g (30,1mmol) tert-butyl (6-hydroxy-1H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 2-4) được hòa tan trong 150ml hợp chất N,N-dimetylformamit, và 5,66g (33,1mmol) benzyl bromua và 8,32g (60,2mmol) kali cacbonat được bổ sung kết hợp với khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, các pha được tách và được lọc qua bộ lọc kị nước. Phần còn lại được kết hợp trong diclometan và trong khi cô đặc, được hấp phụ lên Isolute. Isolute được đưa lên hộp Biotage SNAP (340g; KP-Sil) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; gradient 100:0->60:40 (10 CV), isoratic 60:40 (9 CV)). Các phần sản phẩm kết hợp được cô đặc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 3,46g (34% so với lý thuyết) sản phẩm.

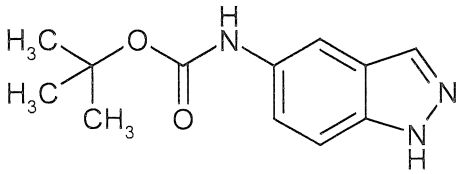
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,27 phút

MS (ESIpos): m/z = 340 $(M+H)^+$

1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d): δ = 1,55 (s, 9 H) 5,20 (s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 5 H) 7,94 (d, J=0,75 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 2-8

tert-Butyl-1H-indazol-5-ylcarbamat



25,5g (191,5mmol) 1H-indazol-5-amin (CAS No. 19335-11-6) đầu tiên được nạp vào trong 300ml tetrahydrofuran, 37ml N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào đó, 41,8g (191,5mmol) di-tert-butyl dicacbonat được bổ sung từng chút một vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, tạo ra 44,6g (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

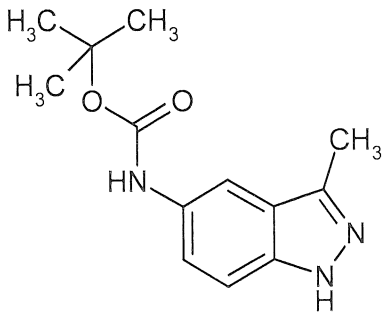
UPLC-MS (METHOD A1): $R_t$ = 0,96 phút

MS (ESIpos): m/z = 234 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1,44 (s, 9H), 7,24 - 7,46 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,24 (br. s., 1H), 12,86 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 2-9

tert-Butyl (3-metyl-1H-indazol-5-yl)carbamat



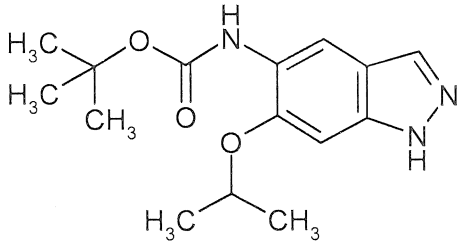
1,00g (6,8mmol) 3-metyl-1H-indazol-5-amin được phản ứng tương tự với 1,48g (6,8mmol) di-tert-butyl cacbonat và 1,3ml (7,5mmol) N,N-diisopropyletylamin trong 15ml THF qua đêm. Tiến hành cô tạo ra 1,70g hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (METHOD A1): Rt = 1,01 phút

MS (ESIpos): m/z = 248 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 2-10

tert-Butyl (6-isopropoxy-1H-indazol-5-yl)carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 2-2, 2,2g (11,6mmol) hợp chất 6-isopropoxy-1H-indazol-5-amin (hợp chất trung gian 1-4) được phản ứng với 2,52g (11,6mmol) di-tert-butyl dicacbonat và 2,21ml (12,7mmol) N,N-diisopropyletylamin. Quá trình này tạo ra 2,72g (81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

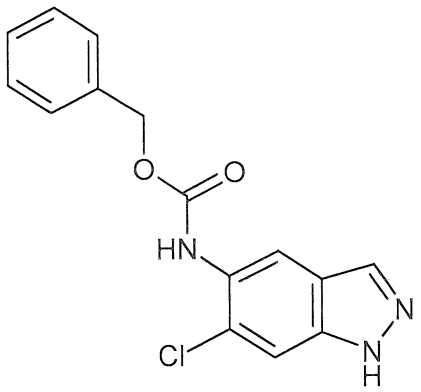
UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,20

MS (ESIpos): m/z = 292 $(M+H)^+$

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,34 (d, 6H), 1,47 (s, 9H), 4,63- 4,74 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 12,68 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 2-11

Benzyl (6-clo-1H-indazol-5-yl)carbamat

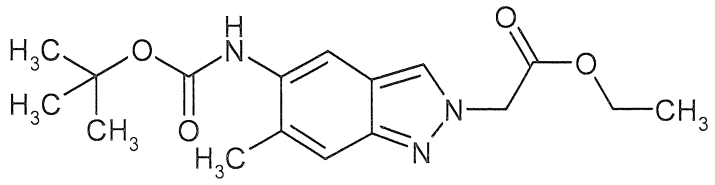


6,1ml axit trifloaxetic được bổ sung vào 4,61g tert-butyl-5-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-6-clo-2H-indazol-2-carboxylat (hợp chất trung gian 23-1, sản phẩm thô) trong 40ml diclometan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung và chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và làm khô. Quá trình này tạo ra 2,11g chất rắn màu nâu nhạt (sản phẩm thô).

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, các tín hiệu lựa chọn): δ [ppm]= 5,13 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,13 (br. s., 1H), 13,15 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 3-1

etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-metyl-2H-indazol-2-yl}axetat



10,0g (40,4mmol) tert-butyl (6-metyl-1H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 2-1) được khuấy cùng với 9,00ml (80,9mmol) etyl bromoaxetat trong 75ml tetrahydrofuran với sự có mặt của 17,1ml (80,9mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc ra và được rửa hai lần bằng etyl axetat. Nước được bổ sung vào dịch lọc và pha hữu cơ được tách và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa và được cô đặc. Phần còn lại được kết hợp trong diclometan, Isolute® HM-N (Biotage) được bổ sung vào đó và trong khi cô đặc, phần còn lại được hấp phụ lên Isolute. Isolute được đưa lên hộp Biotage SNAP (340g; KP-Sil) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; tốc độ dòng: 100ml/phút; gradient: đẳng dòng 100:10 (1 CV), 100:0->50:50 (20 CV), đẳng dòng 50:50 (0,2 CV)). Các phần sản phẩm kết hợp được cô đặc và làm khô. Quá trình này tạo ra 8,90g (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

Trong thực nghiệm thứ hai, 213mg hợp chất nêu ở phần đề mục thu được theo cách tương tự từ 2,00g tert-butyl (6-metyl-1H-indazol-5-yl)carbamat sử dụng 2,24g kali cacbonat thay cho N,N-dixyclohexylmetylamin ở nhiệt độ 80°C trong N,N-dimetylformamit, với hai lần tinh chế liên tục trên silicagel (hexan/etyl axetat).

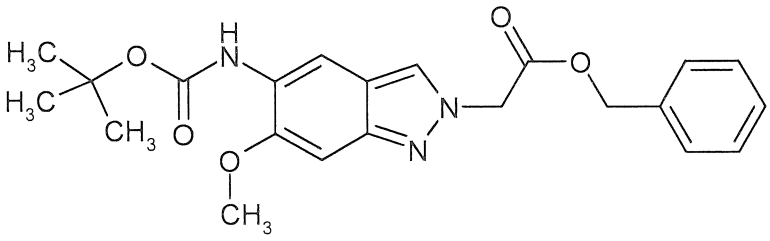
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,14 phút

MS (ESIpos): m/z = 334 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 3-2

Benzyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 3-1, 4,17g (15,8mmol) tert-butyl (6-metoxy-1H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 2-2) trong 50ml THF được khuấy cùng với 2,51ml (15,8mmol) benzyl bromoaxetat và 3,36ml (15,8mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 4 giờ, 2,51ml (15,8mmol) benzyl bromoaxetat và 3,36ml (15,8mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 18 giờ nữa. Xử lý và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; tốc độ dòng: 100ml/phút; gradient: đẳng dòng 100:10 (5 phút), 100:0->75:25 (20 phút), đẳng dòng 75:25 (5 phút), 75:25->50:50 (15 phút), đẳng dòng 50:50 (5 phút), 50:50->20:80 (6 phút)) tạo ra 3,22g (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

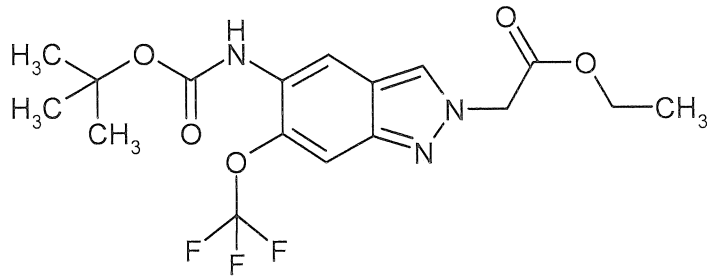
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,37 phút

MS (ESIpos): m/z = 412 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,47 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,28 - 7,42 (m), 7,79 (s, 1H), 7,94 (br. s., 1H), 8,21 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 3-3

Etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-2-yl}axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 3-1, 3,17g (10,0mmol) tert-butyl [6-(triflometoxy)-1H-indazol-5-yl]carbamat (hợp chất trung gian 2-3), 5,54ml (50mmol) etyl bromoaxetat và 10,7ml (50mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin trong 20ml tetrahydrofuran được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ. Xử lý và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/diclometan/etyl axetat; gradient: đẳng dòng 90:5:5 (5 CV), 90:5:5->85:7,5:7,5 (5 CV), đẳng dòng 85:7,5:7,5 (11 CV), 85:7,5:7,5->80:10:10 (3 CV), đẳng dòng 80:10:10 (9 CV)) tạo ra 512mg (13% so với lý thuyết) sản phẩm.

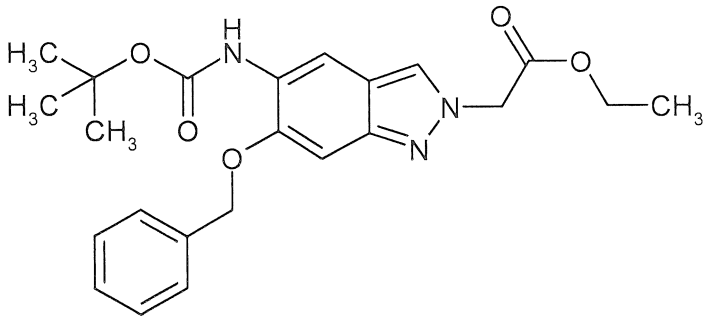
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,29 phút

MS (ESIpos): m/z = 404 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 1,22 (t, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 4,18 (q, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 3-4

Etyl {6-(benzyloxy)-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 3-1, 3,46g (10,2mmol) tert-butyl [6-(benzyloxy)-1H-indazol-5-yl]carbamat (hợp chất trung gian 2-7), 2,26ml (20,3mmol) etyl bromoaxetat và 4,36ml (20,3mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin trong 50ml tetrahydrofuran được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. 2,26ml (20,3mmol) etyl bromoaxetat nữa và 4,36ml (20,3mmol) N,N-dixyclohexylamine được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 22 giờ nữa. Xử lý và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; gradient 90:10->65:35 (10 CV), isoratic 65:35 (5 CV), 65:35->50:50 (5 CV), đẳng dòng 50:50 (5 CV)) tạo ra 2,37g (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

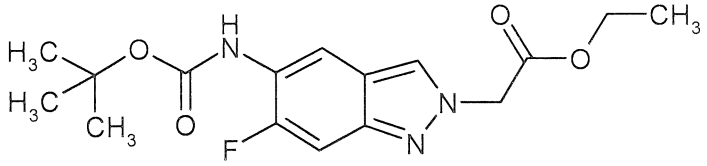
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,43 phút

MS (ESIpos): m/z = 426 $(M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ = 1,28 (t, 3 H), 1,54 (s, 9 H), 4,25 (q, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,32 - 7,49 (m, 5 H), 7,82 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 3-5

Etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-flo-2H-indazol-2-yl}axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 3-1, 5,44g (21,6mmol) tert-butyl (6-flo-1H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 2-5), 4,80ml (43,3mmol) etyl bromoaxetat và 9,18ml (43,3mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin trong 30ml tetrahydrofuran được khuấy trong thời gian 72 giờ, với 0,96ml (8,6mmol) etyl bromoaxetat và 1,84ml (8,6mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin bổ sung thêm lần lượt được bổ sung sau thời gian 24 giờ và 48 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, được kết hợp vào trong diclometan, được rửa bằng nước, làm khô và được cô đặc. Xử lý và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/diclometan/etyl axetat; đẳng dòng 40:48:12 (8 CV)) tạo ra 3,75g (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

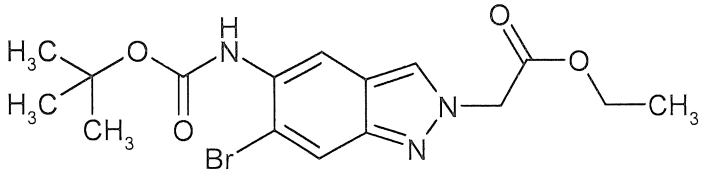
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,15 phút

MS (ESIpos): m/z = 338 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 4,17 (q, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 3-6

Etyl {6-bromo-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 3-1, 4,85g (15,5mmol) tert-butyl (6-bromo-1H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 2-6), 6,89ml (62,1mmol) etyl bromoaxetat và 13,3ml (62,1mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin trong 50ml tetrahydrofuran được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ. Xử lý và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/diclometan/etyl axetat; gradient: đẳng dòng 80:10:10 (16 CV), 80:10:10->75:12,5:12,5 (1 CV), đẳng dòng 75:12,5:12,5 (8 CV)) tạo ra 2,01g (32% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

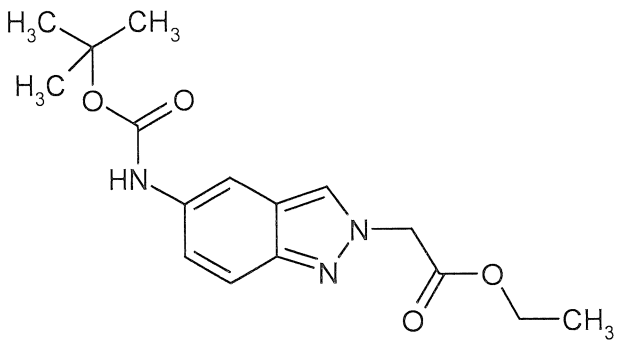
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,27 phút

MS (ESIpos): m/z = 398 ($M(^{79}Br)+H)^+$

$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 4,17 (q, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,54 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 3-7

Etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetat



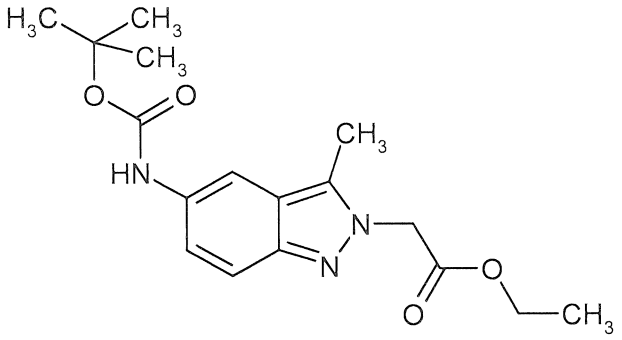
10,5g (76,3mmol) kali cacbonat và 4,67ml (42,0mmol) etyl bromoaxetat được bổ sung vào 8,90g (38,1mmol) tert-butyl 1H-indazol-5-ylcarbamat (hợp chất trung gian 2-8) trong 80ml N,N-dimetylformamit và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô và cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel

(hexan/etyl axetat). Quá trình này tạo ra 2,4g hợp chất nêu ở phần đề mục là thành phần chính ở dạng hỗn hợp với tert-butyl 1H-indazol-5-ylcarbamat (nguyên liệu khởi đầu).

$^1$H-NMR (500 MHz, CLOROFORM-d, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,28 (t, 3H), 4,25 (q, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 3-8

Etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-3-metyl-2H-indazol-2-yl}axetat



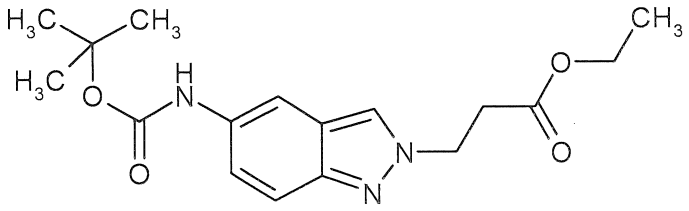
Hỗn hợp của 1,70g tert-butyl (3-metyl-1H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 2-9) (sản phẩm thô) và 842µl (7,6mmol) etyl bromoaxetat và 1,90g (13,7mmol) kali cacbonat trong 10ml N,N-dimetylformamit được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết ba lần bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp tinh chế sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat). Quá trình này tạo ra 436mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (METHOD A1): $R_t$ = 1,12 phút

MS (ESIpos): m/z = 334 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 3-9

Etyl 3-{5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}propanoat



1,0g (4,3mmol) tert-butyl 1H-indazol-5-ylcarbamat (hợp chất trung gian 2-8), 656µl (5,1mmol) etyl bromopropionat và 1,30g (9,4mmol) kali cacbonat trong 6,4ml N,N-dimetylformamit được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 90 phút. Xử lý và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; gradient 100:0->80:20 (5 CV), 80:20->70:30 (5 CV), 70:30->60:40 (5 CV)) tạo ra 640mg (45% so với lý thuyết) sản phẩm.

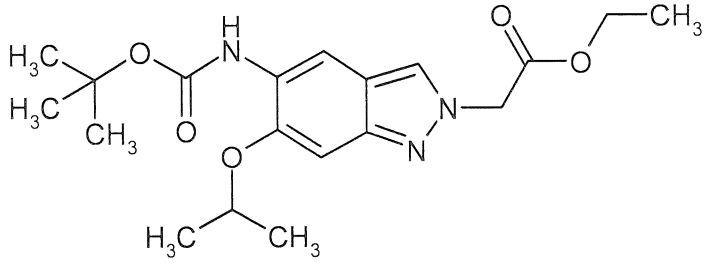
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,12 phút

MS (ESIpos): m/z = 334 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,13 (t, 3H), 1,48 (s, 9H), 3,00 (t, 2H), 4,04 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,17 – 7,24 (m, 1H), 7,43 -7,50 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 3-10

Etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-isopropoxy-2H-indazol-2-yl}axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 3-5, 2,72g (9,3mmol) tert-butyl (6-isopropoxy-1H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 2-10) được phản ứng với 3,10ml (28,0mmol) etyl bromoaxetat. Quá trình này tạo ra 1,84g (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

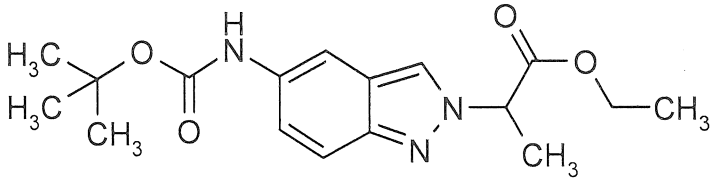
UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,32 phút

MS (ESIpos): m/z = 378 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 (t, 3H), 1,34(d, 6H), 1,48 (s, 9H), 4,16 (q, 2H), 4,68 – 4,75 (m, 1H), 5,27 (s,2H), 6,98 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 3-11

Etyl 2-{5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}propanoat

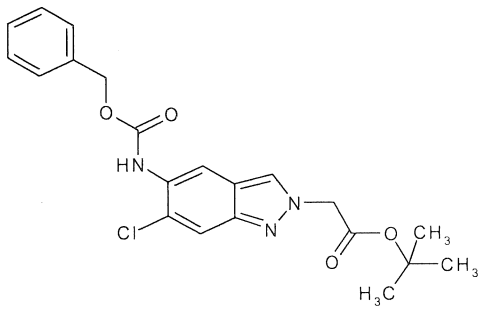


Hỗn hợp của 15,0g (64,3mmol) tert-butyl 1H-indazol-5-ylcarbamat (hợp chất trung gian 2-8), 9,21ml (70,7mmol) etyl 2-bromopropanoat và 17,8g (128,6mmol) kali cacbonat trong 100ml N,N-dimetylformamit được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat, và phần chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat). Quá trình này tạo ra 6,10g (28% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,14 (t, 3H), 1,49(s, 9H), 1,77 (d, 3H), 4,07 - 4,17 (m, 2H), 5,52 (q, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,85 (br. s., 1H), 8,32 (s, 1H), 9,22 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 3-12

tert-Butyl (5-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-6-clo-2H-indazol-2-yl)axetat



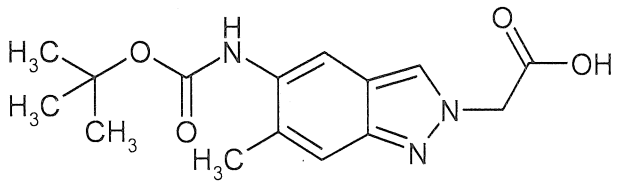
2,11g benzyl (6-clo-1H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 2-11) đầu tiên được nạp vào trong 20ml THF, 1,5ml tert-butyl bromoaxetat và 2,2ml N,N-dixyclohexylmetylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C qua đêm. 0,75ml tert-butyl bromoaxetat và 1,1ml N,N-dixyclohexylmetylamin khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Chất rắn được lọc ra, bánh lọc được rửa bằng etyl axetat, nước được bổ sung vào phần dịch lọc, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng 1M dung dịch nước axit clohydric, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua, được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký

cột trên silicagel. Quá trình này tạo ra 950mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng bọt màu vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,43 (s, 9H), 5,14 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,29 – 7,47 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,09 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 4-1

Axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-6-metyl-2H-indazol-2-yl}axetic



10,7g (254mmol) lithi hydroxit monohydrat hòa tan trong 50ml nước được bổ sung vào 10,6g (25,4mmol, 80%) etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-metyl-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-1) trong 100ml tetrahydrofuran và 10ml etanol và hỗn hợp được khuấy. Quá trình này dẫn đến sự kết tủa chất rắn. Sau thời gian 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được axit hóa tới độ pH 4 sử dụng 2M axit clohydric và chất rắn được lọc ra, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô. Quá trình này tạo ra 6,98g (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

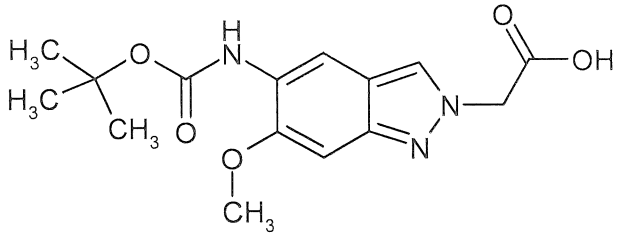
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,92 phút

MS (ESIpos): m/z = 306 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,44 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 4-2

Axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 3,2g benzyl {5-[(tert-

butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-2) tạo ra 1,91g hợp chất nêu ở phần đề mục.

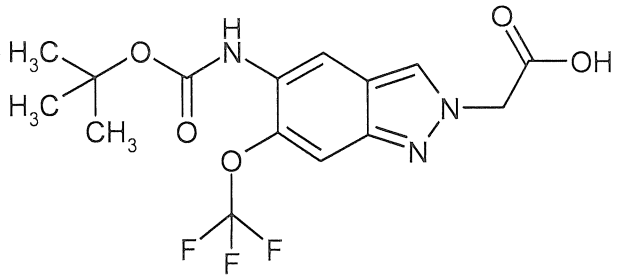
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,04 phút

MS (ESIpos): m/z = 322 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,47 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,93 (br. s., 1H), 8,16 (d, 1H), 13,13 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 4-3

Axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-2-yl}axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 530mg (1,31mmol) etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-3) được tạo huyền phù trong 20ml tetrahydrofuran, dung dịch chứa 157mg (6,57mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 2,4ml nước sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 437mg (81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

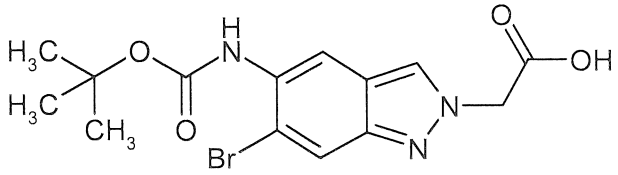
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,10 phút

MS (ESIpos): m/z = 376 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,44 (s, 9 H), 5,29 (s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,74 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 4-4

Axit {6-Bromo-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 1,00g (2,5mmol) etyl {6-bromo-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-6) được hòa tan trong 50ml tetrahydrofuran, dung dịch chứa 301mg (12,6mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 4,5ml nước sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 844mg (82% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

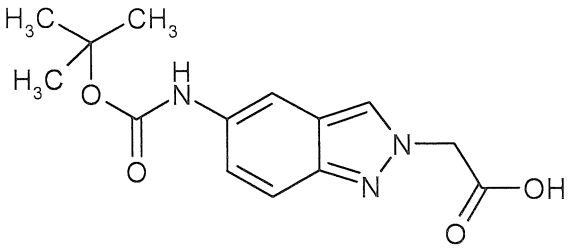
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,64 phút

MS (ESIpos): m/z = 370 $(M(^{79}Br)+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (s, 9 H), 3,35 (s br, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 4-5

Axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic



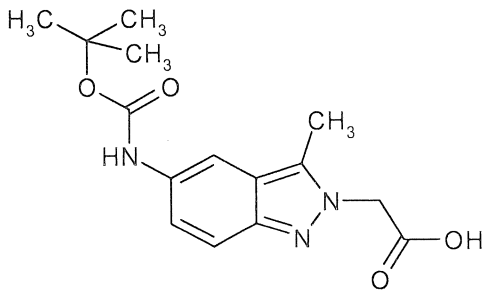
Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 5,00g (15,6mmol) etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-7) được hòa tan trong 50ml tetrahydrofuran và 5ml etanol, dung dịch chứa 6,57g (15,6mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 20ml nước sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 4,1g (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,90 phút

MS (ESIpos): m/z = 292 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 4-6

Axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-3-metyl-2H-indazol-2-yl}axetic



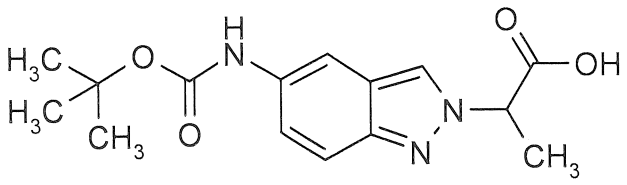
Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 436mg (1,3mmol) etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-3-metyl-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-8) được hòa tan trong 5ml tetrahydrofuran và 1ml etanol, dung dịch chứa 549mg (13,1mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 2,5ml nước sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Quá trình này tạo ra, sau khi bổ sung axit xitric, chất rắn mà nó được lọc ra, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô. Quá trình này tạo ra 320mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,92 phút

MS (ESIpos): m/z = 306 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4-7

Axit 2-{5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}propanoic



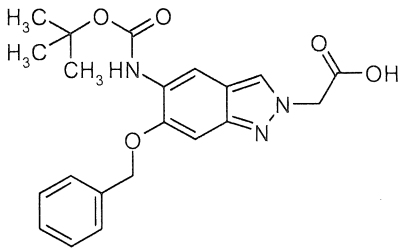
Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 5,77g (17,3mmol) etyl 2-{5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}propanoat (hợp chất trung gian 3-8) được hòa tan trong 50ml tetrahydrofuran và 5ml etanol, dung dịch chứa 7,26g (17,3mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 40ml nước sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M tạo ra chất rắn mà nó được lọc ra, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô. Quá trình này tạo ra 4,2g (79% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (s, 9H), 1,72 (d, 3H), 5,33 - 5,41 (m, 1H),

7,18 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 13,13 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 4-8

Axit {6-(Benzyloxy)-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 14,15g (33,3mmol) etyl {6-(benzyloxy)-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-4) được hòa tan trong 250ml tetrahydrofuran và 25ml etanol, dung dịch chứa 3,98g (166,3mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 30ml nước sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 72 giờ. Sau khi axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M tới độ pH 3, hỗn hợp phản ứng được cô đặc, nước được bổ sung vào đó và chất rắn tạo ra được lọc ra, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô. Quá trình này tạo ra 13,05g (33% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

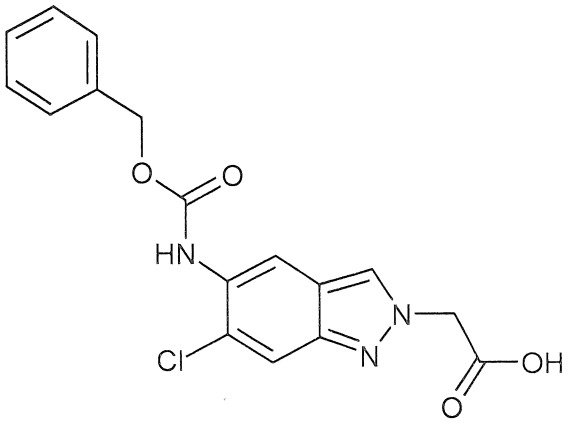
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,25 phút

MS (ESIpos): m/z = 398 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (s, 9 H), 4,93 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,26 - 7,45 (m, 3 H), 7,53 (d, 2 H), 7,80 - 7,91 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 4-9

Axit (5-{[(Benzyloxy)cacbonyl]amino}-6-clo-2H-indazol-2-yl)axetic

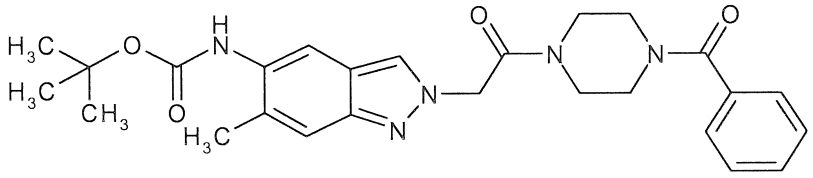


1,7ml axit trifloaxetic được bổ sung vào hỗn hợp của 940g tert-butyl (5-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-6-clo-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 3-12) trong 10ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào đó và phần kết tủa được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và etyl axetat và được làm khô. Quá trình này tạo ra 766mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 4,66 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,26 - 7,45 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,01 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 5-1

tert-Butyl {2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metyl-2H-indazol-5-yl}carbamat



181mg (0,59mmol) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-metyl-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-1) và 169mg (0,89mmol) phenyl(piperazin-1-yl)metanon đầu tiên được nạp vào trong 5ml tetrahydrofuran và 0,5ml N,N-dimetylformamit. 91mg (0,59mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 227mg (1,19mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 0,25ml (1,79mmol) trietylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và etyl axetat và chất rắn kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 248mg (85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần

đề mục.

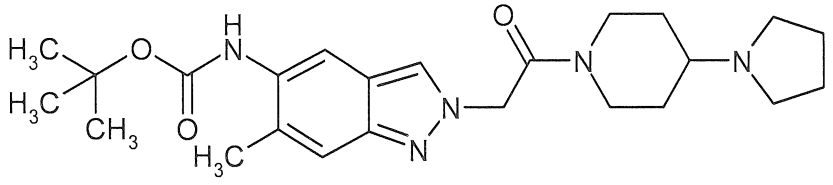
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,07 phút

MS (ESIpos): m/z = 478 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,42 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 3,32 - 3,82 (m, 8H), 5,41 (br. s., 2H), 7,33 (s, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 8,12 - 8,16 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 5-2

tert-Butyl (6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 2,00g (6,55mmol) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-metyl-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-1) được phản ứng với 1,31g (8,52mmol) 4-(pyrolidin-1-yl)piperidin. Quá trình này tạo ra 2,59g (90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

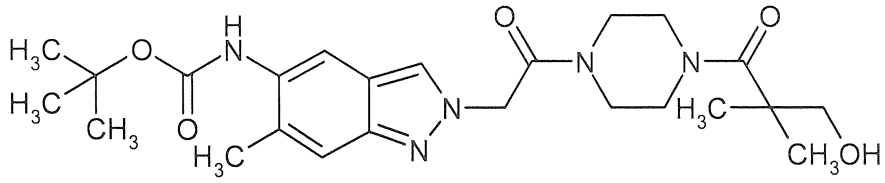
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,77 phút

MS (ESIpos): m/z = 442 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,18 - 1,52 (m, 11H, chứa vạch đơn tại 1,45 ppm), 1,66 (br. s., 4H), 1,83 (t, 2H), 2,16 - 2,30 (m, 4H), 2,76 - 2,90 (m, 1H), 3,08 - 3,22 (m, 1H), 3,80 - 3,92 (m, 1H), 4,01 - 4,14 (m, 1H), 5,31 - 5,46 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 5-3

tert-Butyl (2-{2-[4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 300mg (0,98mmol) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-metyl-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-1) được phản ứng với 238mg (1,28mmol) 3-hydroxy-2,2-dimetyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on. Quá trình này tạo ra 216mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

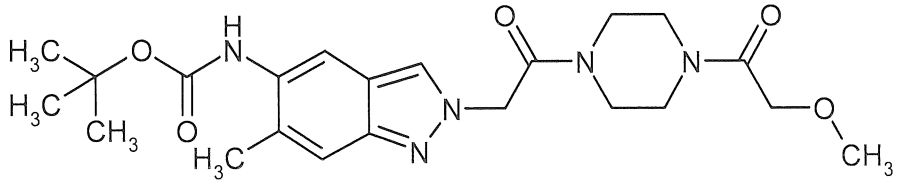
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 0,96 phút

MS (ESIpos): m/z = 474 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,16 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,39 - 3,68 (m, 10H), 4,59 (t, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 5-4

tert-Butyl (2-{2-[4-(metoxyaxetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 300mg (0,98mmol) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-metyl-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-1) được phản ứng với 248mg (1,28mmol) 2-metoxy-1-(piperazin-1-yl)etanon hydroclorua (1:1). Quá trình này tạo ra 144mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

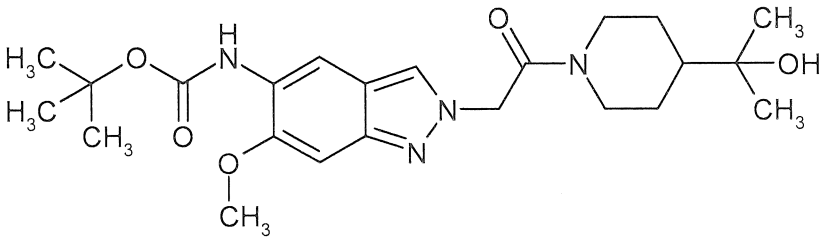
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 0,93 phút

MS (ESIpos): m/z = 446 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-5

tert-Butyl (2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-

indazol-5-yl)carbamat



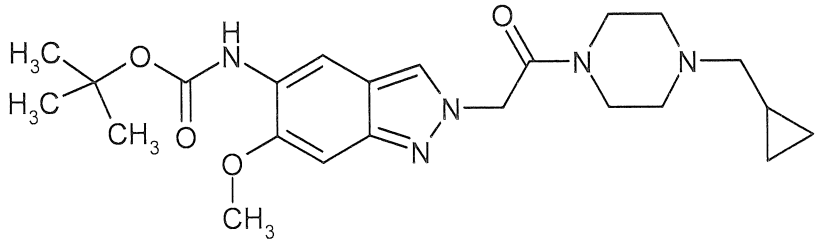
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 266mg (0,83mmol) axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-2) được phản ứng với 154mg (1,08mmol) 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol trong 10ml tetrahydrofuran. Quá trình này tạo ra 382mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,10 phút

MS (ESIpos): m/z = 447 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-6

tert-Butyl (2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)carbamat



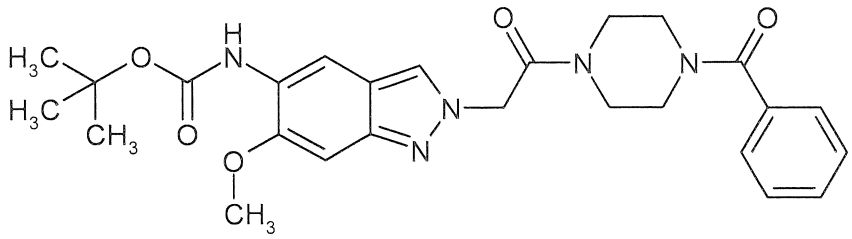
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 250mg (0,78mmol) axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-2) được phản ứng với 164mg (1,17mmol) 1-(xyclopropylmetyl)piperazin. Quá trình này tạo ra 402mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,85 phút

MS (ESIpos): m/z = 444 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-7

tert-Butyl {2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}carbamat



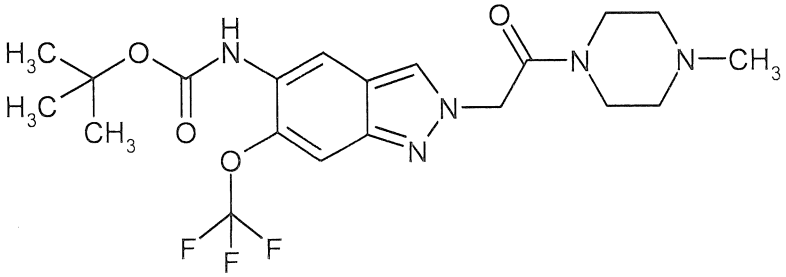
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 548mg (1,71mmol) axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-2) được phản ứng với 389mg (2,05mmol) phenyl(piperazin-1-yl)metanon. Quá trình này tạo ra 808mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,14 phút

MS (ESIpos): m/z = 494 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-8

tert-Butyl {2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}carbamat



350mg (0,85mmol) tert-butyl {2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 4-3), 130mg (0,85mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 325mg (1,70mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua 3,5ml N,N-dimetylformamit và 473µl (3,40mmol) trietylamin được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. 103µl (0,93mmol) 1-metylpiperazin (CAS No.: 109-01-3) sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được rót vào 50ml nước, được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và được làm khô. Quá trình này tạo ra 305mg (78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

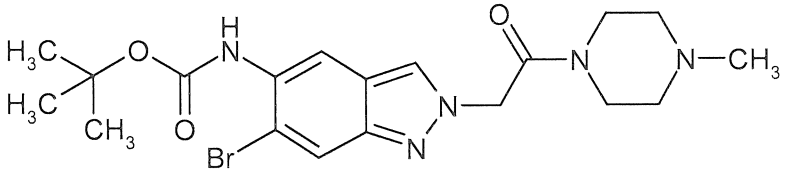
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,12 phút

MS (ESIpos): m/z = 376 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,44 (s, 9 H), 2,23 (s, 3 H), 2,28 - 2,38 (m, 2 H), 2,41 (br. s., 2 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,55 (br. s., 2 H), 5,49 (s, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 9,93 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 5-9

tert-Butyl {6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-8, 800mg (1,97mmol) axit {6-bromo-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-4) được phản ứng với 246µl (2,17mmol) 1-metylpiperazin. Quá trình này tạo ra 824mg (93% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

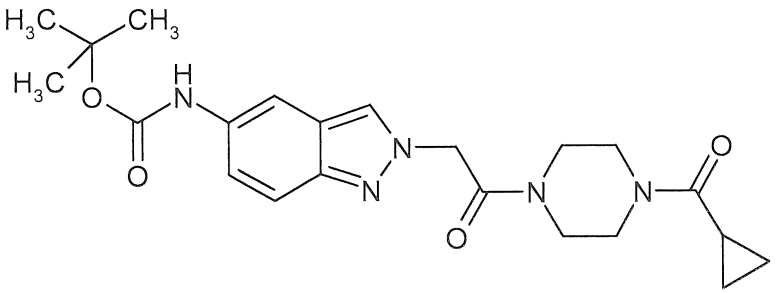
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,07 phút

MS (ESIpos): m/z = 452 ($M(^{79}Br)+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (s, 9 H), 2,20 (s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 2 H), 2,34 - 2,40 (m, 2 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 3,50 - 3,55 (m, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 5-10

tert-Butyl (2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 2,00g (4,3mmol, 62%) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-5) được phản ứng với 1,14g (6,0mmol) xyclopropyl(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua (1:1). Quá

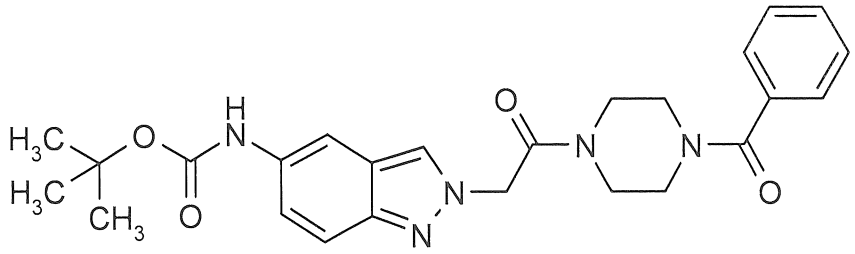
trình này tạo ra 2,3g hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,97 phút

MS (ESIpos): m/z = 428 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-11

tert-Butyl {2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 2,53mg (8,7mmol) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-5) được phản ứng với 1,98g (10,4mmol) phenyl(piperazin-1-yl)metanon để tạo ra 3,8g (93% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

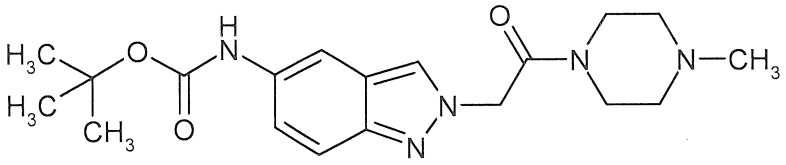
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,05 phút

MS (ESIpos): m/z = 464 (M+H)+.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1,45 (s, 9H), 3,30 - 3,78 (m, 8H), 5,41 (br. s., 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,35 - 7,50 (m, 6H), 7,82 (br. s., 1H), 8,11 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 5-12

tert-Butyl {2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat



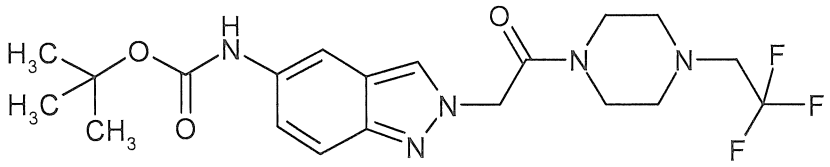
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 1,00g (3,4mmol) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-5) được phản ứng với 0,41g (4,1mmol) 1-metylpiperazin để tạo ra 916mg (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,73 phút

MS (ESIpos): m/z = 374 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 5-13

tert-Butyl (2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)carbamat



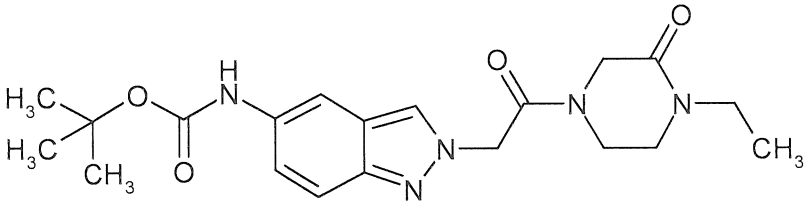
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 1,01g (3,5mmol) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-5) được phản ứng với 1,00g (4,2mmol) 1-(2,2,2-trifloetyl)piperazin dihydroclorua để tạo ra 634g (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,11 phút

MS (ESIpos): m/z = 442 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-14

tert-Butyl {2-[2-(4-etyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat



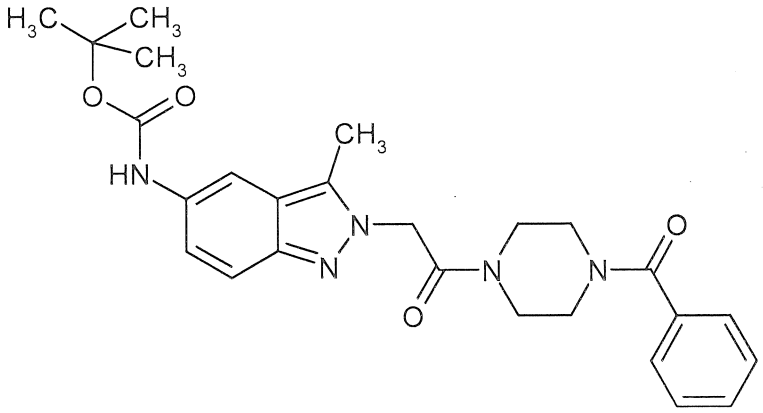
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 2,38g (3,5mmol, 62%) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-5) được phản ứng với 1,00g (6,1mmol) 1-etylpiperazin-2-on hydroclorua (1:1) để tạo ra 1,92g (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,92 phút

MS (ESIpos): m/z = 402 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-15

tert-Butyl {2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-metyl-2H-indazol-5-yl}-carbamat



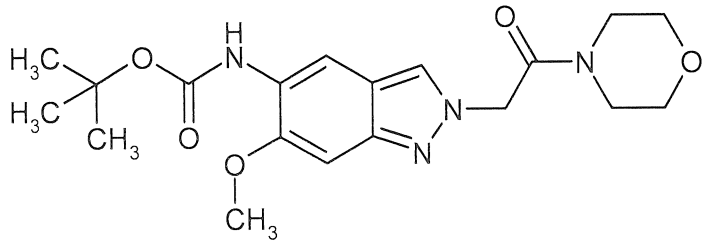
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 160mg (0,52mmol) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-3-metyl-2H-indazol-2-yl}axetic (sản phẩm thô) (hợp chất trung gian 4-6) được phản ứng với 150mg (0,79mmol) phenyl(piperazin-1-yl)metanon. Việc bổ sung nước và etyl axetat dẫn đến sự kết tủa chất rắn mà chất rắn này được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô. Quá trình này tạo ra 130mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,07 phút

MS (ESIpos): m/z = 478 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-16

tert-Butyl {6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 1,00g (3,11mmol) axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-2) được phản ứng với 407µl (4,67mmol) 1-metylpiperazin. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulphat, được lọc, cô và được làm khô. Quá trình này tạo ra 1,16g (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

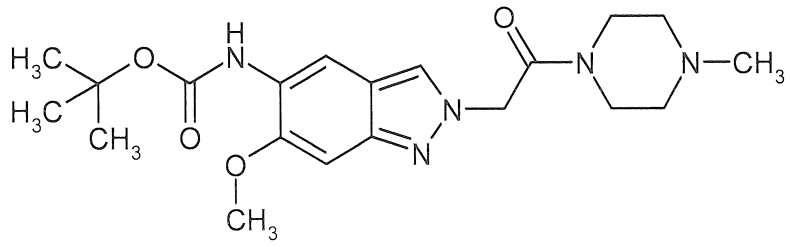
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,03 phút

MS (ESIpos): m/z = 391 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d): δ = 1,55 (s, 9 H), 3,58 (s, 4 H), 3,66 (s, 4 H), 3,93 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 5-17

tert-Butyl {6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-16, 1,00g (3,11mmol) axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-2) được phản ứng với 530µl (4,67mmol) 1-metylpiperazin. Tiến hành xử lý tạo ra 1,21g (96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

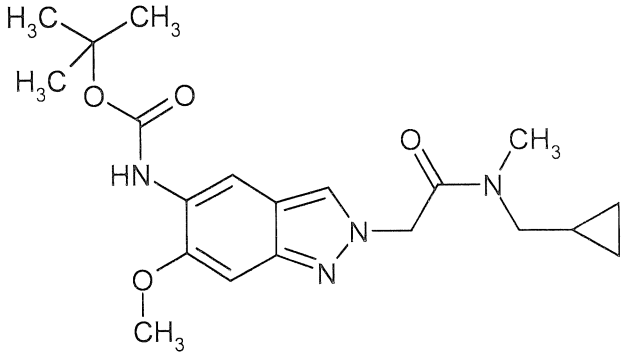
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,82 phút

MS (ESIpos): m/z = 404 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d): δ = 1,55 (s, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 2,30 - 2,34 (m, 2 H), 2,34 - 2,41 (m, 3 H), 3,52 - 3,61 (m, 2 H), 3,62 - 3,71 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 5-18

tert-Butyl (2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)carbamat



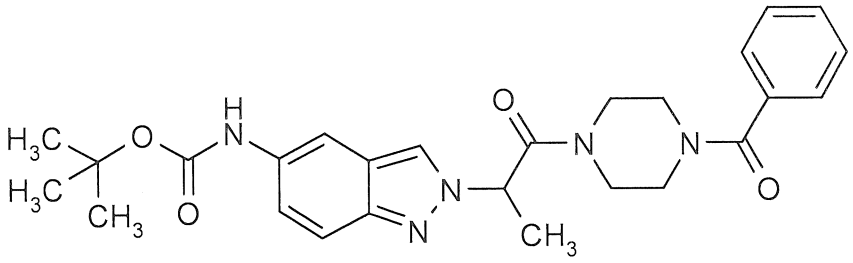
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 250mg (0,78mmol) axit {5-[(tert-Butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-2) được khuấy cùng với 86mg (1,01mmol) 1-xyclopropyl-N-metylmetanamin ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết ba lần bằng etyl axetat, và các phần chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và được cô đặc. Quá trình này tạo ra 353mg sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,19 phút

MS (ESIpos): m/z = 389 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-19

tert-Butyl 2-[1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-2H-indazol-5-yl}carbamat



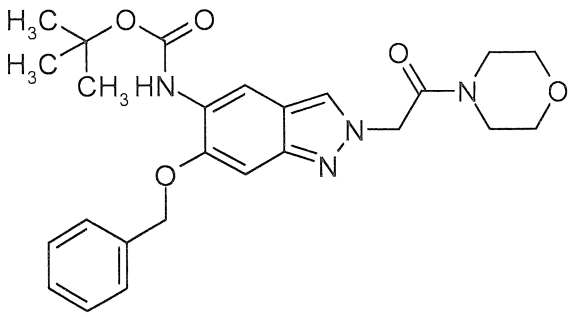
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 2,00g (6,55mmol) axit {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}propanoic (hợp chất trung gian 4-6) và 1,50g (7,86mmol) phenyl(piperazin-1-yl)metanon được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Quá trình này tạo ra 3,7g hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,11 phút

MS (ESIpos): m/z = 448 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5-20

tert-Butyl {6-(benzyloxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 3,50g (8,81mmol) axit {6-(benzyloxy)-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetic (hợp chất trung gian 4-8) và 1,14ml (13,2mmol) morpholin được phản ứng ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 3,67g (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

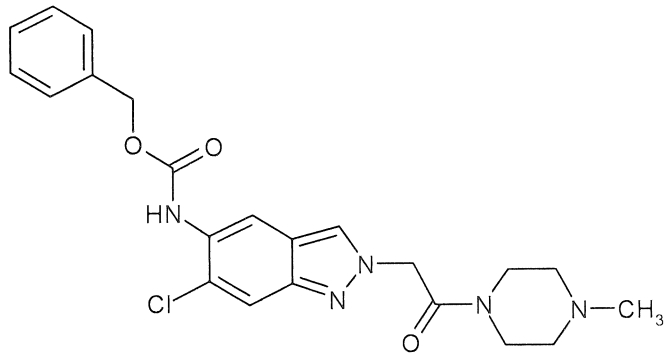
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,25 phút

MS (ESIpos): m/z = 467 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (s, 9 H), 3,41 - 3,48 (m, 2 H), 3,51 - 3,60 (m, 4 H), 3,61 - 3,66 (m, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,87 (s, 2 H), 8,11 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 5-21

Benzyl {6-clo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat

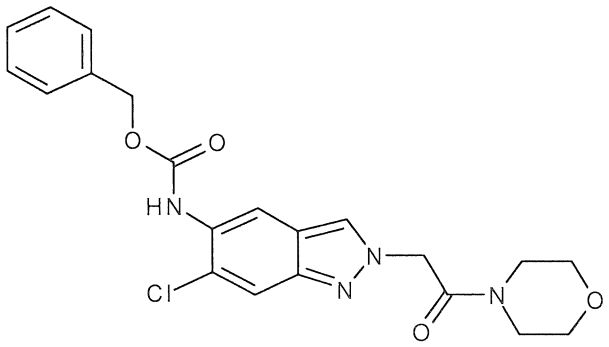


387mg axit (5-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-6-clo-2H-indazol-2-yl)axetic (hợp chất trung gian 4-9) được phản ứng tương tự như trong điều chế hợp chất trung gian 5-1 với 140mg 1-metylpiperazin. Sau phản ứng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và etyl axetat và dung dịch natri clorua bão hòa được bổ sung vào đó. Chất rắn kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô. Quá trình này tạo ra 302mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 2,19 (s, 3H), 2,23 - 2,41 (m, 4H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 5H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 5-22

Benzyl {6-clo-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat

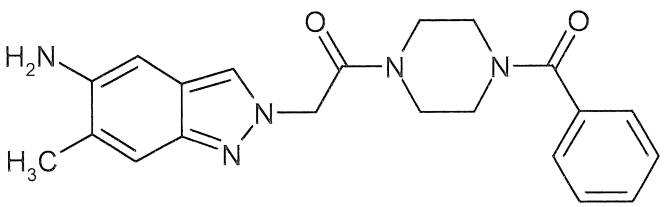


400mg benzyl (6-clo-1H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 2-11) đầu tiên được nạp vào trong 5,0ml xyclopentyl metyl ete. 265mg 2-bromo-1-(morpholin-4-yl)etanon và 0,22ml N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 giờ. Nước được bổ sung vào đó và chất rắn thu được bằng cách loại bỏ chất cặn dầu ra khỏi mép lọ thót cổ bằng cách cào. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete, được nghiền với etyl axetat và được làm khô. Quá trình này tạo ra 254mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ[ppm] = 3,47 (d, 2H), 3,56 (d, 2H),3,58 - 3,61 (m, 2H), 3,65 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,28-7,48 (m, 5H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,07 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 6-1

2-(5-Amino-6-metyl-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)etanon



0,3ml (3,89mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 247mg (0,52mmol) tert-

butyl {2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metyl-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-1) trong 5ml diclometan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Lượng 0,3ml (3,89mmol) axit trifloaxetic khác sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 18 giờ, được rót vào trong dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết nhiều lần bằng diclometan. Tiến hành cô tạo ra 223mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

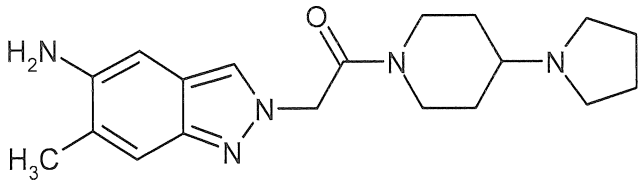
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,61 phút

MS (ESIpos): m/z = 378 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,15 (s, 3H), 3,29 – 3,75 (m, 8H), 4,53 (s, 2H), 5,28 (br. s., 2H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 5H), 7,75 - 7,79 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 6-2

2-(5-Amino-6-metyl-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etanon




2,59g (5,87mmol) tert-butyl (6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 5-2) đầu tiên được nạp vào trong 30ml diclometan, 4,5ml (58,7mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 78 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và toluen được bổ sung hai lần vào đó và mỗi một lần, hỗn hợp lại được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC theo phương pháp P2 (gradient: 0-0,5 phút 25ml/phút đến 70ml/phút 25% B; 0,5-5,5 phút 25-55% B; tốc độ dòng: 70ml/phút). Quá trình này tạo ra 1,04g (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 0,81 phút

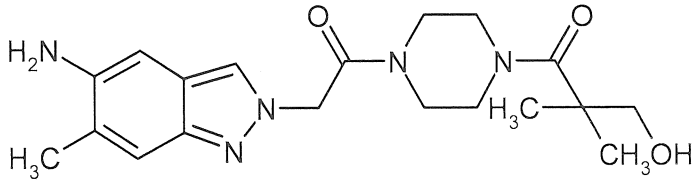
MS (ESIpos): m/z = 342 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,16 - 1,47 (m, 2H), 1,66 (br. s., 4H), 1,82 (br. s., 2H), 2,12 - 2,28 (m, 4H), 2,74 – 2,89 (m, 1H), 3,05 – 3,20 (m, 1H), 3,79 – 3,92 (m, 1H), 4,02 – 4,14 (m, 1H), 4,58 (br. s., 2H), 5,18 - 5,33 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,19 (s,

1H), 7,78 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 6-3

1-{4-[(5-Amino-6-metyl-2H-indazol-2-yl)axetyl]piperazin-1-yl}-3-hydroxy-2,2-dimetylpropan-1-on



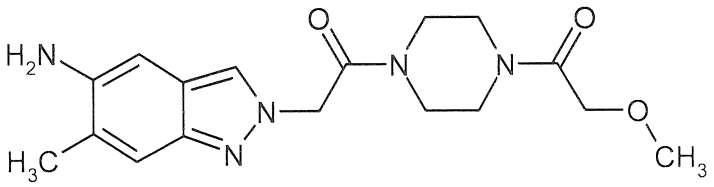
0,34ml (4,37mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 207mg (0,44mmol) tert-butyl (2-{2-[4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 5-3) trong 5ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết ba lần bằng diclometan, và các phần chiết được cô đặc. Quá trình này tạo ra 184mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,52 phút

MS (ESIpos): m/z = 374 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6-4

2-(5-Amino-6-metyl-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(metoxyaxetyl)piperazin-1-yl]etanon



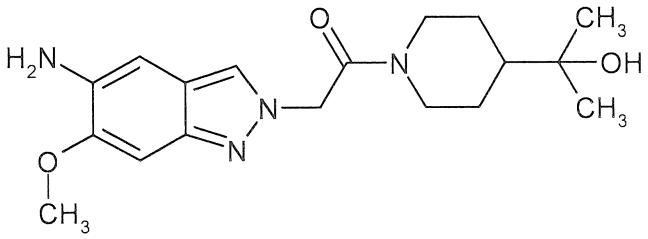
0,25ml (3,23mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 144mg (0,32mmol) tert-butyl (2-{2-[4-(metoxyaxetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 5-4) trong 3ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, tạo ra 219mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,46 phút

MS (ESIpos): m/z = 346 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6-5

2-(5-Amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]etanon



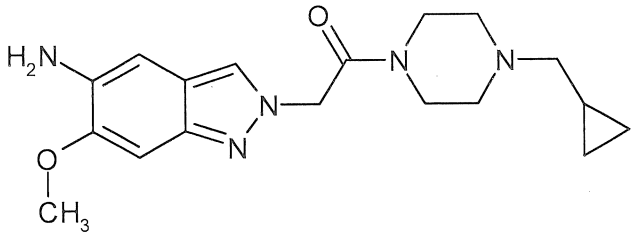
261µl (3,38mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 382mg (0,86mmol) tert-butyl (2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 5-5) trong 5ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Lượng 609µl (7,90mmol) axit trifloaxetic khác được bổ sung, và tiếp tục thao tác khuấy ở nhiệt độ 25°C cho tới khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp được cô đặc và toluen được bổ sung ba lần và mỗi một lần, lại được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 735mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,57 phút

MS (ESIpos): m/z = 347 $(M+H)^+$..

Hợp chất trung gian 6-6

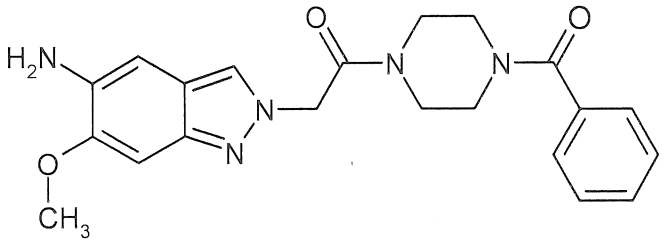
2-(5-Amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]etanon



Tương tự như hợp chất trung gian 6-5, 402mg (0,86mmol) tert-butyl (2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 5-6) được phản ứng với 663µl (8,61mmol) axit trifloaxetic trong 5ml diclometan. Quá trình này tạo ra 822mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

Hợp chất trung gian 6-7

2-(5-Amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)etanon



Tương tự như hợp chất trung gian 6-3, 808mg (1,64mmol) tert-butyl {2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}carbamat(hợp chất trung gian 5-7) được khuấy cùng với 1,26ml (16,37mmol) axit trifloaxetic trong 10ml diclometan ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 649mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

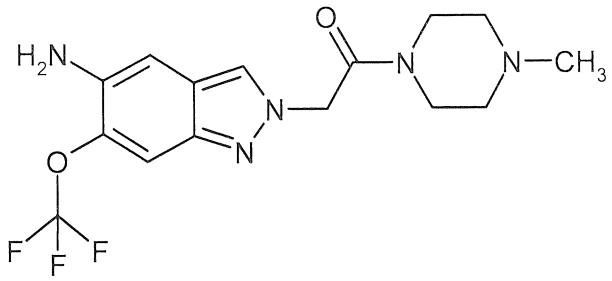
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,63 phút

MS (ESIpos): m/z = 394 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,33 – 3,79 (8H), 3,81 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 5,27 (br. s., 2H), 6,62 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 5H), 7,76 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 6-8

2-[5-Amino-6-(triflometoxy)-2H-indazol-2-yl]-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon



Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 484mg (1,06mmol) tert-butyl {2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-8) được phản ứng với 815µl axit trifloaxetic trong 5ml diclometan. Tiến hành xử lý tạo ra 320mg (85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

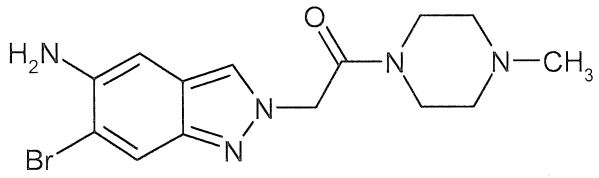
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 0,79 phút

MS (ESIpos): m/z = 357 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,16 - 2,24 (m, 3 H), 2,28 (t, 2 H), 2,32 - 2,40 (m, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 2 H), 3,49 - 3,56 (m, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 6-9

2-(5-Amino-6-bromo-2H-indazol-2-yl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon



Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 293mg (0,65mmol) tert-butyl {6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-9) được phản ứng với 499µl (6,48mmol) axit trifloaxetic trong 3ml diclometan. Tiến hành xử lý tạo ra 210mg (92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

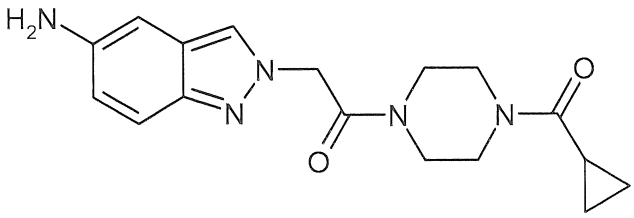
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 0,70 phút

MS (ESIpos): m/z = 352 ($M(^{79}Br)+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,20 (s, 3 H), 2,27 (t, 2 H), 2,31 - 2,40 (m, 2 H), 3,41 - 3,48 (m, 2 H), 3,49 - 3,56 (m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian 6-10

2-(5-Amino-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]etanon



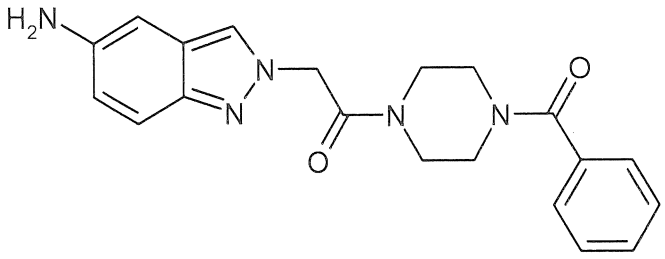
Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 2,3g (5,38mmol) tert-butyl (2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 5-10) được phản ứng với 4,1ml (53,8mmol) axit trifloaxetic trong 25ml diclometan để tạo ra 1,09g (62% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,47 phút

MS (ESIpos): m/z = 328 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6-11

2-(5-Amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)etanon



Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 4,20g (9,06mmol) tert-butyl {2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-11) được phản ứng với 6,98ml (90,6mmol) axit trifloaxetic để tạo ra 3,27g (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

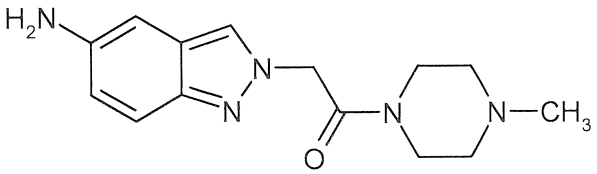
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,57 phút

MS (ESIpos): m/z = 364 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 3,36 – 3,80 (m, 8H), 4,78 (s, 2H), 5,33 (br. s., 2H), 6,55 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,38 - 7,53 (m, 5H), 7,81 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 6-12

2-(5-Amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon

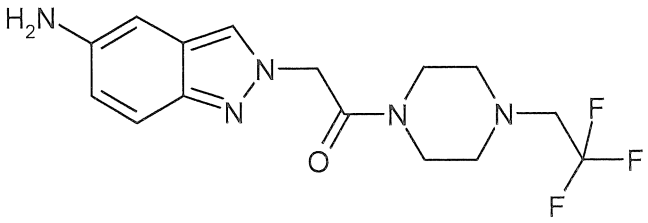


Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 916mg (2,45mmol) tert-butyl {2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-12) được khuấy cùng với 1,89ml (24,5mmol) axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và sản phẩm thô được hòa tan trong 10ml tetrahydrofuran và 1ml N,N-dimetylformamit. Chất rắn kết tủa được lọc ra và rửa bằng dietyl ete. Chất rắn được hòa tan trong metanol và dung dịch được cô đặc tới

trạng thái khô. Quá trình này tạo ra 1,2g hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

Hợp chất trung gian 6-13

2-(5-Amino-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etanon



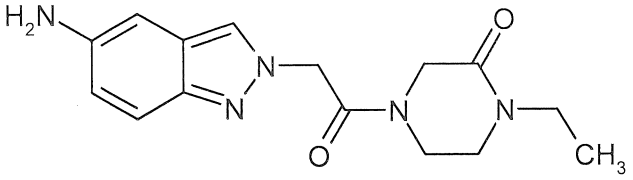
Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 1,1ml (14,4mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 634mg (1,43mmol) tert-butyl (2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 5-13) trong 5ml diclometan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và toluen được bổ sung hai lần và được làm bay hơi. Quá trình này tạo ra 1,0g sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,59 phút

MS (ESIpos): m/z = 342 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6-14

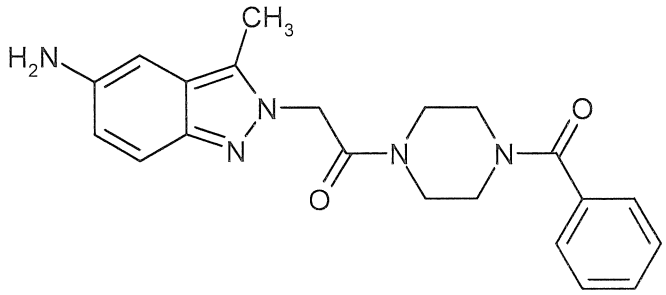
4-[(5-Amino-2H-indazol-2-yl)axetyl]-1-etylpiperazin-2-on



Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 2,8ml (35,9mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 1,92g (3,59mmol, 75%) tert-butyl {2-[2-(4-etyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-14) trong 15ml diclometan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung, hỗn hợp được lọc, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Chất kết tủa tạo ra trong pha nước; chất kết tủa này được lọc ra bằng cách hút và được rửa bằng nước và dietyl ete. Tiến hành làm khô tạo ra 636mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

Hợp chất trung gian 6-15

2-(5-Amino-3-metyl-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)etanon



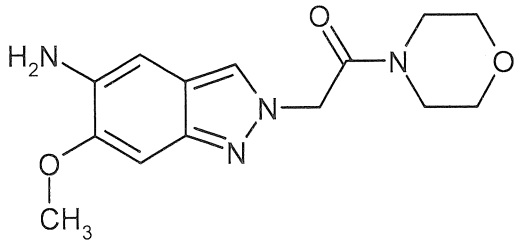
0,21ml (2,72mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 130mg (0,27mmol) tert-butyl {2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-metyl-2H-indazol-5-yl}carbamat trong 3ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ và được cô đặc. Quá trình này tạo ra 204mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,61 phút

MS (ESIpos): m/z = 378 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6-16

2-(5-Amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-1-(morpholin-4-yl)etanon



Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 1,16g (2,97mmol) tert-butyl {6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-16) được khuấy cùng với 2,29ml (29,7mmol) axit trifloaxetic trong 20ml diclometan ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. A further 1,15ml (14,9mmol) axit trifloaxetic được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc ba lần với toluen. Phần còn lại được hòa tan trong tetrahydrofuran và dietyl ete được bổ sung vào đó. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô. Quá trình này tạo ra 759mg (88%

so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

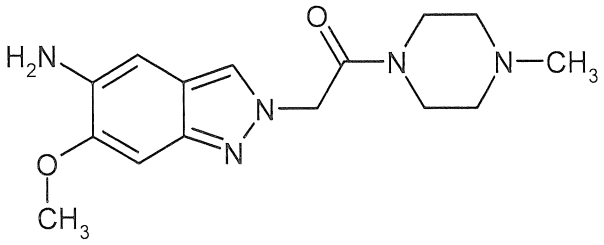
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 0,60 phút

MS (ESIpos): m/z = 291 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,45 (br. s., 2 H), 3,51 - 3,71 (m, 6 H), 3,93 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 6-17

2-(5-Amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon



Tương tự như hợp chất trung gian 6-16, 1,25g (3,10mmol) tert-butyl {6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-17) được khuấy cùng với 2,39ml (31,0mmol) axit trifloaxetic trong 25ml diclometan ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 5 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 534mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

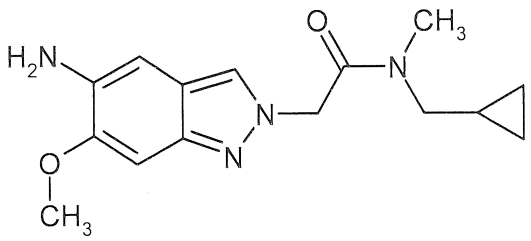
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 0,61 phút

MS (ESIpos): m/z = 304 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,19 (s, 3 H), 2,24 - 2,30 (m, 2 H), 2,30 - 2,37 (m, 2 H), 3,41 - 3,48 (m, 2 H), 3,49 - 3,54 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,61 (br. s., 2 H), 5,23 (s, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 6-18

2-(5-Amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylaxetamit



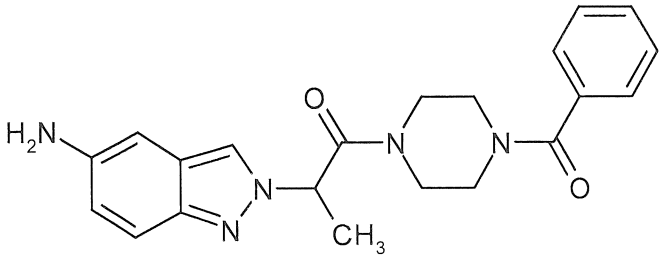
Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 353mg (0,86mmol, 95%) tert-butyl (2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)carbamat (hợp chất trung gian 5-18) đầu tiên được nạp vào trong 10ml diclometan. 665µl (8,63mmol) axit trifloaxetic được bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ, lượng 200µl axit trifloaxetic khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và toluen được bổ sung hai lần và trong mỗi lần, hỗn hợp lại được cô đặc. Quá trình này tạo ra 750mg sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,61 phút

MS (ESIpos): m/z = 289 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6-19

2-(5-Amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)propan-1-on

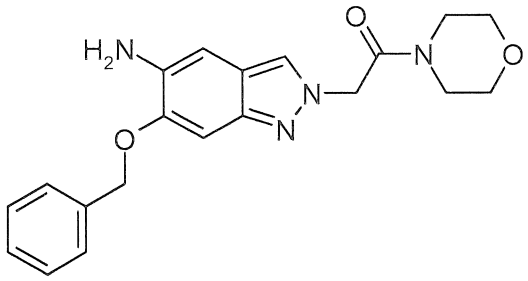


Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 3,70g (7,75mmol) tert-butyl {2-[1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-19) (sản phẩm thô) đầu tiên được nạp vào trong 40ml diclometan. 6,0ml (77,4mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được rót từ từ vào trong dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được chiết bằng diclometan và được cô đặc. Sản phẩm thô được nghiền với dietyl ete. Quá trình này tạo ra 2,4g (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu nâu nhạt.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,59 (d, 3H), 2,9 – 3,7 (các tín hiệu rộng, được xếp chồng), 4,78 (s, 2H), 5,74 (br. s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 7,25 - 7,47 (m), 7,91 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 6-20

2-[5-Amino-6-(benzyloxy)-2H-indazol-2-yl]-1-(morpholin-4-yl)etanon



Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 3,65g (7,82mmol) tert-butyl {6-(benzyloxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-20) đầu tiên được nạp vào trong 50ml diclometan. 6,0ml (78,2mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được rót từ từ vào trong dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và được cô đặc. Quá trình này tạo ra 2,72g (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

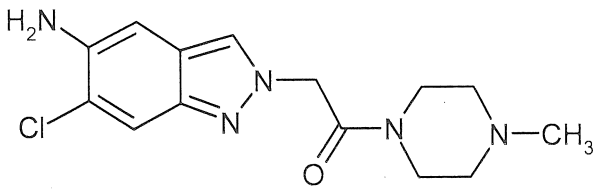
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,85 phút

MS (ESIpos): m/z = 312 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ = 3,59 (s, 4 H), 3,65 (d, 4 H), 5,15 (s, 4 H), 6,78 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 3 H), 7,46 - 7,50 (m, 2 H), 7,71 - 7,74 (m, 1 H).

Hợp chất trung gian 6-21

2-(5-Amino-6-clo-2H-indazol-2-yl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon



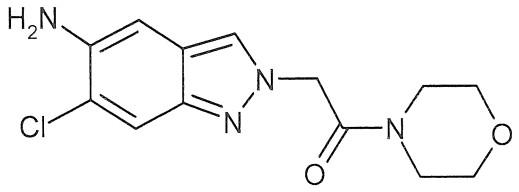
5,0ml axit trifloaxetic làm lạnh trong nước đá được bổ sung vào 299mg benzyl {6-clo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-21), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3

ngày. Hỗn hợp được rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua, được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp P2) tạo ra chất rắn, chất rắn này được nghiền với dietyl ete. Tiến hàng làm khô tạo ra 101mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 2,18 (s, 3H), 2,22 - 2,39 (m, 4H), 3,38 - 3,56 (m), 4,96 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,94 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 6-22

2-(5-Amino-6-clo-2H-indazol-2-yl)-1-(morpholin-4-yl)etanon

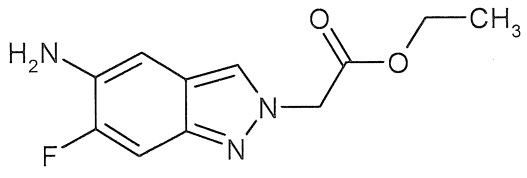


Tương tự như điều chế hợp chất trung gian 6-21, 254mg benzyl {6-clo-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamat (hợp chất trung gian 5-22) được khuấy cùng với 3ml axit trifloaxetic ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 ngày. Tiến hành xử lý nước tương tự tạo ra 137mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,60 phút (bộ dò UV: TIC). Khối lượng phát hiện được 294,00.

Hợp chất trung gian 7-1

Etyl (5-amino-6-flo-2H-indazol-2-yl)axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 1,1g (3,3mmol) etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-flo-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-5) được phản ứng với 1,92ml (24,9mmol) axit trifloaxetic trong 11ml diclometan. Tiến hành xử lý tạo ra 790mg (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

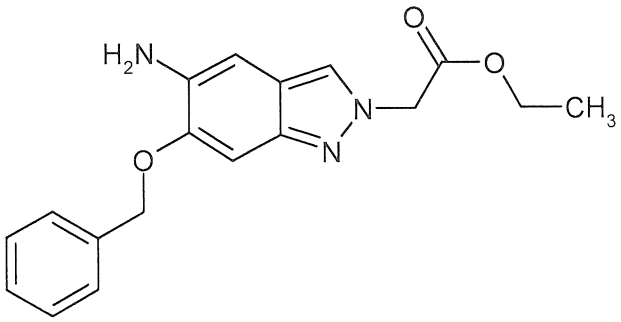
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,67 phút

MS (ESIpos): m/z = 238 $(M+H)^+$

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 8,80 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 7-2

Etyl [5-amino-6-(benzyloxy)-2H-indazol-2-yl]axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 2,37g (5,56mmol) etyl {6-(benzyloxy)-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-4) được phản ứng với 3,24ml (41,8mmol) axit trifloaxetic trong 25ml diclometan. Tiến hành xử lý tạo ra 1,79g (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

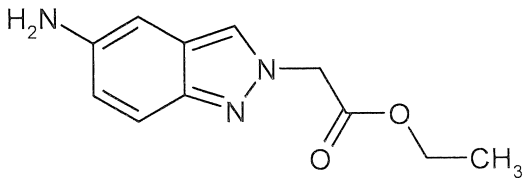
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,91 phút

MS (ESIpos): m/z = 326 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ = 1,29 (t, 3 H), 4,25 (q, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,31 - 7,45 (m, 3 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 7-3

Etyl (5-amino-2H-indazol-2-yl)axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 6-4, 9,0ml (117,4mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 5,00g (15,7mmol) tert-butyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-

indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-7) trong 75ml diclometan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết ba lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua, làm khô và cô đặc. Quá trình này tạo ra 3,4g hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu nâu.

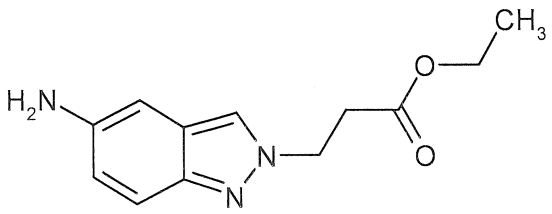
UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,47 phút

MS (ESIpos): m/z = 220 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1,18 (t, 3H), 2,49 (br. s., 1H), 4,12 (q, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,87 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 7-4

Etyl 3-(5-amino-2H-indazol-2-yl)propanoat



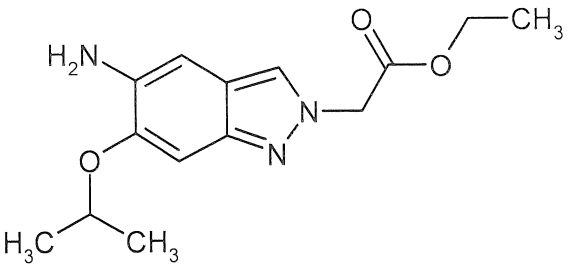
Tương tự như hợp chất trung gian 7-1, 640mg (1,92mmol) etyl 3-{5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-yl}propanoat (hợp chất trung gian 3-9) được phản ứng với 1,1ml (14,4mmol) axit trifloaxetic. Quá trình này tạo ra 391mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,50 phút

MS (ESIpos): m/z = 234 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 7-5

Etyl (5-amino-6-isopropoxy-2H-indazol-2-yl)axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 7-1, 1,8g (4,84mmol) etyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-isopropoxy-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-10) được phản ứng với 2,8ml (36,3mmol) axit trifloaxetic. Quá trình này tạo ra 1,3g (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

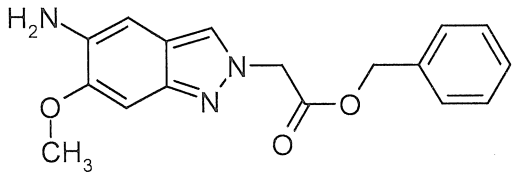
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,69 phút

MS (ESIpos): m/z = 278 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 (t, 3H), 1,32 (d, 6H), 4,15 (q, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,60 – 4,69 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,83 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 7-6

Benzyl (5-amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)axetat



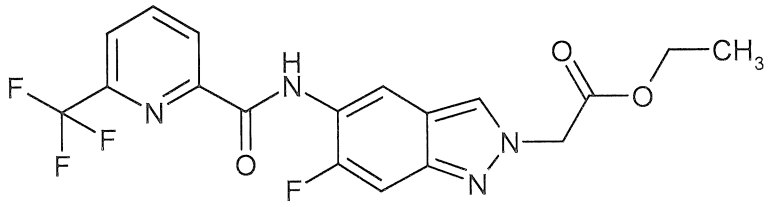
Tương tự như hợp chất trung gian 7-1, 25,7g (60,1mmol) benzyl {5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-6-metoxy-2H-indazol-2-yl}axetat (hợp chất trung gian 3-2) được phản ứng với 23,1ml (300,3mmol) axit trifloaxetic. Quá trình này tạo ra 20,5g (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,85 phút

MS (ESIpos): m/z = 312 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 8-1

Etyl [6-flo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



221mg (1,16mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic, 177mg (1,16mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 444mg (2,32mmol) 1-(3-

dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua trong 5,5ml dimetylformamit được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. 250mg (1,05mmol) etyl (5-amino-6-flo-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-1) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được rót vào 150ml nước, được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và được làm khô. Quá trình này tạo ra 366mg (84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

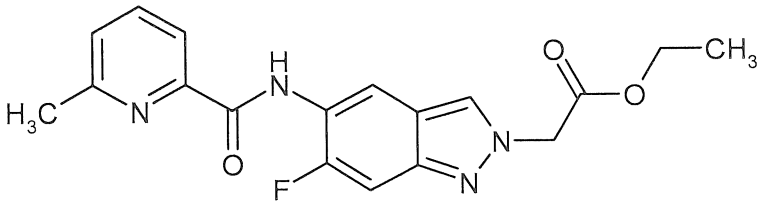
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,23 phút

MS (ESIpos): m/z = 411 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,22 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,36 – 8,51 (m, 4H), 10,27 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 8-2

Etyl (6-flo-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)axetat



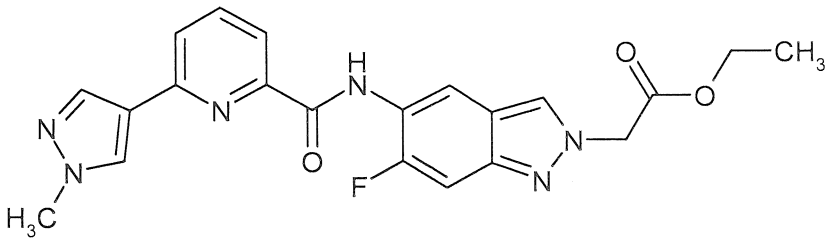
Tương tự như hợp chất trung gian 8-1, 159mg (1,16mmol) axit 6-metylpyridin-2-carboxylic được phản ứng với 250mg (1,05mmol) etyl (5-amino-6-flo-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-1). Tiến hành xử lý tạo ra 316mg (84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,17 phút

MS (ESIpos): m/z = 357 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 8-3

Etyl [6-flo-5-({[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



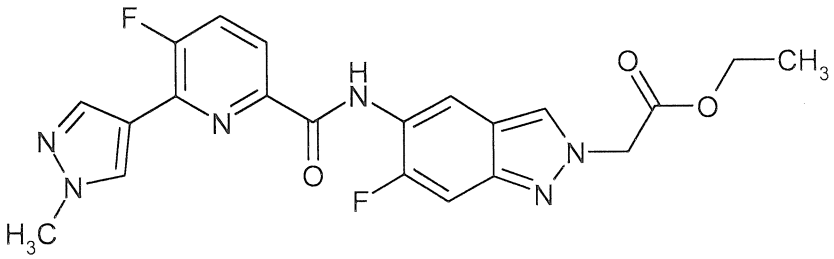
Tương tự như hợp chất trung gian 8-1, 235mg (1,16mmol) axit 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic được phản ứng với 250mg (1,05mmol) etyl (5-amino-6-flo-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-1). Tiến hành xử lý tạo ra 364mg (82% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,05 phút

MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 8-4

Etyl [6-flo-5-({[5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



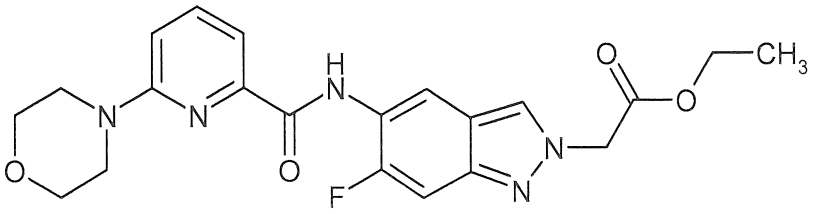
Tương tự như hợp chất trung gian 8-1, 235mg (1,0mmol) axit 5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic (hợp chất trung gian 19-5) được phản ứng với 250mg (1,05mmol) etyl (5-amino-6-flo-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-1). Tiến hành xử lý tạo ra 326mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,13 phút

MS (ESIpos): m/z = 442 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 8-5

Etyl [6-flo-5-({[6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



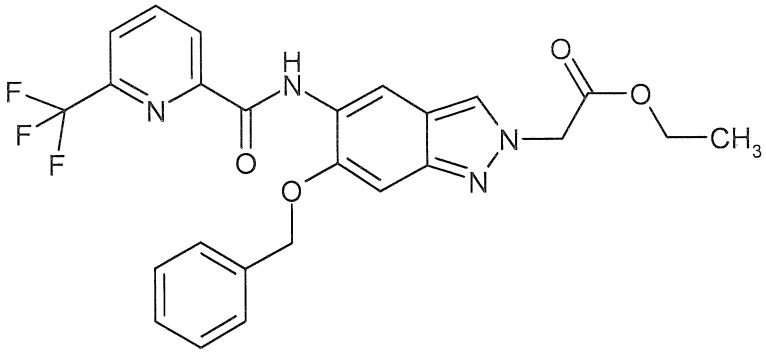
Tương tự như hợp chất trung gian 8-1, 222mg (0,97mmol) axit 6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxylic được phản ứng với 230mg (0,97mmol) etyl (5-amino-6-flo-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-1). Tiến hành xử lý tạo ra 414mg (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,12 phút

MS (ESIpos): m/z = 428 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 8-6

Etyl [6-(benzyloxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



1,79g (5,5mmol) etyl [5-amino-6-(benzyloxy)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 7-2), 1,26g (6,6mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic, 842mg (5,5mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,11g (11,0mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 2,3ml (16,5mmol) trietylamin được khuấy trong 75ml tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và nước được bổ sung vào phần còn lại. Chất rắn tạo ra được lọc ra bằng cách hút và được rửa hai lần bằng nước và hai lần bằng dietyl ete. Chất rắn màu vàng được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 2,44g (89% so với lý thuyết) sản phẩm.

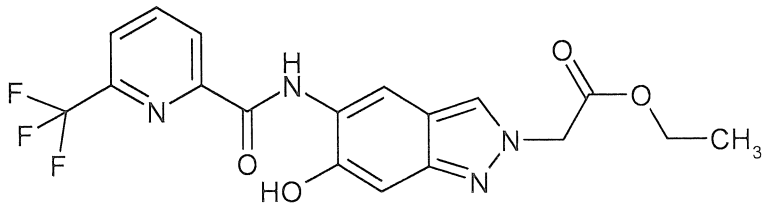
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,42 phút

MS (ESIpos): m/z = 499 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,23 (t, 3 H), 4,18 (q, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,34 - 7,47 (m, 3 H), 7,54 - 7,61 (m, 2 H), 8,18 (d, 1 H), 8,32 - 8,42 (m, 2 H), 8,43 - 8,52 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-7

Etyl [6-hydroxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat




1,0g (2,01mmol) etyl [6-(benzyloxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-6) được hòa tan trong 40ml etanol, và bình thót cổ được hút chân không và sau đó, được xối sạch bằng nitơ (phương thức này được lặp lại hai lần nữa). 213mg (0,2mmol) paladi trên cacbon được bổ sung và bình thót cổ được hút chân không và được xối sạch bằng hydro. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong điều kiện áp suất hydro chuẩn ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc PTFE có Xelit và được cô đặc. Quá trình này tạo ra 783mg (96% so với lý thuyết) sản phẩm.

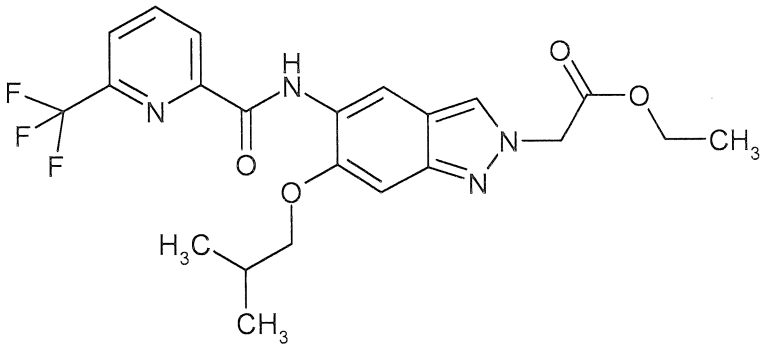
UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,08 phút

MS (ESIpos): m/z = 409 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,22 (t, 3 H), 4,17 (q, , 2 H), 5,28 (s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 8,21 (d, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-8

Etyl [6-isobutoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



200mg (0,49mmol) etyl [6-hydroxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-7) được hòa tan trong 1,5ml N,N-dimetylformamit, và 203mg (1,47mmol) kali cacbonat được bổ sung kết hợp với khuấy. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 10 phút, và 80µl (0,73mmol) 1-bromo-2-metylpropan sau đó được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bằng vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước, và etyl axetat được bổ sung vào đó. Chất rắn được tạo ra, chất rắn này được lọc ra bằng cách hút và được rửa hai lần bằng nước và hai lần bằng dietyl ete. Chất rắn màu xanh nhạt được làm khô trong tủ sấy trong thời gian 3 giờ. Quá trình này tạo ra 200mg (88% so với lý thuyết) sản phẩm.

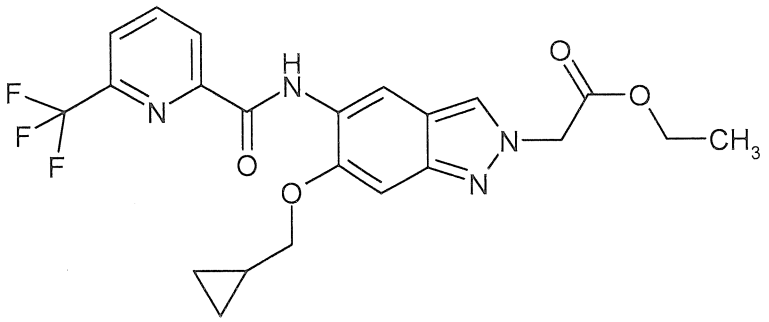
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,45 phút

MS (ESIpos): m/z = 465 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,12 (d, 6 H), 1,22 (t, 3 H), 2,19 (dt, 1 H), 3,96 (d, 2 H), 4,17 (q, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,37 - 8,45 (m, 1 H), 8,46 - 8,51 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-9

Etyl [6-(xyclopropylmetoxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 8-5, 200mg (0,49mmol) etyl [6-hydroxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-7) được phản ứng với 71µl (0,73mmol) (bromometyl)xyclopropan. Tiến hành xử lý tạo ra 223mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

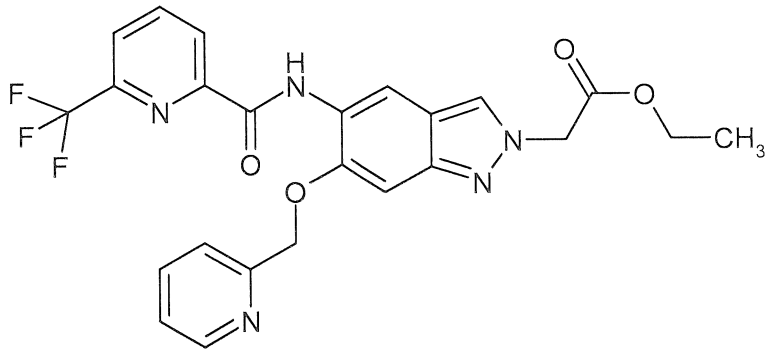
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,38 phút

MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d): δ = 0,38 - 0,50 (m, 2 H), 0,69 - 0,84 (m, 2 H), 1,30 (t, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 3,98 (d, 2 H), 4,27 (q, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,13 (t, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-10

Etyl [6-(pyridin-2-ylmetoxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



200mg (0,49mmol) etyl [6-hydroxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-7) được hòa tan trong 6,6ml N,N-dimetylformamit, và 270mg (1,96mmol) kali cacbonat được bổ sung kết hợp với khuấy. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 10 phút, và 185mg (0,73mmol) 2-(bromometyl)pyridin hydrobromua sau đó được bổ sung vào

đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bằng vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước, và etyl axetat được bổ sung vào đó. Chất rắn được tạo ra, chất rắn này được lọc ra bằng cách hút và được rửa hai lần bằng nước và hai lần bằng dietyl ete. Chất rắn màu xanh nhạt được làm khô trong tủ sấy trong thời gian 3 giờ. Quá trình này tạo ra 160mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

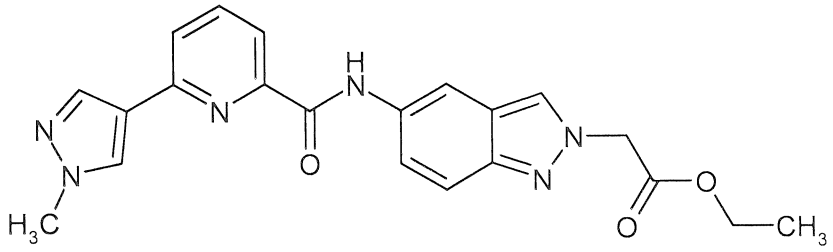
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,24 phút

MS (ESIpos): m/z = 500 $(M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,23 (t, 3 H), 4,18 (q, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H), 8,15 - 8,21 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,37 - 8,43 (m, 1 H), 8,45 - 8,50 (m, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-11

Etyl [5-({[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



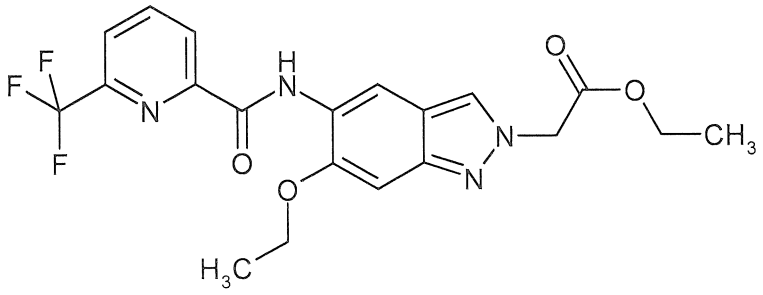
Tương tự như hợp chất trung gian 8-1, 1,00g axit 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic (hợp chất trung gian 19-2) (sản phẩm thô) và 961mg (4,39mmol) etyl (5-amino-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-3) được khuấy trong 10ml tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Nước được bổ sung, hỗn hợp được cô đặc và chất rắn kết tủa được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 1,45g (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,01 phút

MS (ESIpos): m/z = 405 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 8-12

Etyl [6-etoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 3-1, 1,30g (3,71mmol) N-(6-etoxy-1H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 14-3), 826µl (7,42mmol) etyl bromoaxetat và 1,54ml (7,42mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin trong 20ml tetrahydrofuran được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 18 giờ. 413µl (3,71mmol) etyl bromoaxetat khác và 770µl (3,71mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 6 giờ nữa. Tiến hành xử lý tạo ra 143mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

637mg khác của hợp chất nêu ở phần đề mục thu được bằng cách bổ sung nước vào dịch lọc của phản ứng, chiết bằng etyl axetat, rửa pha hữu cơ bằng dung dịch axit clohydric 1M, dung dịch natri bicacbonat bão hòa, dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô, cô đặc và nghiền phần còn lại cùng với etyl axetat.

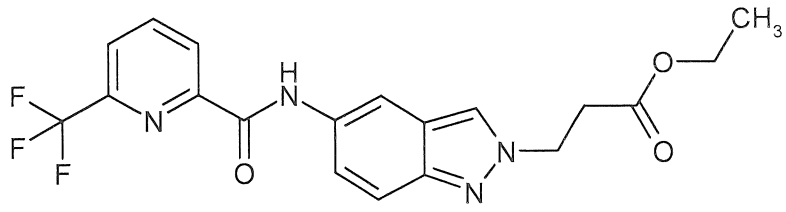
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,31 phút

MS (ESIpos): m/z = 437 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,23 (t, 3H), 1,51 (t, 3H), 4,14 - 4,27 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 8,18 - 8,23 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,37 - 8,44 (m, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 8-13

Etyl 3-[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]propanoat



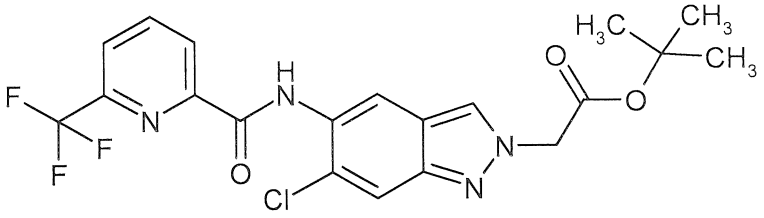
Tương tự như hợp chất trung gian 8-1, 194mg (0,83mmol) etyl 3-(5-amino-2H-indazol-2-yl)propanoat (hợp chất trung gian 7-4) được phản ứng với 175mg (0,91mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic. Quá trình này tạo ra 285mg (84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,17 phút

MS (ESIpos): m/z = 407 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 8-14

tert-Butyl [6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



4,48g (12,2mmol) N-(6-clo-1H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 14-1) đầu tiên được nạp vào trong 40ml tetrahydrofuran. 3,61ml (24,5mmol) tert-butyl bromoaxetat và 5,19ml (24,5mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 5,5 giờ. 3,61ml (24,5mmol) tert-butyl bromoaxetat và 5,19ml (24,5mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin khác được bổ sung vào đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 18 giờ, 1,81ml (12,3mmol) tert-butyl bromoaxetat và 2,60ml (12,3mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 6 giờ nữa. Hỗn hợp được lọc, nước được bổ sung vào phần dịch lọc, hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng axit clohydric 1M, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa và được cô đặc. Nghiền sản phẩm thô với etyl axetat thu được, sau khi làm khô, 1,45g (26% so với lý thuyết) hợp

chất nêu ở phần đề mục.

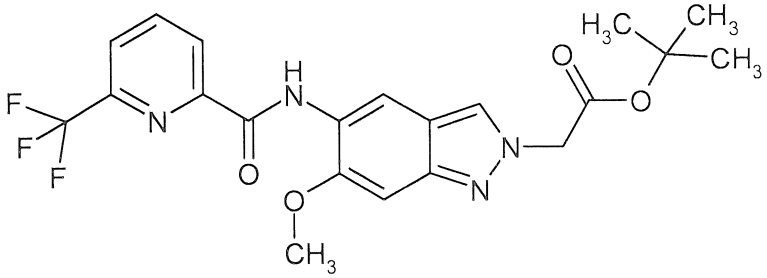
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,43 phút

MS (ESIpos): m/z = 455 $(M+H)^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (s, 9H), 5,32 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,38 - 8,44 (m, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 8-15

tert-Butyl [6-metoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



2,00g (5,95mmol) N-(6-metoxy-1H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 14-2) được hòa tan trong 40ml tetrahydrofuran và 4,39ml (29,7mmol) tert-butyl bromoaxetat và 6,37ml (29,7mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin được bổ sung ở nhiệt độ 25°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 3 giờ. 0,87ml (5,95mmol) tert-butyl bromoaxetat và 1,27ml (5,95mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ nữa. Chất rắn trong hỗn hợp phản ứng được lọc ra và được rửa hai lần bằng tetrahydrofuran. Các tinh thể tinh khiết kiểu đồng phân vị trí được làm khô trong tủ sấy khô chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ. Quá trình này tạo ra 1,58g (59% so với lý thuyết) sản phẩm.

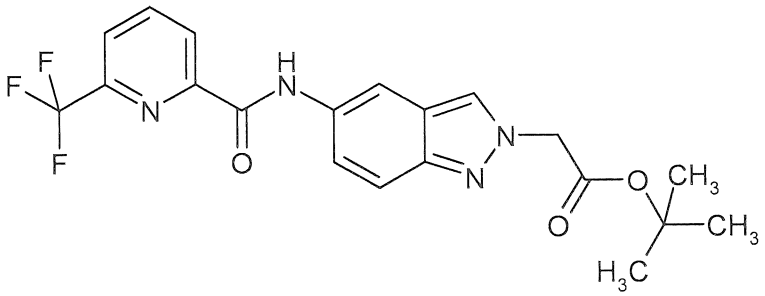
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,36 phút

MS (ESIpos): m/z = 451 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ = 1,50 (s, 9 H), 4,04 (s, 3 H), 5,04 (s, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,12 (t, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-16

tert-Butyl [5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat

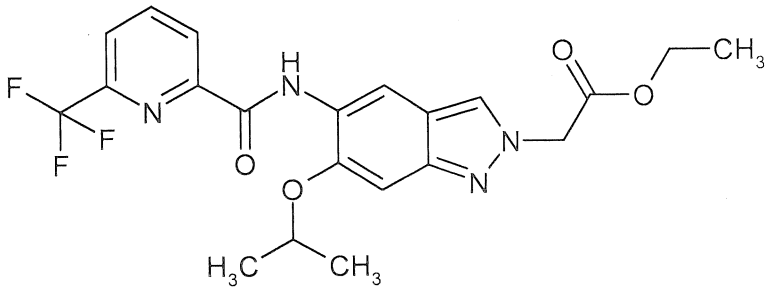


525mg (3,80mmol) kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 582mg (1,90mmol) N-(1H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 14-4) và 309µl (2,09mmol) tert-butyl bromoaxetat trong 5ml N,N-dimetylformamit và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Chất rắn kết tủa từ pha etyl axetat; chất rắn này được lọc ra bằng cách hút và được rửa bằng etyl axetat. Tiến hành làm khô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra 72mg (8% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục. Pha etyl axetat được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Quá trình này tạo ra 151g (19% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục khác.

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (s, 9H), 5,27 (s, 2H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,30 - 8,39 (m), 8,39 - 8,43 (m,1H), 10,38 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 8-17

Etyl [6-isopropoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 8-1, 300mg (1,08mmol) etyl (5-amino-6-isopropoxy-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-5) được phản ứng với

227mg (1,19mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic. Quá trình này tạo ra 487mg (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

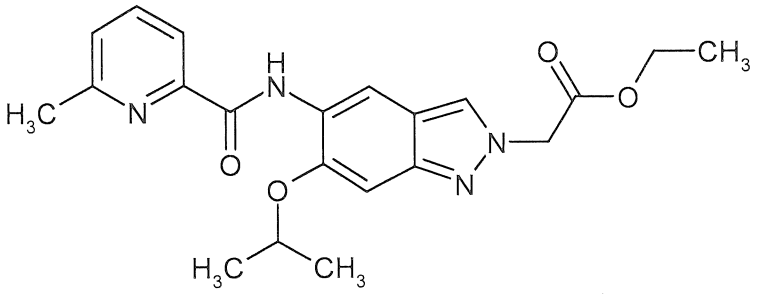
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,34 phút

MS (ESIpos): m/z = 451 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,23 (t, 3H), 1,41 (d, 6H), 4,18 (q, 2H), 4,79 – 4,92 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,37 – 8,50 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 8-18

Etyl (6-isopropoxy-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 8-2, 0,3g (1mmol) etyl (5-amino-6-isopropoxy-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-5) được phản ứng với 137mg (1,2mmol) axit 6-metylpyridin-2-carboxylic. Quá trình này tạo ra 380mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

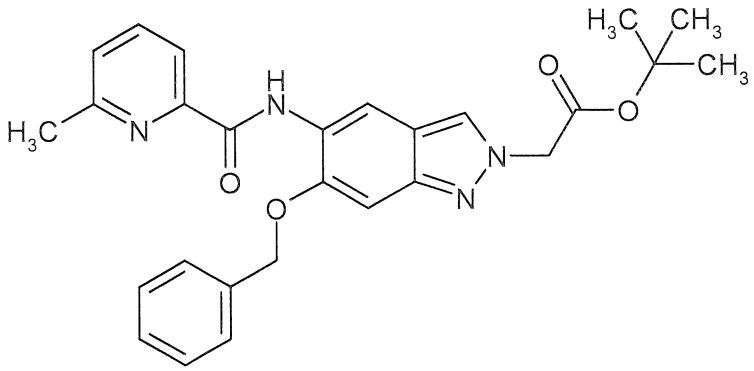
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,28 phút

MS (ESIpos): m/z = 397 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,22 (t, 3H), 1,45 (d, 6H), 2,62 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,78 – 4,89 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,52 – 7,60 (m, 1H), 7,95 – 8,01 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 8-19

tert-Butyl [6-(benzyloxy)-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl]axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 8-15, 1,00g (2,79mmol) N-[6-(benzyloxy)-1H-indazol-5-yl]-6-metylpyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 14-5) được hòa tan trong 20ml tetrahydrofuran và 1,64ml (11,2mmol) tert-butyl bromoaxetat và 2,39ml (11,2mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin được bổ sung ở nhiệt độ 25°C. Sau thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 70°C, lượng 1,64ml (11,2mmol) tert-butyl bromoaxetat và 2,39ml (11,2mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ nữa. Chất rắn trong hỗn hợp phản ứng được lọc ra và được rửa hai lần bằng tetrahydrofuran. Các tinh thể tinh khiết kiểu đồng phân vị trí được làm khô trong tủ sấy khô chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ. Quá trình này tạo ra 971mg (74% so với lý thuyết) sản phẩm.

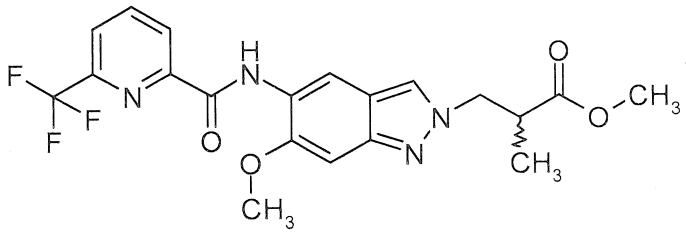
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,47 phút

MS (ESIpos): m/z = 473 $(M+H)^+$

1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 3H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,93 - 7,97 (m, 1H), 7,97 - 8,00 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 8-20

Metyl 3-[6-metoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]-2-metylpropanoat



164mg (1,19mmol) kali cacbonat và 83µl (0,65mmol) metyl (2R)-3-bromo-2-metylpropanoat được bổ sung vào 200mg (0,60mmol) N-(6-metoxy-1H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 14-2) trong 5ml axetonitril, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan trong 2,0ml dimetyl sulphoxit và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Phần sản phẩm được làm khô lạnh. Quá trình này tạo ra 25mg (56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

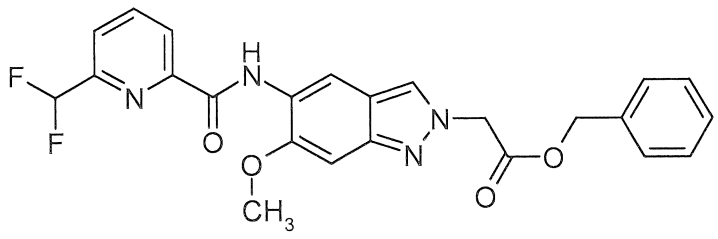
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,23 phút

MS (ESIpos): m/z = 437 $(M+H)^+$

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,08 (d, 3 H), 3,13 (q, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,62 (dd, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,17 - 8,26 (m, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-21

Benzyl [5-({[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6-metoxy-2H-indazol-2-yl]axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 8-6, 400mg (1,29mmol) benzyl (5-amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-6) được khuấy cùng với 245mg (1,41mmol) axit 6-(diflometyl)pyridin-2-carboxylic (CAS No: 1256824-41-5), 197mg (1,29mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 493mg (2,57mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 537µl (3,85mmol) trietylamin trong 10ml tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và được cô đặc. Sản phẩm thô được

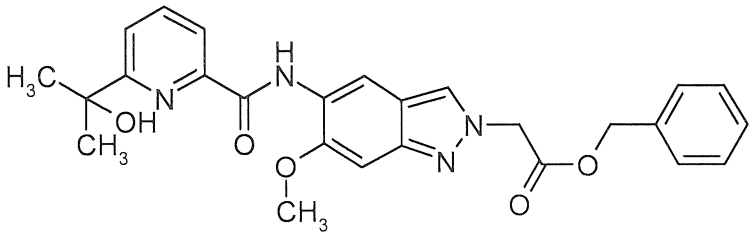
kết hợp vào trong dietyl ete và một chút nước và được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa ba lần bằng dietyl ete và được làm khô trong tủ sấy. Quá trình này tạo ra 401mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,29 phút

MS (ESIpos): m/z = 467 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 8-22

Benzyl [5-({[6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6-metoxy-2H-indazol-2-yl]axetat



Tương tự như hợp chất trung gian 8-6, 300mg (0,96mmol) benzyl (5-amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 7-6), 295mg (1,16mmol) kali 6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 19-11), 148mg (0,96mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 277mg (1,45mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 403µl (2,89mmol) trietylamin trong 10ml tetrahydrofuran được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và được cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan trong 4ml dimetyl sulphoxit và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P5 (gradient: 0 - 15 phút 30 – 70% B; tốc độ dòng: 150ml/phút). Các phần sản phẩm được làm khô lạnh. Quá trình này tạo ra 209mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,19 phút

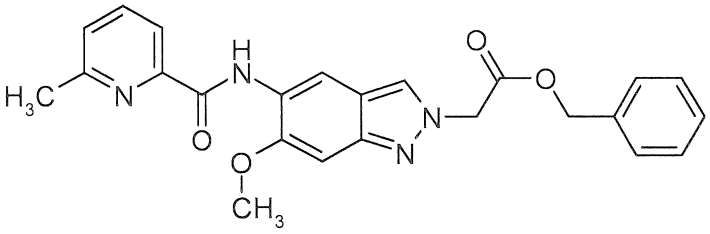
MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,57 (s, 6 H), 4,00 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 5,47 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 5 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,99 - 8,12 (m,

2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-23

Benzyl (6-metoxy-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)-axetat



7,57g (19,0mmol) N-(6-metoxy-1H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 14-6) được khuấy cùng với 6,03ml (38,1mmol) benzyl bromoaxetat in 100ml tetrahydrofuran với sự có mặt của 8,01ml (38,1mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2,5 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 17 giờ. Lượng 3,02ml (19,1mmol) benzyl bromoaxetat và 4,01ml (19,1mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ nữa. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được lọc một lần nữa và được rửa hai lần bằng etyl axetat và chất rắn được làm khô. Nước được bổ sung vào phần dịch lọc và sau khi tách pha, pha nước được rửa một lần nữa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Etyl axetat được bổ sung vào sản phẩm thô, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 15 phút. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa ba lần bằng etyl axetat và được làm khô trong tủ sấy. Quá trình này tạo ra tổng cộng 6,02g (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

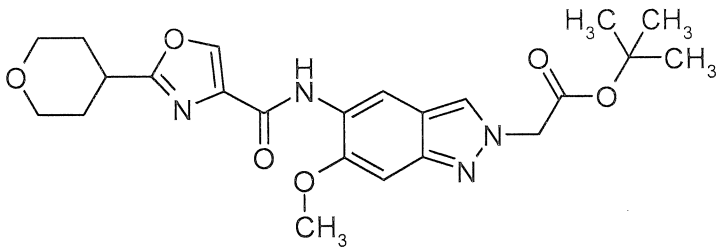
LC-MS (Phương pháp A3): $R_t$ = 1,25 phút

MS (ESIpos): m/z = 431 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 2,63 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 7,34 - 7,40 (m, 5 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 2 H), 8,30 - 8,33 (m, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-24

tert-Butyl [6-metoxy-5-({[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]cacbonyl}-amino)-2H-indazol-2-yl]axetat



1,19g (1,77mmol) N-(6-metoxy-1H-indazol-5-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (hợp chất trung gian 14-7) được khuấy cùng với 524µl (3,55mmol) tert-butyl bromoaxetat trong 10ml tetrahydrofuran với sự có mặt của 752µl (3,55mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2,5 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 17 giờ. Lượng 1,51ml (9,5mmol) tert-butyl bromoaxetat và 2,00ml (9,5mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 6 giờ nữa. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút và được rửa ba lần bằng etyl axetat. Nước được bổ sung vào phần dịch lọc và sau khi tách pha, pha nước được rửa một lần nữa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Etyl axetat được bổ sung vào sản phẩm thô và chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa ba lần bằng etyl axetat và được làm khô trong tủ sấy. Quá trình này tạo ra tổng cộng 330mg (41% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

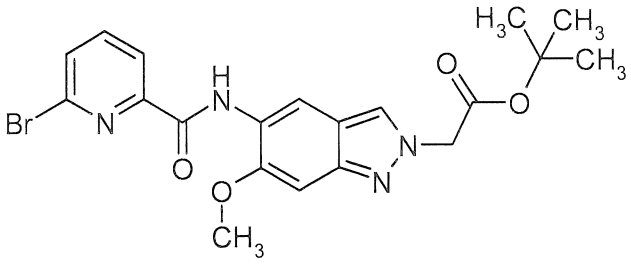
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,23 phút

MS (ESIpos): m/z = 457 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,44 (s, 9 H), 1,72 - 1,86 (m, 2 H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 3,17 - 3,27 (m, 1 H), 3,48 (td, 2 H), 3,92 (dt, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 8-25

tert-Butyl (5-{[(6-bromopyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)axetat



4,20g (12,10mmol) 6-bromo-N-(6-metoxy-1H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 14-8) được khuấy cùng với 3,57ml (24,20mmol) tert-butyl bromoaxetat trong 50ml tetrahydrofuran với sự có mặt của 5,18ml (24,20mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 17 giờ. Lượng 3,57ml (24,20mmol) tert-butyl bromoaxetat và 5,18ml (24,20mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh sử dụng an ice bath và chất rắn tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 3,67g (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

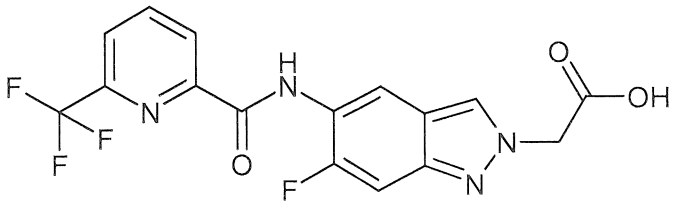
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,33 phút

MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,44 (s, 9 H) 4,00 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,90 - 8,10 (m, 2 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-1

Axit [6-flo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



381mg (0,93mmol) etyl [6-flo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}-amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-1) được tạo huyền phù trong 9,2ml tetrahydrofuran và 0,45ml etanol, và dung dịch chứa 222mg (9,3mmol) lithi hydroxit trong 2,3ml nước sau đó được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút và sau đó, được axit hóa tới độ pH 2 cùng với làm

lạnh bằng nước đá sử dụng axit clohydric 2N. 10ml nước được bổ sung vào đó và phần kết tủa được lọc ra bằng cách hút. Quá trình này tạo ra 332mg (93% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

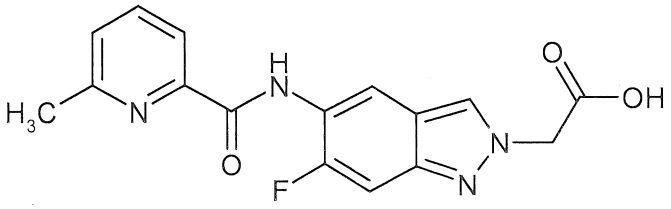
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,04 phút

MS (ESIpos): m/z = 383 $(M+H)^+$

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 5,30 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,34 - 8,54 (m, 4H), 10,26 (m, 1H), 13,30 (s br, 1H).

Hợp chất trung gian 9-2

Axit (6-flo-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)axetic




Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 316mg (0,89mmol) etyl (6-flo-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 8-2) được phản ứng với 212mg (8,87mmol) lithi hydroxit trong 2,2ml nước, 8,8ml tetrahydrofuran và 0,44ml etanol. Tiến hành xử lý tạo ra 302mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

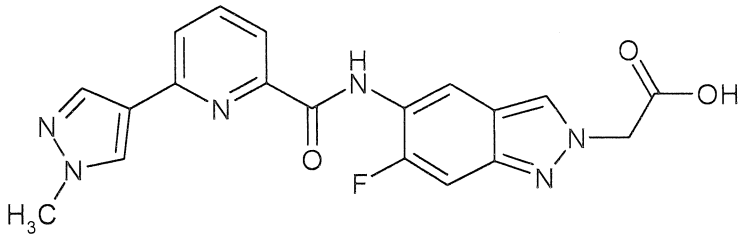
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,99 phút

MS (ESIpos): m/z = 329 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 2,62 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 7,44 - 7,63 (m, 2 H), 7,90 - 8,06 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 10,38 (d, J=1 H).

Hợp chất trung gian 9-3

Axit [6-flo-5-({[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 364mg (0,86mmol) etyl [6-flo-5-({[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-3) được phản ứng với 206mg (8,6mmol) lithi hydroxit trong 2,1ml nước, 8,5ml tetrahydrofuran và 0,42ml etanol. Tiến hành xử lý tạo ra 302mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

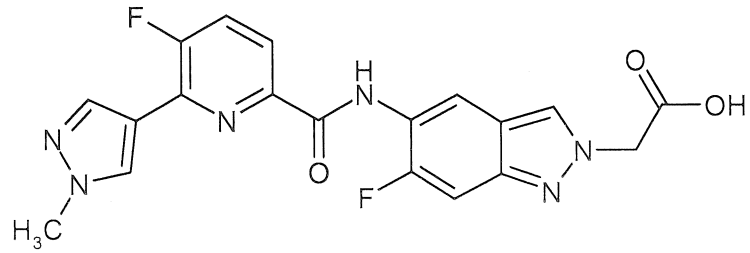
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,87 phút

MS (ESIpos): m/z = 395 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,93 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,92 (t, 2H), 8,03 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 13,26 (s br, 1H).

Hợp chất trung gian 9-4

Axit [6-flo-5-({[5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 326mg (0,74mmol) etyl [6-flo-5-({[5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-4) được phản ứng với 177mg (7,4mmol) lithi hydroxit trong 1,8ml nước, 7,3ml tetrahydrofuran và 0,36ml etanol. Tiến hành xử lý tạo ra 305mg (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

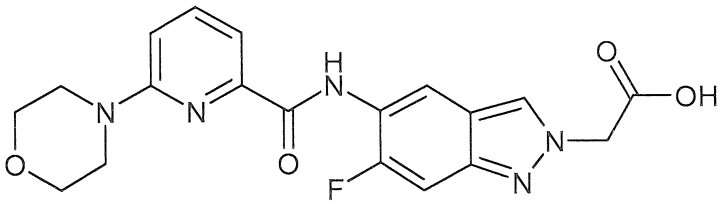
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,95 phút

MS (ESIpos): m/z = 413 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,96 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,27 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 13,29 (s br, 1H).

Hợp chất trung gian 9-5

Axit [6-flo-5-({[6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 436mg (1,02mmol) etyl [6-flo-5-({[6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-5) được phản ứng với 244mg (10,2mmol) lithi hydroxit trong 2,5ml nước, 10ml tetrahydrofuran và 0,5ml etanol. Tiến hành xử lý tạo ra 295mg (72% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

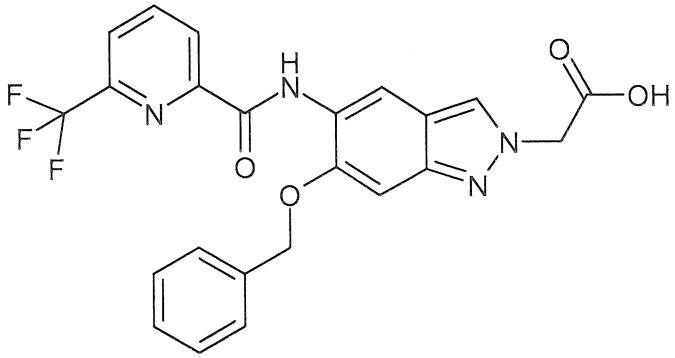
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,95 phút

MS (ESIpos): m/z = 400 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,59 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,42 – 7,59 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 8,40 – 8,51 (m, 2H), 10,28 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 9-6

Axit [6-(Benzyloxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 75mg (0,15mmol) etyl [6-(benzyloxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-6) được phản ứng với 18mg (0,75mmol) lithi hydroxit trong 271µl nước và 2,5ml tetrahydrofuran. Tiến hành xử lý tạo ra 59mg (83% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

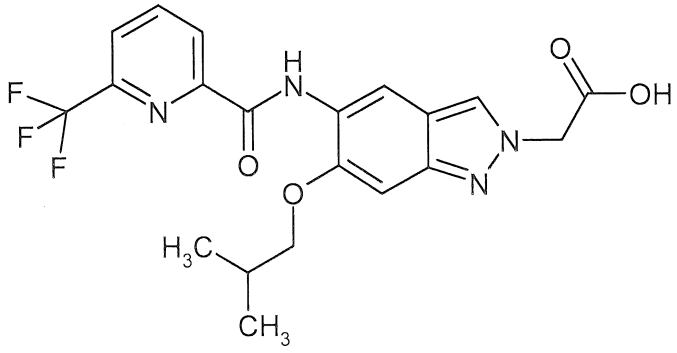
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,26 phút

MS (ESIpos): m/z = 471 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 7,31 (s, 1 H), 7,33 - 7,47 (m, 3 H), 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 8,12 - 8,22 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,46 - 8,51 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-7

Axit [6-Isobutoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 200mg (0,43mmol) etyl [6-isobutoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-8) được phản ứng với 51mg (2,15mmol) lithi hydroxit trong 776µl nước và 10ml tetrahydrofuran. Tiến hành xử lý tạo ra 64mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

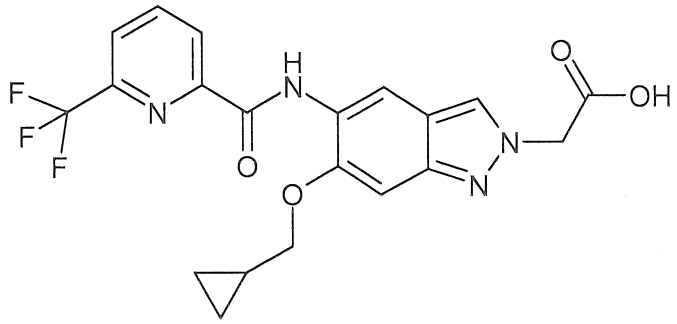
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,22 phút

MS (ESIpos): m/z = 437 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,11 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 2,19 (dt, 1 H), 3,96 (d, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,37 - 8,46 (m, 1 H), 8,46 - 8,52 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-8

Axit [6-(xyclopropylmetoxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 220mg (0,48mmol) etyl [6-(xyclopropylmetoxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-9) được phản ứng với 57mg (2,38mmol) lithi hydroxit trong 857µl nước và 10ml tetrahydrofuran. Tiến hành xử lý tạo ra 181mg (88% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

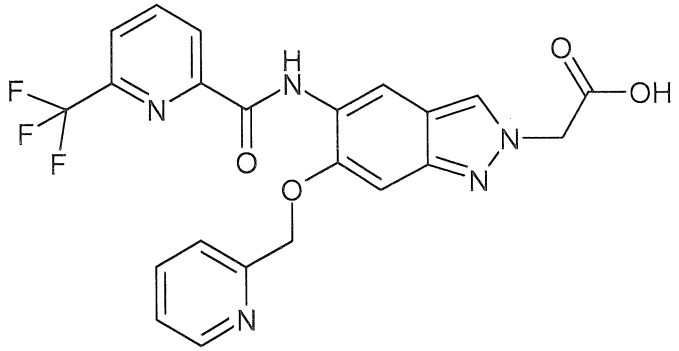
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,21 phút

MS (ESIpos): m/z = 435 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,42 - 0,48 (m, 2 H), 0,63 - 0,69 (m, 2 H), 1,29 - 1,41 (m, 1 H), 4,03 (d, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,37 - 8,44 (m, 1 H), 8,46 - 8,50 (m, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-9

Axit [6-(Pyridin-2-ylmetoxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 160mg (0,32mmol) etyl [6-(pyridin-2-ylmetoxy)-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-10) được phản ứng với 38mg (1,60mmol) lithi hydroxit trong 577µl nước và 6,7ml tetrahydrofuran. Tiến hành xử lý tạo ra 129mg (85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

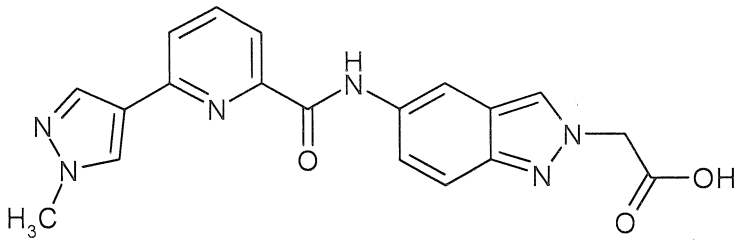
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,02 phút

MS (ESIpos): m/z = 472 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 5,02 (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,80 - 7,92 (m, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,39 (t, 1 H), 8,44 - 8,53 (m, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-10

Axit [5-({[6-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 1,2g (3,11mmol) etyl [5-({[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-11) (sản phẩm thô) đầu tiên được nạp vào trong 10ml tetrahydrofuran, và 1,25g (29,7mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 3ml nước và 2ml etanol được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 5 giờ. Nước được bổ sung, tiếp theo bằng axit xitric nồng độ 10% giảm xuống độ pH 4. Hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat, và dung dịch natri clorua bão hòa được bổ sung vào pha nước. Chất rắn kết tủa từ pha nước; chất rắn này được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và etyl axetat và được làm khô. Quá trình này tạo ra 850mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu nâu.

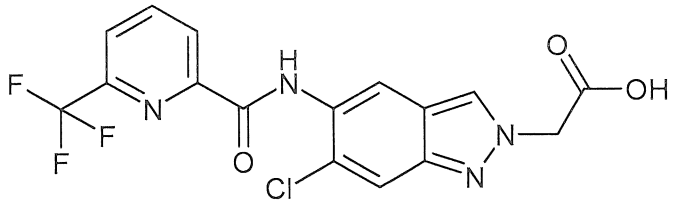
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,82 phút

MS (ESIpos): m/z = 37 (M+H)+.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 3,93 (s), 4,98 (s, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,83 - 8,05 (m, 3H), 8,23 - 8,40 (m, 3H), 8,67 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 9-11

Axit ([6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



1,45g (3,19mmol) tert-butyl [6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-14) được hòa tan trong 15ml diclometan, và 2,46ml (31,9mmol) axit trifloaxetic được bổ sung ở nhiệt độ 25°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Nước được bổ sung, chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa ba lần bằng nước và hai lần bằng dietyl ete và chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 1,28g (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

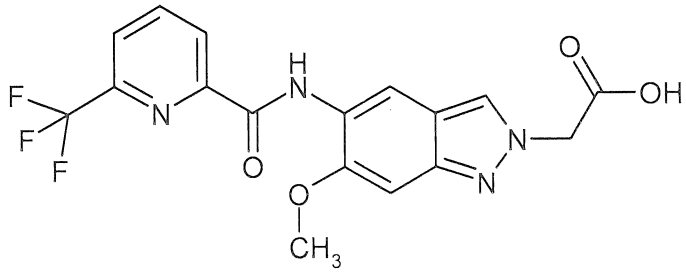
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,11 phút

MS (ESIpos): m/z = 399 $(M+H)^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 5,31 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,37 - 8,50 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 13,28 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 9-12

Axit [6-Metoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-11, 1,1g (2,44mmol) tert-butyl [6-metoxy-

5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-15) được khuấy cùng với 3,76ml (48,8mmol) axit trifloaxetic trong 20ml diclometan ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 1,20g (96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

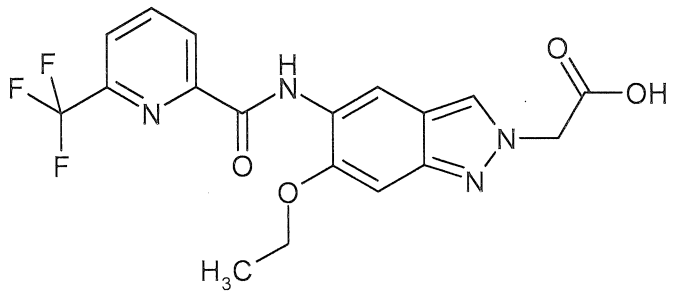
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,09 phút

MS (ESIpos): m/z = 395 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,99 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-13

Axit [6-etoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 774mg (1,77mmol) etyl {[6-etoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-12) đầu tiên được nạp vào trong 1ml etanol và 25ml tetrahydrofuran, dung dịch chứa 745mg (17,74mmol) lithi hydroxit monohydrat dissolved trong 5ml nước sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 3 ngày. Tiến hành xử lý tạo ra 698mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

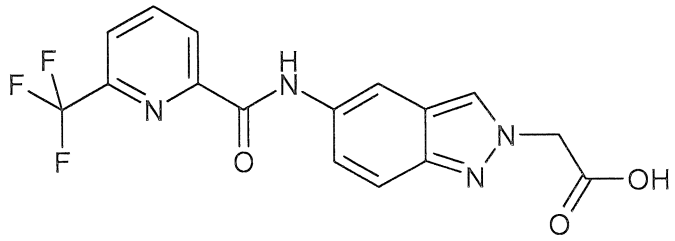
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,13 phút

MS (ESIpos): m/z = 409 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,49 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,36 - 8,48 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 9-14

Axit [5-({[6-(Triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic

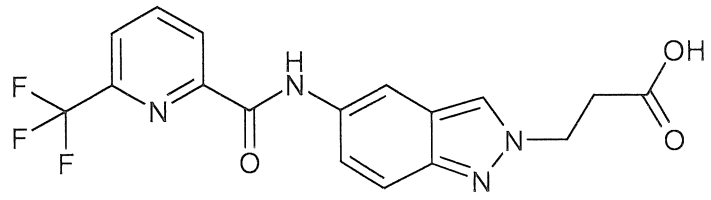


197µl (2,57mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào hỗn hợp của 216mg (2,02mmol) tert-butyl [5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-16) trong 3ml diclometan. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 3 ngày, lượng 197µl (2,57mmol) axit trifloaxetic khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 10 phút và chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và được làm khô. Quá trình này tạo ra 142mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 5,25 (s, 2H), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H), 8,26 - 8,41 (m, 4H), 10,37 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 9-15

Axit 3-[5-({[6-(Trifluormetyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]propanoic



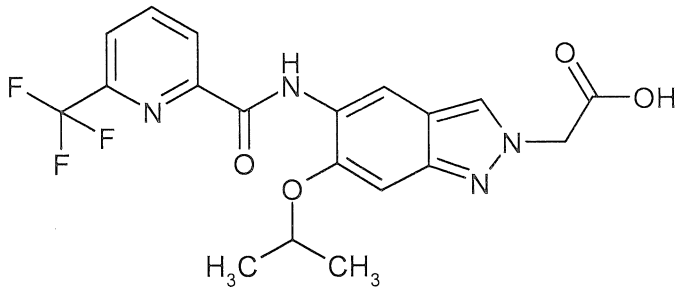
Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 285mg (0,70mmol) etyl 3-[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]propanoat (hợp chất trung gian 8-13) được phản ứng với 168mg (7,0mmol) lithi hydroxit. Quá trình này tạo ra 253mg (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,99 phút

MS (ESIpos): m/z = 379 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 9-16

Axit [6-Isopropoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 490mg (1,1mmol) etyl [6-isopropoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-17) được phản ứng với 260mg (11mmol) lithi hydroxit. Quá trình này tạo ra 367mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

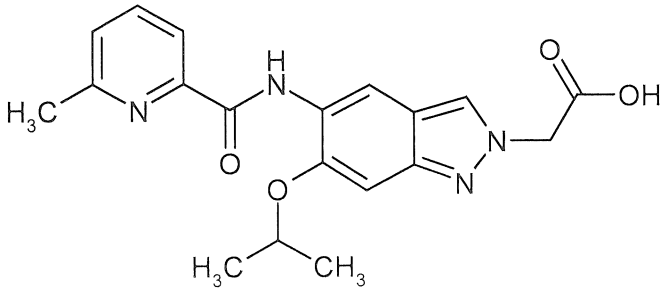
UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,17 phút

MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (d, 6H), 4,80 – 4,92 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 8,19 – 8,25 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,36 – 8,49 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 9-17

Axit (6-Isopropoxy-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 370mg (0,93mmol) etyl (6-isopropoxy-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 8-18) được phản ứng với 223mg (9,33mmol) lithi hydroxit. Quá trình này tạo ra

280mg (81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

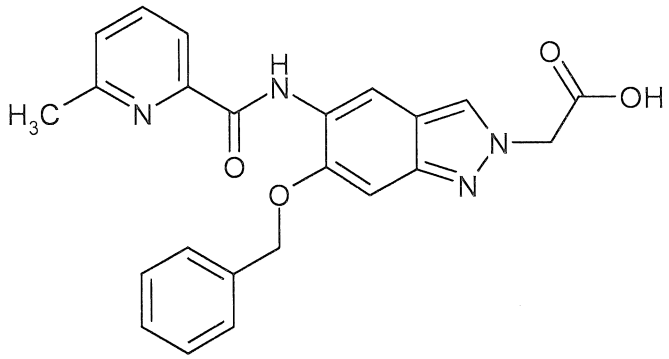
UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,11 phút

MS (ESIpos): m/z = 369 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (d, 6H), 2,62 (s, 3H), 4,78 – 4,89 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,52 – 7,60 (m, 1H), 7,93 -8,02 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 13,19 (sbr, 1H).

Hợp chất trung gian 9-18

Axit [6-(Benzyloxy)-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-14, 100mg (0,21mmol) tert-butyl [6-(benzyloxy)-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-19) được hòa tan trong 6,7ml diclometan và được khuấy với 326µl (4,23mmol) axit trifloaxetic ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 67mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

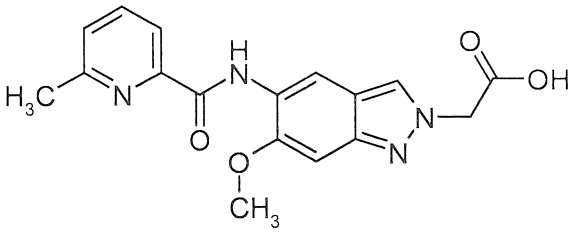
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,20 phút

MS (ESIpos): m/z = 417 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,43 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 3 H), 7,65 (d, 2 H), 7,91 - 8,02 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-19

Axit (6-Metoxy-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)axetic



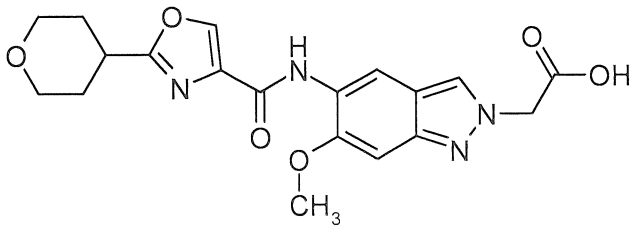
Tương tự như hợp chất trung gian 9-1, 2,28g (3,92mmol, 74%) benzyl (6-metoxy-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 8-23) được hòa tan trong 20ml tetrahydrofuran và 3,0ml metanol, dung dịch chứa 1,65g (39,2mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 3,0ml nước sau đó được bổ sung. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được axit hóa tới độ pH 4 sử dụng axit xitric nồng độ 10%. Chất rắn kết tủa được lọc ra, được rửa ba lần bằng nước và ba lần bằng dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 2,43g hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,00 phút

MS (ESIpos): m/z = 341 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 9-20

Axit [6-Metoxy-5-({[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-11, 325mg (0,71mmol) tert-butyl [6-metoxy-5-({[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-24) được hòa tan trong 5ml diclometan và được khuấy trộn với 549µl (7,12mmol) axit trifloaxetic ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 21 giờ. Lượng 275µl (3,56mmol) axit trifloaxetic khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 70 giờ nữa. Nước được bổ sung, chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa ba lần bằng nước và ba lần bằng dietyl ete và chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này

tạo ra 313mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

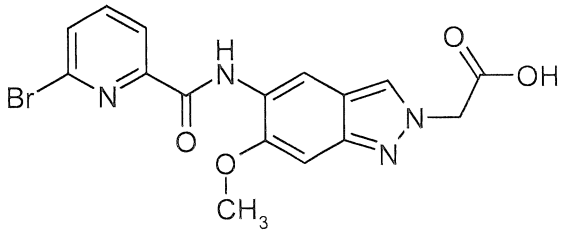
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,91 phút

MS (ESIpos): m/z = 401 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,67 - 1,90 (m, 2 H), 1,98 (d, 2 H), 3,22 (ddd, 1 H), 3,40 - 3,54 (m, 2 H), 3,87 - 4,01 (m, 6 H), 5,20 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-21

Axit (5-{[(6-Bromopyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)axetic



Tương tự như hợp chất trung gian 9-11, 3,50g (7,59mmol) tert-butyl (5-{[(6-bromopyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)axetat (hợp chất trung gian 8-25) được hòa tan trong 100ml diclometan và được khuấy trộn với 11,7ml (15,54mmol) axit trifloaxetic ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy nhanh, và chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong tủ sấy khô chân không. Quá trình này tạo ra 3,10g hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

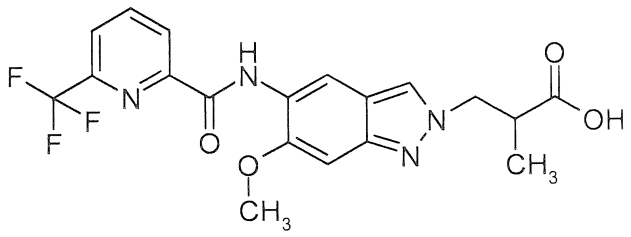
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,02 phút

MS (ESIpos): m/z = 405 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 4,00 (s, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 8,04 (t, 1 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,28 - 8,31 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-22

Axit 3-[6-Metoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]-2-metylpropanoic



Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 37mg (0,09mmol) metyl 3-[6-metoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]-2-metylpropanoat (hợp chất trung gian 8-20) được hòa tan trong 2ml tetrahydrofuran và 0,1ml metanol, dung dịch chứa 36mg (0,85mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 0,1ml nước sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 23,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, được axit hóa tới độ pH 4 sử dụng axit xitric nồng độ 10% và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được lọc qua bộ lọc kị nước, cô đặc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 34mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

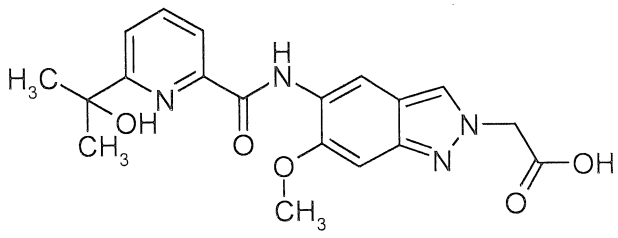
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,13 phút

MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,04 (d, 3 H), 3,00 - 3,13 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 4,37 (dd, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,35 - 8,44 (m, 1 H), 8,44 - 8,49 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-23

Axit 3-[6-Metoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]-2-metylpropanoic



Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 206mg (0,43mmol) benzyl [5-({[6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6-metoxy-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-22) được tạo huyền phù trong 10ml tetrahydrofuran và 1,0ml

metanol, dung dịch chứa 182mg (4,33mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 1,5ml nước sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, được axit hóa tới độ pH 4 sử dụng axit xitric nồng độ 10% và được cô đặc. Chất rắn kết tủa được lọc ra, được rửa một lần bằng nước và ba lần bằng dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 155mg (93% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

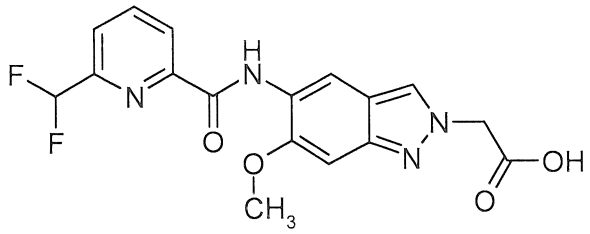
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,20 phút

MS (ESIpos): m/z = 421 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,57 (s, 6 H), 3,99 (s, 3 H), 5,20 (s, 2 H), 5,47 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,93 (dd, J=7,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,98 - 8,11 (m, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,93 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 9-24

Axit [5-({[6-(Diflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6-metoxy-2H-indazol-2-yl]axetic

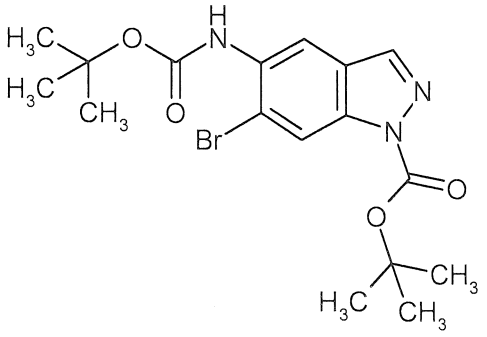


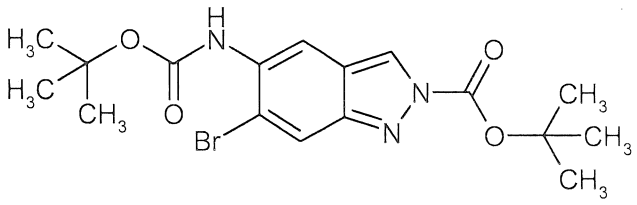
Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 613mg benzyl [5-({[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6-metoxy-2H-indazol-2-yl]axetat (hợp chất trung gian 8-21) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cùng với 469mg lithi hydroxit monohydrat trong 3ml nước, 15ml THF và 1ml metanol trong thời gian 3 giờ. Quá trình này tạo ra, sau khi xử lý tương tự, 378mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,98 phút, khối lượng phát hiện được (bộ dò UV TIC) 376,00.

Hợp chất trung gian 10 và hợp chất trung gian 11

tert-Butyl 6-bromo-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-1H-indazol-1-carboxylat và tert-butyl 6-bromo-5-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2H-indazol-2-carboxylat





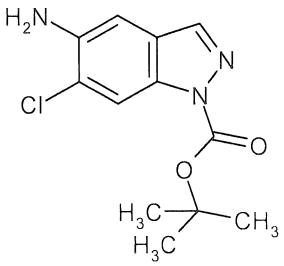
27,5g (126,1mmol) di-tert-butyl dicacbonat được hòa tan trong 53,5ml tetrahydrofuran và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung 5,35g (25,2mmol) 6-bromo-1H-indazol-5-amin (CAS No: 1360928-41-1) ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng axit clohydric 0,5M và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulphat và trong khi cô đặc, được hấp phụ lên Isolute® HM-N (Biotage). Isolute được đưa lên hộp Biotage SNAP (340g; KP-Sil) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; gradient: đẳng dòng 80:20 (9 CV)). Quá trình này tạo ra 7,07g (68% so với lý thuyết) hỗn hợp sản phẩm đồng phân vị trí. (Tỷ lệ: đồng phân 1-/đồng phân 2-: 85%/15%)

UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,48 phút

MS (ESIneg): m/z = 410 $(M(^{79}Br)-H)^+$

Hợp chất trung gian 12-1

tert-Butyl 5-amino-6-clo-1H-indazol-1-carboxylat



2,1ml (11,8mmol) N,N-diisopropyletylamin và 2,34g (10,7mmol) di-tert-butyl dicacbonat được bổ sung vào 1,80g (10,7mmol) 6-clo-1H-indazol-5-amin (CAS No. 221681-75-0) trong 18ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C

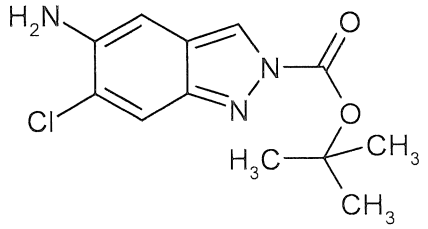
trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại kết hợp vào trong etyl axetat và trong khi cô đặc, được hấp phụ lên Isolute. Isolute được đưa lên hộp Biotage SNAP (100g; KP-Sil) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; tốc độ dòng: 50ml/phút; gradient: đẳng dòng 100:0 (5 phút), 100:0->75:25 (20 phút), đẳng dòng 75:25 (5min), 75:25->50:50 (15 phút), đẳng dòng 50:50 (5 phút), 50:50->0:100 (15 phút)). Các phần sản phẩm kết hợp được cô đặc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 1,23g (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,16 phút

MS (ESIpos): m/z = 268 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 12-2

tert-Butyl 5-amino-6-clo-2H-indazol-2-carboxylat

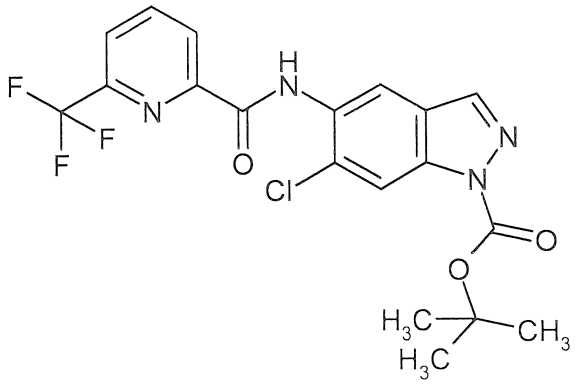


7,5g 6-clo-1H-indazol-5-amin (CAS No. 221681-75-0) được chuyển đổi tương tự như điều chế hợp chất trung gian 12-1. Tiến hành tinh chế bằng phương pháp tinh chế sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) tạo ra 1,0g hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,62 (s, 9H), 5,33 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,50 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 13

tert-Butyl 6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-1H-indazol-1-carboxylat



Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 1,23g (4,59mmol) tert-butyl 5-amino-6-clo-1H-indazol-1-carboxylat (hợp chất trung gian 12-1) trong 20ml N,N-dimetylformamit được khuấy cùng với 1,14g (5,97mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 72 giờ. Nước được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 15 phút và chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa ba lần bằng nước và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 2,02g (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

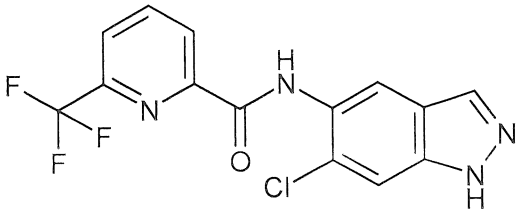
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,57 phút

MS (ESIpos): m/z = 441 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,65 (s, 9H), 8,19 - 8,27 (m, 2H), 8,37 - 8,53 (m, 3H), 8,75 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 14-1

N-(6-clo-1H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



Tương tự như hợp chất trung gian 6-1, 6,7ml (8,73mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 3,85g (8,73mmol) tert-butyl 6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-1H-indazol-1-carboxylat (hợp chất trung gian 13) trong 40ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 2,98g (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

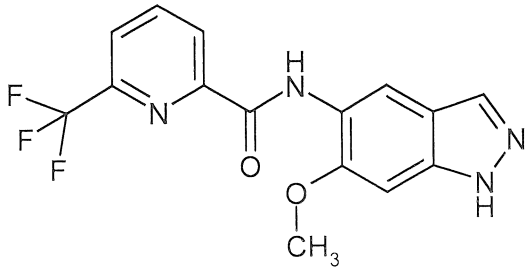
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,18 phút

MS (ESIpos): m/z = 341 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 7,83 (s, 1H), 8,14 - 8,27 (m, 2H), 8,36 - 8,49 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 10,50 (br. s., 1H), 13,25 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 14-2

N-(6-Metoxy-1H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



3,84g (23,5mmol) 6-metoxy-1H-indazol-5-amin (CAS No.: 749223-61-8) và 4,95g (25,9mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic được hòa tan trong 150ml tetrahydrofuran, và mit 3,60g (23,5mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 9,02g (47,1mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 9,84ml (70,6mmol) trietylamin được bổ sung ở nhiệt độ 25°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi cô đặc dung dịch, phần còn lại được kết hợp vào trong etyl axetat, nước được bổ sung và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và làm khô bằng natri sulphat và sau khi lọc, dung dịch được cô đặc. Phần còn lại được kết hợp trong diclometan, Isolute® HM-N (Biotage) được bổ sung vào đó và trong khi cô đặc, phần còn lại được hấp phụ lên Isolute. Isolute được đưa lên hộp Biotage SNAP (340g; KP-Sil) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; gradient 100:0->50:50 (9 CV), đẳng dòng 50:50 (4 CV)). Các phần sản phẩm kết hợp được cô đặc và chất rắn màu be được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 3,75g (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

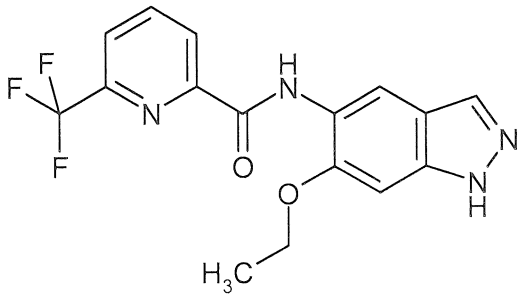
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,12 phút

MS (ESIpos): m/z = 337 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 4,01 (s, 3 H), 7,13 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 12,91 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 14-3

N-(6-etoxy-1H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 1,00g (5,64mmol) 6-etoxy-1H-indazol-5-amin và 1,29g (6,77mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic được phản ứng trong 50ml tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Xử lý và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (hộp SNAP (100 g; KP-Sil), pha động: hexan/etyl axetat; gradient: đẳng dòng 100:0 (1 CV), 100:0->50:50 (10 CV), đẳng dòng 50:50 (4,7 CV), 50:50->3:97 (9,4 CV)) tạo ra 1,30g (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

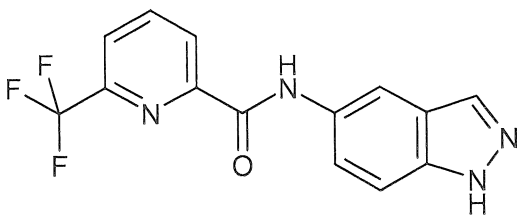
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,18 phút

MS (ESIpos): m/z = 351 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,51 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,39 - 8,43 (m, 1H), 8,46 - 8,48 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 12,87 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 14-4

N-(1H-Indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



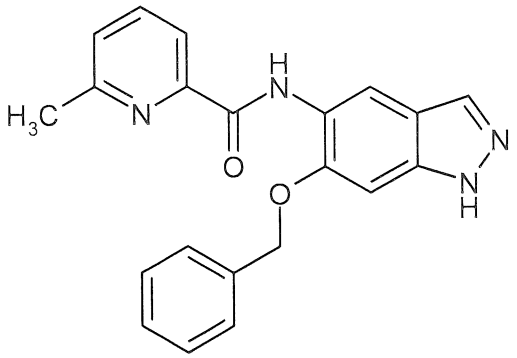
Tương tự như hợp chất trung gian 5-1, 4,43g (33,3mmol) 1H-indazol-5-amin

(CAS No.: 19335-11-6) được phản ứng tương tự với 7,00g (36,6mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic. Quá trình này tạo ra, sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat), 7,8g (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 7,51 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,25 - 8,41 (m, 3H), 10,42 (s, 1H), 13,04 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 14-5

N-[6-(Benzyloxy)-1H-indazol-5-yl]-6-metylpyridin-2-carboxamit



Tương tự như hợp chất trung gian 14-2, 1,00g (4,18mmol) 6-(benzyloxy)-1H-indazol-5-amin (hợp chất trung gian 1-3) và 688mg (5,02mmol) axit 6-metylpyridin-2-carboxylic được hòa tan trong 50ml tetrahydrofuran và được khuấy trộn với 640mg (4,18mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 1,60g (8,36mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 1,75ml (12,54mmol) trietylamin ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi cô đặc dung dịch, nước được bổ sung vào phần kết tủa tạo ra và phần kết tủa được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 1,13g (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

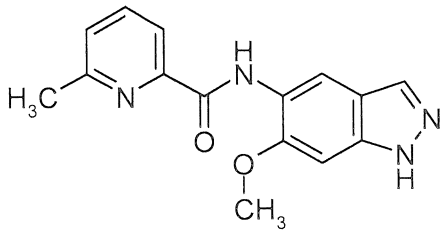
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,26 phút

MS (ESIpos): m/z = 359 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,43 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,35 - 7,57 (m, 4 H), 7,65 (d, 2 H), 7,86 - 8,07 (m, 3 H), 8,84 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 12,95 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 14-6

N-(6-Metoxy-1H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit



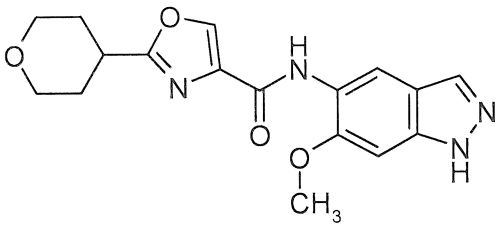
Tương tự như hợp chất trung gian 14-2, 5,00g (30,64mmol) 6-metoxy-1H-indazol-5-amin (CAS No. 749223-61-8) và 4,62g (33,70mmol) axit 6-metylpyridin-2-carboxylic được hòa tan trong 100ml tetrahydrofuran và được khuấy trộn với 4,69g (30,64mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 11,74g (61,28mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 21,35ml (153,2mmol) trietylamin ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 20 giờ. Nước được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa ba lần bằng nước và ba lần bằng dietyl ete và được làm khô trong tủ sấy. Quá trình này tạo ra 7,89g (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,49 phút

MS (ESIpos): m/z = 283 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 14-7

N-(6-Metoxy-1H-indazol-5-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-carboxamit



Tương tự như hợp chất trung gian 14-2, 782mg (4,80mmol) 6-metoxy-1H-indazol-5-amin (CAS No. 749223-61-8) và 1,04g (5,27mmol) axit 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-carboxylic (CAS No. 955401-82-8) được hòa tan trong 15ml tetrahydrofuran và được khuấy trộn với 734mg (4,80mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 1,84g (9,59mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit

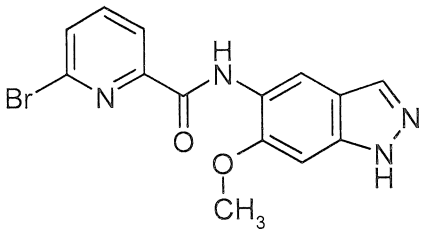
hydroclorua và 3,34ml (24,0mmol) trietylamin ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 26 giờ. Nước được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa ba lần bằng nước và ba lần bằng dietyl ete và được làm khô trong tủ sấy. Quá trình này tạo ra 1,19g (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,94 phút

MS (ESIpos): m/z = 343 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 14-8

6-Bromo-N-(6-metoxy-1H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit



2,0g (12,26mmol) 6-metoxy-1H-indazol-5-amin (CAS No. 749223-61-8) được hòa tan trong 50ml tetrahydrofuran, 4,72g (14,71mmol) O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluroni tetrafloborat và 2,56ml (14,71mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. 2,56ml (14,71mmol) axit 6-bromopyridin-2-carboxylic (CAS No. 21190-87-4) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phần còn lại được bổ sung vào 400ml nước. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa hai lần bằng nước và hai lần bằng dietyl ete và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong tủ sấy khô chân không trong thời gian 4 giờ. Quá trình này tạo ra 4,18g (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

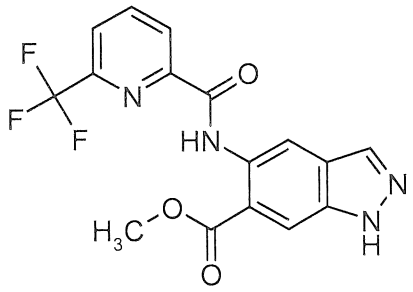
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,93 phút

MS (ESIpos): m/z = 347 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 4,02 (s, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,89 - 8,10 (m, 3 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H) 12,90 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 14-9

Metyl 5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat



4,5g (23,53mmol) metyl 5-amino-1H-indazol-6-carboxylat (hợp chất trung gian 1-6) được hòa tan trong 45ml tetrahydrofuran, 9,07g (28,24mmol) O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluroni tetrafloborat và 4,92ml (28,24mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. 4,95g (25,89mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic (CAS No. 21190-87-4) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc ra bằng cách hút qua bộ lọc màng, được rửa bằng tetrahydrofuran và nước và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong tủ sấy khô chân không trong thời gian 24 giờ. Dịch lọc được cô đặc với axetonitril và chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa và được làm khô. Quá trình này tạo ra 8,60g (84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

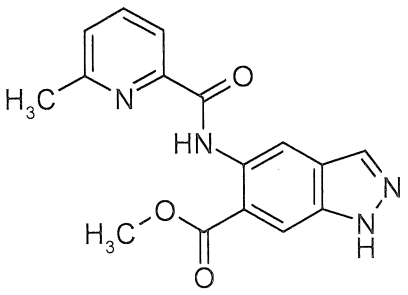
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,21 phút

MS (ESIpos): m/z = 365 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,97 (s, 3 H), 8,13 - 8,27 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,33 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 12,57 (s, 1 H), 13,44 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 14-10

Metyl 5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-1H-indazol-6-carboxylat



500mg (2,62mmol) metyl 5-amino-1H-indazol-6-carboxylat (hợp chất trung gian 1-6) được hòa tan trong 5ml tetrahydrofuran, 1,01g (3,14mmol) O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluroni tetrafloborat và 547µl (3,14mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. 395mg (2,88mmol) axit 6-metylpyridin-2-carboxylic (CAS No. 21190-87-4) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 8 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước và được khuấy mạnh trong thời gian 10 phút và phần kết tủa được lọc ra bằng cách hút qua bộ lọc nylon. Phần kết tủa được rửa hai lần bằng nước và hai lần bằng dietyl ete. Chất rắn được làm khô trong tủ sấy khô chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ. Quá trình này tạo ra 790mg (92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

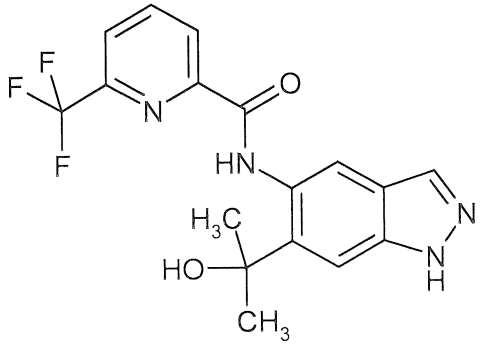
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,05 phút

MS (ESIpos): m/z = 311 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,65 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 12,65 (s, 1 H), 13,41 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 14-11

N-[6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

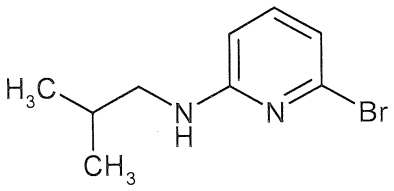


6,9ml (5 đương lượng) dung dịch metylmagie bromua 3M trong dietyl ete được bổ sung cẩn thận vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 1,50g (4,12mmol) metyl 5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat (hợp chất trung gian 14-9) trong 20ml THF. Hỗn hợp được khuấy cùng với làm lạnh trong bể nước đá trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19,5 giờ. 2 đương lượng khác của dung dịch metylmagie bromua được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ nữa. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua, được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat). Quá trình này tạo ra 763mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 - 8,19 (m, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 12,97 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 16-1

6-Bromo-N-isobutylpyridin-2-amin

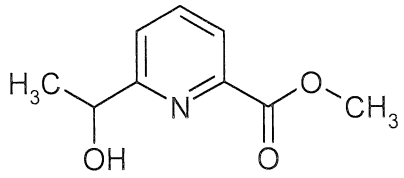



Trong một thiết bị phản ứng áp lực, 1,0g 2,6-dibromopyridin và 340mg 2-metylpropan-1-amin và 1,43ml 2,2,6,6-tetrametylpiperidin được khuấy ở nhiệt độ 190°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được chiết bằng diclometan, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulphat và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel. Quá trình này tạo ra 920mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (300 MHz, cloFORM-d): δ = [ppm]= 1,00 (d, 6H), 1,81 – 1,98 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 4,76 (br. s., 1H), 6,29 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 17-1

Metyl 6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat

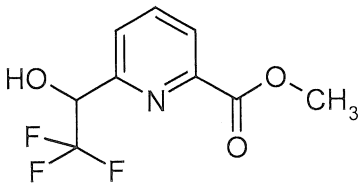


2,00g 1-(6-bromopyridin-2-yl)etanol (Telfer, Shane G.; Kuroda, Reiko, Chemistry A European Journal, 2005, 11, 57 – 68) được tạo huyền phù trong 20ml metanol và 30ml dimetyl sulphoxit. 265mg 1,3-bis(diphenylphoshino)propan, 140mg paladi(II) axetat và 3,2ml trietylamin được bổ sung vào đó, hỗn hợp được xối ba lần bằng cacbon monoxit và được khuấy trong môi trường cacbon monoxit (12 bar trong thời gian 0,5 giờ, sau đó tại áp lực 16 bar qua đêm). Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được cô đặc. Quá trình này tạo ra 1,7g metyl 6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat ở dạng dầu (sản phẩm thô).

$^1$H-NMR (400 MHz, cloFORM-d): δ = 1,57 (d, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,03 (q, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,05 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 17-2

Metyl 6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat

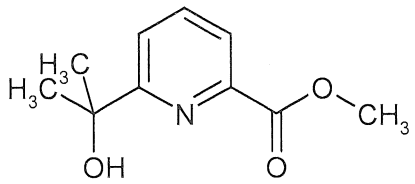


1,04g (4,06mmol) 1-(6-bromopyridin-2-yl)-2,2,2-trifloetanol (CAS 1093880-21-7) được phản ứng tương tự như hợp chất trung gian 17-1 trong môi trường cacbon monoxit. Sau khi tiến hành xử lý tương tự, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Quá trình này tạo ra 696mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 3,89 (s, 3H), 5,15 - 5,28 (m, 1H), 7,18 – 7,25 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,05 - 8,14 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 17-3

Metyl 6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-carboxylat

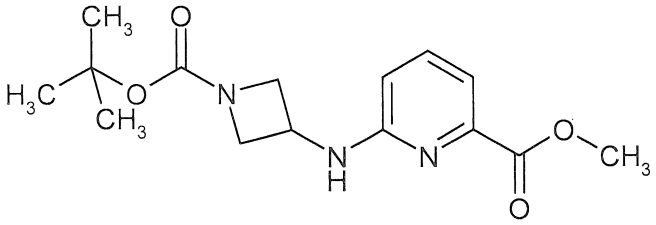


1,00g 2-(6-bromopyridin-2-yl)propan-2-ol được phản ứng tương tự như hợp chất trung gian 17-1 trong môi trường cacbon monoxit. Sau khi tiến hành xử lý tương tự, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Quá trình này tạo ra 540mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1,44 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 7,86 - 7,99 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 17-4

Metyl 6-{[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl]amino}pyridin-2-carboxylat

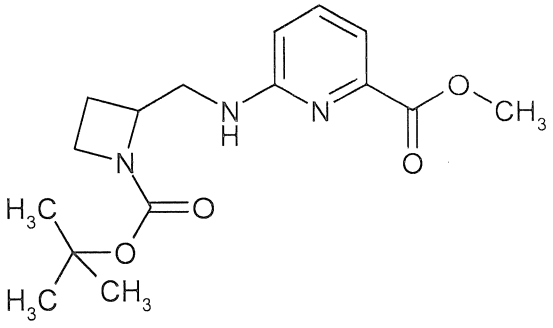


Hỗn hợp của 250mg metyl 6-flopyridin-2-carboxylat, 361mg tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat (1,3 đương lượng) và 0,84ml N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin trong 3,0ml 1-metylpyrolidin-2-on được khuấy ở nhiệt độ 80°C. Lượng 0,5 đương lượng khác của tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. 0,5 đương lượng khác của tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Nước được bổ sung vào đó, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, các pha hữu cơ được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Quá trình này tạo ra 230mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,07 phút (bộ dò UV TIC), khối lượng phát hiện 307,15.

Hợp chất trung gian 17-5

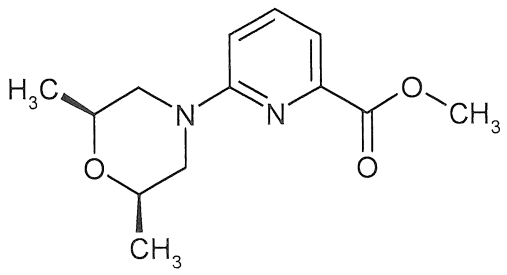
Metyl 6-({[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-2-yl]metyl}amino)pyridin-2-carboxylat



Hỗn hợp của 500mg metyl 6-flopyridin-2-carboxylat, 720mg tert-butyl 2-(aminometyl)azetidin-1-carboxylat và 2,2ml N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin trong 7,5ml 1-metylpyrolidin-2-on được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút, ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ và ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột: Reprospher C18-DE 5µm 125x30mm, hệ dung môi: A = nước + 0,1% theo thể tích của axit formic (99%), B = axetonitril, gradient 0 - 5,5 phút 40-80% B). Quá trình này tạo ra 230mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô. Khối lượng phát hiện (bộ dò UV TIC) 321,17.

Hợp chất trung gian 17-6

Metyl 6-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]pyridin-2-carboxylat

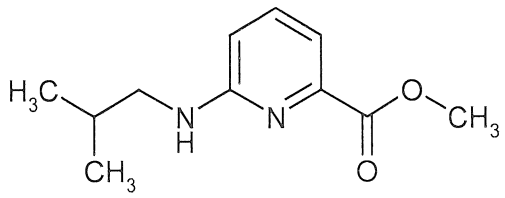


300mg metyl 6-flopyridin-2-carboxylat được phản ứng tương tự với 334mg (2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin tương tự như hợp chất trung gian 17-4 ở nhiệt độ 80°C qua đêm. 0,5 đương lượng khác của (2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 7 giờ. Tiến hành xử lý nước tạo ra 875mg sản phẩm thô mà sản phẩm này vẫn chứa 1-metylpyrolidin-2-on. UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,05 phút (bộ dò UV TIC), khối lượng phát hiện

250,00.

Hợp chất trung gian 17-7

Metyl 6-(isobutylamino)pyridin-2-carboxylat

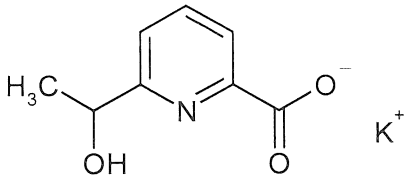


900mg 6-bromo-N-isobutylpyridin-2-amin (hợp chất trung gian 16-1) được phản ứng tương tự như hợp chất trung gian 17-1 trong môi trường cacbon monoxit. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel. Quá trình này tạo ra 796mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (300 MHz, cloFORM-d): d [ppm]= 1,02 (d, 3H), 1,83 – 1,98 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,97 (br. s., 1H), 6,58 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,58 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 19-1

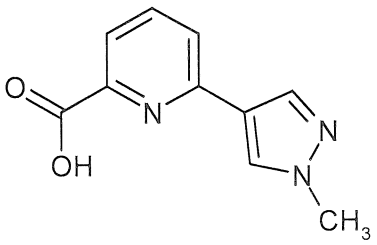
Kali 6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat



541mg metyl 6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 17-1, sản phẩm thô) đầu tiên được nạp vào trong 5ml metanol, 120mg kali hydroxit được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Thêm kali hydroxit được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, tạo ra 625mg kali 6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat ở dạng sản phẩm thô.

Hợp chất trung gian 19-2

Axit 6-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

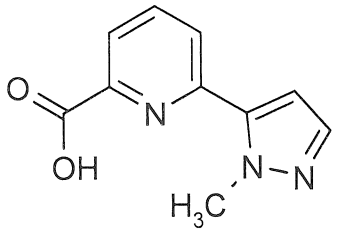


500mg (2,31mmol) metyl 6-bromopyridin-2-carboxylat, 578mg (1,2 đương lượng) 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và 192mg lithi clorua đầu tiên được nạp vào trong 5ml toluen và 3ml etanol. 162mg bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua và 3,5ml dung dịch nước natri cacbonat (2 M) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp được axit hóa tới độ pH 5 bằng dung dịch axit xitric nồng độ 10% và được chiết ba lần bằng etyl axetat, và phần chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua, lọc và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột XBridge C18 5µm 100x30mm). Quá trình này tạo ra 70mg (15% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 3,89 (s, 3H), 7,79 - 7,94 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), (12,9 br. s, 1H).

Hợp chất trung gian 19-3

Axit 6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-carboxylic

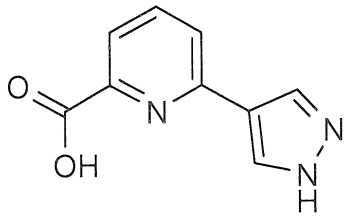


Tương tự như quá trình tổng hợp hợp chất trung gian 19-2, 500mg (2,31mmol) metyl 6-bromopyridin-2-carboxylat được phản ứng với 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 90 phút. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1 tạo ra 34mg (15% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 4,22 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,96 - 8,10 (m, 3H), 13,29 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 19-4

Axit 6-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

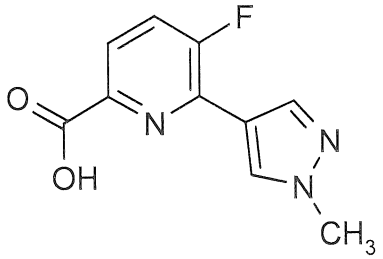


Tương tự như quá trình tổng hợp hợp chất trung gian 19-2, 1g (2,31mmol) axit 6-bromopyridin-2-carboxylic và 1,15 g of 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol được phản ứng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 90 phút. Etyl axetat và nước được bổ sung vào đó, hỗn hợp được lọc và pha hữu cơ được tách và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha etyl axetat được loại ra. Dung dịch axit xitric nồng độ 10% được bổ sung vào pha nước cho tới khi đạt tới độ pH 4, hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat và các pha etyl axetat được cô đặc. Quá trình này tạo ra phần cặn còn lại mà phần này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột XBridge C18). Quá trình này tạo ra 110mg (12% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 7,77 - 7,98 (m, 3H), 8,31 (s, 2H), 13,03 (br. s., 2H).

Hợp chất trung gian 19-5

Axit 5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic



500mg metyl 6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat được phản ứng tương tự với 533mg (1,2 đương lượng) 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-

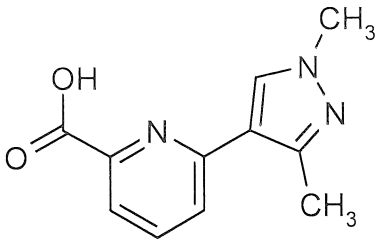
1H-pyrazol trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 90 phút. Quá trình này tạo ra 380mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,72 phút

MS (ESIpos): m/z = 222 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 19-6

Axit 6-(1,3-Dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

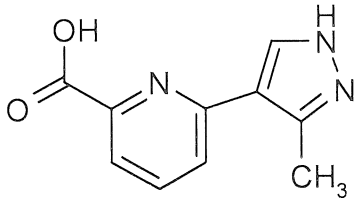


Tương tự như quá trình tổng hợp hợp chất trung gian 19-2, 500mg (2,31mmol) metyl 6-bromopyridin-2-carboxylat được phản ứng với 617mg 1,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 90 phút. Tinh chế bằng phương pháp HPLC tạo ra 66mg (13% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 2,47 (s), 3,80 (s, 3H), 7,71 - 7,81 (m, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 12,95 (br. s., 1H).

Hợp chất trung gian 19-7

Axit 6-(3-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic



Tương tự như quá trình tổng hợp hợp chất trung gian 19-2, 216mg metyl 6-bromopyridin-2-carboxylat được phản ứng với 250mg 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 90 phút. Quá trình này tạo ra, sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC, 68mg (33%

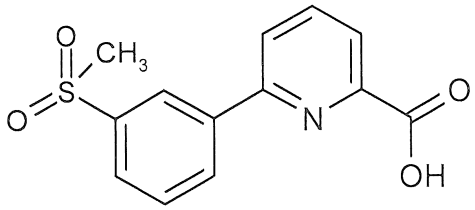
so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục kết hợp với metyl 6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylat.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,50 phút

MS (ESIpos): m/z = 204 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 19-8

Axit 6-[3-(Metylsulphonyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic



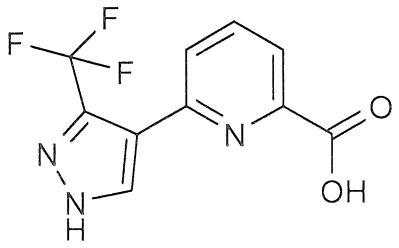
500mg (2,31mmol) metyl 6-bromopyridin-2-carboxylat, 694mg (1,5 đương lượng) axit [3-(metylsulphonyl)phenyl]boronic và đầu tiên được nạp vào trong 10ml DMSO. 267mg tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), 736mg natri cacbonat và 2ml nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được axit hóa tới độ pH 4 bằng dung dịch axit xitric nồng độ 10%, etyl axetat được bổ sung, hỗn hợp được lọc, các pha của dịch lọc được tách riêng, pha nước được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua và được cô đặc. 2,5ml metanol và 917mg lithi hydroxit monohydrat trong 10ml nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, được axit hóa tới độ pH 4 bằng dung dịch axit xitric nồng độ 10% và được chiết bằng etyl axetat và các phần chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua và được cô đặc. Quá trình này tạo ra 776mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,75 phút

MS (ESIpos): m/z = 278 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 19-9

Axit 6-[3-(Triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



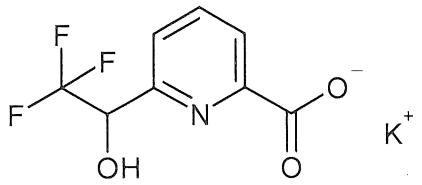
Tương tự như điều chế hợp chất trung gian 19-8, 250mg metyl 6-bromopyridin-2-carboxylat được phản ứng với 394mg 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol. Quá trình này tạo ra 442mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,82 phút

MS (ESIpos): m/z = 258 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 19-10

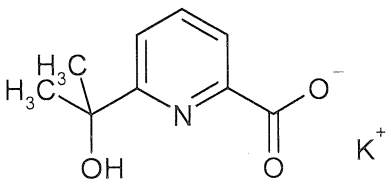
Kali 6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat



165mg kali hydroxit được bổ sung vào 693mg metyl 6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 17-2) trong 5,0ml metanol, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 20 giờ. Tiến hành cô tạo ra 787mg chất rắn mà chất này được xử lý thêm không cần bất kỳ sự tinh chế nào.

Hợp chất trung gian 19-11

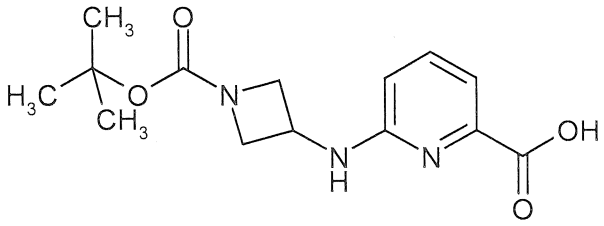
Kali 6-(2-hydroxypropan-3-yl)pyridin-2-carboxylat



Tương tự như hợp chất trung gian 19-10, 535mg metyl 6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 17-3) được phản ứng với 0,28g kali hydroxit trong 6,0ml metanol ở nhiệt độ 50°C. Quá trình này tạo ra, sau khi cô đặc, 876mg hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng sản phẩm thô.

Hợp chất trung gian 19-12

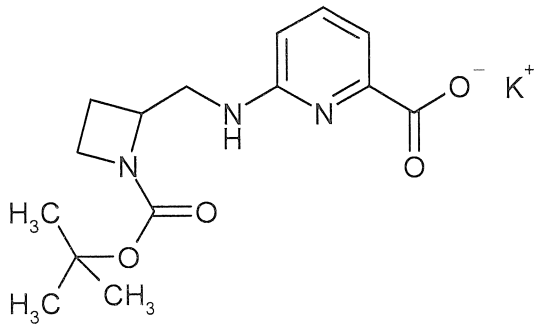
Axit 6-{[1-(tert-Butoxycacbonyl)azetidin-3-yl]amino}pyridin-2-carboxylic



0,31g lithi hydroxit monohydrat hòa tan trong 1,0ml nước và 0,5ml etanol được bổ sung vào hỗn hợp của 230mg metyl 6-{[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl]amino}pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 17-4) trong 4,0ml THF, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, được axit hóa tới độ pH 6 bằng dung dịch axit xitric và được chiết bằng etyl axetat, và phần chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Quá trình này tạo ra 202mg dầu mà dầu này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 19-13

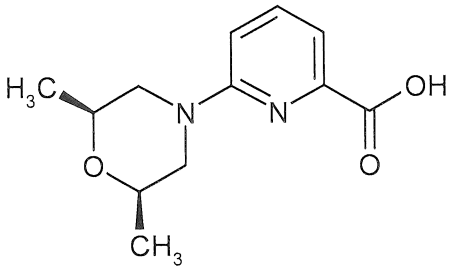
Kali 6-({[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-2-yl]metyl}amino)pyridin-2-carboxylat



24mg kali hydroxit được bổ sung vào 230mg metyl 6-({[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-2-yl]metyl}amino)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 17-5) trong 3,0ml etanol, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc, tạo ra 265mg sản phẩm thô mà sản phẩm này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 19-14

Axit 6-[(2R,6S)-2,6-Dimetylmorpholin-4-yl]pyridin-2-carboxylic

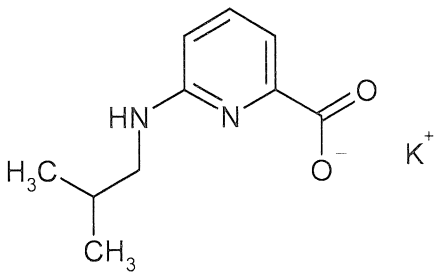


875mg metyl 6-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 17-6) đầu tiên được nạp vào trong 5ml THF và 1ml metanol, 698mg lithi hydroxit monohydrat trong 2,5ml nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Toluen được bổ sung hai lần vào đó và hỗn hợp trong mỗi trường hợp lại được cô đặc. Metanol được bổ sung vào đó, hỗn hợp được khuấy, chất rắn được lọc ra và được rửa bằng dietyl ete và dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Phương pháp P1). Quá trình này tạo ra 224mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,66 phút (bộ dò UV TIC), khối lượng được phát hiện 236,12.

Hợp chất trung gian 19-15

Kali 6-(isobutylamino)pyridin-2-carboxylat

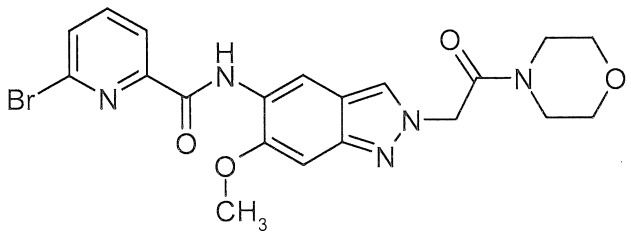


454mg lithi hydroxit được bổ sung vào dung dịch chứa 790mg metyl 6-(isobutylamino)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 17-7) trong 3,4ml nước, 32ml THF và 3,2ml metanol, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Quá trình này tạo ra, sau khi cô đặc, 1,15g chất rắn mà chất rắn này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,58 phút (bộ dò UV TIC), khối lượng được phát hiện 194,00.

Hợp chất trung gian 20-1

6-Bromo-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit



Tương tự như hợp chất trung gian 8-6, 1,00g (2,47mmol) axit (5-{[(6-bromopyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)axetic (hợp chất trung gian 9-21), 258µl (2,96mmol) morpholin, 378mg (2,47mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 946mg (4,94mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 1,03ml (7,40mmol) trietylamin trong 35ml tetrahydrofuran được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, nước được bổ sung và chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 586mg (50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

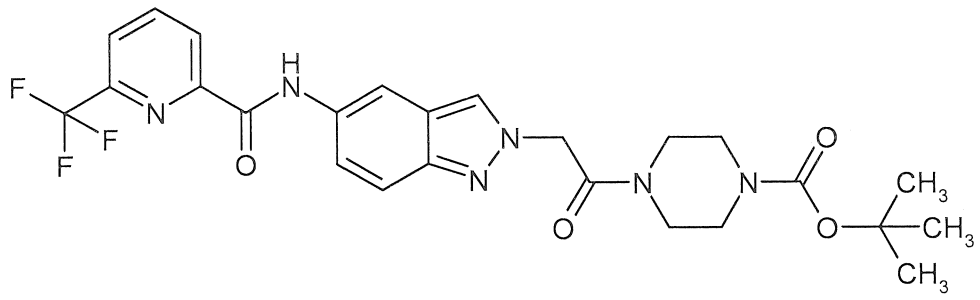
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,07 phút

MS (ESIpos): m/z = 474 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,47 (d, 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,64 (d, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,05 (t, 1 H), 8,14 - 8,29 (m, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 21-1

tert-Butyl 4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]-axetyl}piperazin-1-carboxylat



1,30g (3,57mmol) axit [5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic (hợp chất trung gian 9-14) được đưa vào trong 50ml tetrahydrofuran và 5,4ml N,N-dimetylformamit, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. 997mg (5,35mmol) tert-butyl piperazin-1-carboxylat, 546mg (3,57mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 1,37g (7,14mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua sau đó được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước. Chất rắn tạo ra được lọc ra bằng cách hút và được rửa hai lần bằng nước. Chất rắn được kết hợp trong diclometan và dung dịch được làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô đặc. Chất rắn màu vàng được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 1,78g (94% so với lý thuyết) tert-butyl 4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxylat.

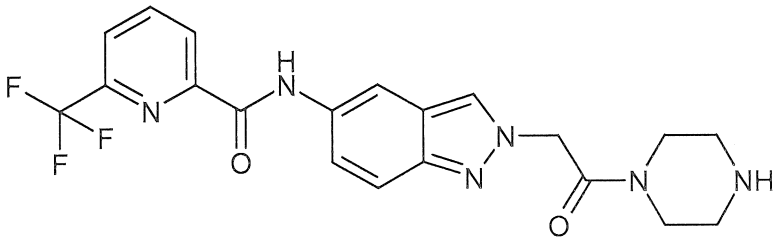
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,21 phút

MS (ESIpos): m/z = 533 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 22-1

N-{2-[2-Oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-

carboxamit



1,93ml (25,08mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 1,78g (3,34mmol) tert-butyl 4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]-axetyl}piperazin-1-carboxylat (hợp chất trung gian 21-1) trong 11ml diclometan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp được rót vào trong dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Huyền phù tạo ra được lọc và bánh lọc được rửa bằng 30ml nước và 10ml dietyl ete. Tiến hành làm khô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra 1,41g (97% so với lý thuyết) N-{2-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit ở dạng sản phẩm thô.

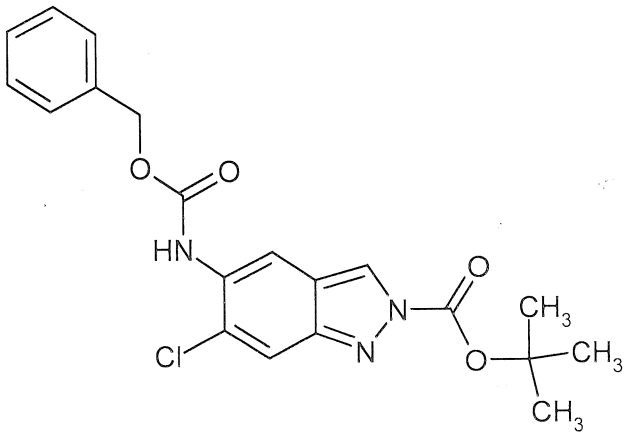
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 0,80 phút

MS (ESIpos): m/z = 433 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,66 (br. s., 2 H), 2,73 (br. s., 2 H), 3,39 (br. s., 2 H), 3,47 (br. s., 2 H), 5,44 (s, 2 H), 7,47 - 7,68 (m, 2 H), 8,17 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,33 - 8,43 (m, 2 H), 10,37 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 23-1

tert-Butyl 5-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-6-clo-2H-indazol-2-carboxylat



1,50ml N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin và 1,11ml benzyl cacbonocloridat

được bổ sung vào 2,09g tert-butyl 5-amino-6-clo-2H-indazol-2-carboxylat (hợp chất trung gian 12-2) trong 15ml THF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 1,50ml N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin và 1,11ml benzyl cacbonocloridat khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. 1,50ml N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin và 1,11ml benzyl cacbonocloridat khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua và được cô đặc. Quá trình này tạo ra 4,61mg sản phẩm thô mà sản phẩm này được xử lý tiếp không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,40 phút (UV-TIC), khối lượng được phát hiện 401,00.

Tên hóa học của hợp chất trong ví dụ được tạo ra sử dụng phần mềm ACD / LABS (Batch Version 12,01.).

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Phương thức chung 1a

1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 5,0 đương lượng của trietylamin và 1,5 đương lượng của axit carboxylic mong muốn được khuấy trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Nước và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô.

Phương thức chung 1b

1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 3,0 đương lượng của trietylamin và 1,5 đương lượng của axit carboxylic mong muốn được khuấy trong N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ, tạo ra huyền phù. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra, được rửa hai lần bằng N,N-dimetylformamit và dietyl ete và được làm khô.

Phương thức chung 1c

1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 5,0 đương lượng của trietylamin và 1,3 đương lượng của axit carboxylic mong muốn được khuấy trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được chiết lặp lại bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1.

Phương thức chung 1d

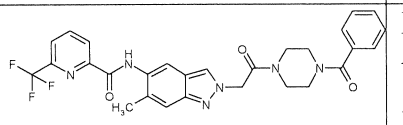
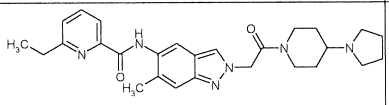
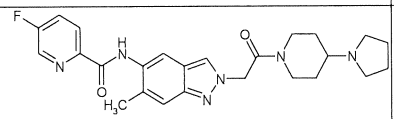
1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 3,0 đương lượng của trietylamin và 1,2 đương lượng của axit carboxylic mong muốn được khuấy trong 1ml N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 1,5ml khác của N,N-dimetylformamit và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1.

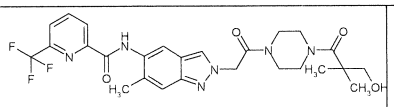
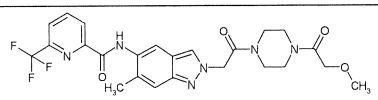
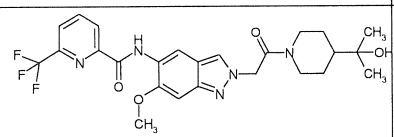
Phương thức chung 1e

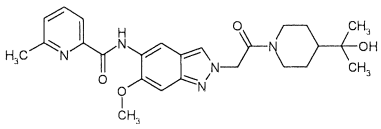
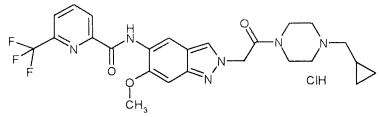
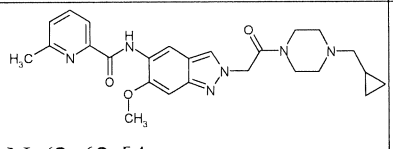
1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 4,0 đương lượng của trietylamin và 1,2 đương lượng của axit carboxylic mong muốn được khuấy trong 1ml tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 25ml nước. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra, được rửa hai lần bằng dietyl ete và được làm khô trong tủ sấy.

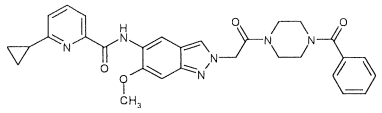
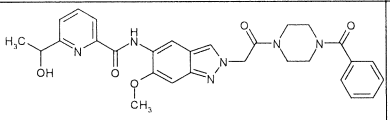
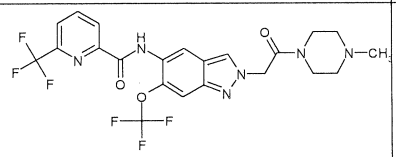
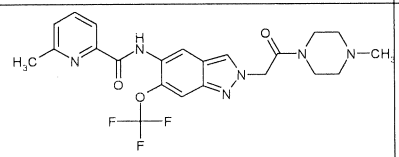
Bảng 1: Các ví dụ 1 đến 18

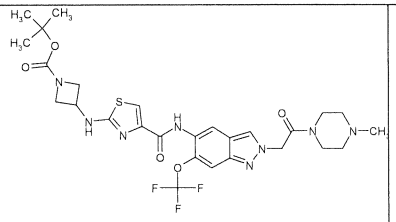
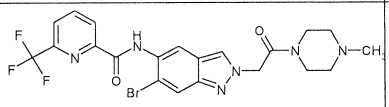
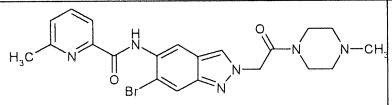
Các hợp chất minh họa được điều chế bằng các phương thức thực nghiệm chung 1a đến 1e từ hợp chất trung gian thích hợp và các axit carboxylic.

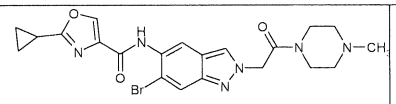
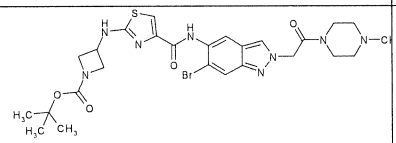
| Ví dụ Số | Cấu trúc/Tên | Điều chế từ | * xem phần từ khóa chú giải | $^1$H-NMR / LC-MS |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metyl-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-1 và axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 1a [a] (68%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,38 (s, 3H), 3,32 - 3,77 (8H), 5,45 (br. s., 2H), 7,39 - 7,49 (m, 6H), 8,15 - 8,21 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,33 - 8,43 (m, 2H), 10,11 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,16 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 551 (M+H)+ |
| 2 |  <br>6-etyl-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-2 và axit 6-etylpyridin-2-carboxylic | 1a (91%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 - 1,49 (m, 5H), 1,67 (br. s., 4H), 1,84 (t, 2H), 2,14 - 2,31 (m, 1H), 2,79 - 2,95 (m, 3H), 3,17 (t, 1H), 3,80 – 3,93 (m, 1H), 4,03 – 4,16 (m, 1H), 5,34 - 5,49 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,18 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 475 (M+H)+ |
| 3 |  <br>5-flo-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-2 và axit 5-flopyridin-2-carboxylic | 1b (36%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,18 - 1,37 (m, 1 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,68 (br. s., 4 H), 1,76 - 1,94 (m, 2 H), 2,14 - 2,30 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,78 - 2,94 (m, 1 H), 3,18 (t, 1 H), 3,82 - 3,95 (m, 1 H), 4,03 - 4,16 (m, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 5,39 (d, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 7,99 (td, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,20 - 8,29 (m, 2 H), 8,75 (d, 1 H), 10,15 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 0,79 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 465 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 4 |  <br>N-(2-{2-[4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-3 và axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 1a (53%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,16 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,39 - 3,52 (m, 4H), 3,52 - 3,70 (m, 6H), 4,62 (t, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,17 - 8,29 (m, 3H), 8,34 - 8,45 (m, 2H), 10,15 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,06 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 547 (M+H)+ |
| 5 |  <br>N-(2-{2-[4-(metoxyaxetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-4 và axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 1a (12%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,40 (s, 3H), 3,36 – 3,64 (m, 8H), 4,12 (br. s., 2H), 5,47 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,18 - 8,28 (m, 3H), 8,35 - 8,45 (m, 2H), 10,13 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,02 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 519 (M+H)+ |
| 6 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-5 và axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 1c (51%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,94 - 1,29 (m, 8H, chứa vạch đơn tại 1,04 ppm), 1,35 - 1,51 (m, 1H), 1,74 (t, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,98 (t, 1H), 3,91 – 4,10 (m, 4H), 4,17 (s, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,28 - 5,44 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 8,18 - 8,27 (m, 2H), 8,35 - 8,50 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,13 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 520 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 7 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-5 và axit 6-metylpyridin-2-carboxylic | 1c (41%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,97 - 1,29 (m, 8H, chứa vạch đơn tại 1,04 ppm), 1,36 - 1,50 (m, 1H), 1,74 (t, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,98 (t, 1H), 3,95 - 4,08 (m, 4H), 4,17 (s, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,28 - 5,42 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 1H), 7,92 - 8,02 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,06 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 466 (M+H)+ |
| 8 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit hydroclorua | Hợp chất trung gian 6-6 và axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 1a (17%) [b] | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,41 (br. s., 2H), 0,66 (d, 2H), 1,12 (br. s., 1H), 2,89 - 3,26 (m, 5H), 3,60 (br. s., 3H), 4,00 (s, 3H), 4,21 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,48 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 8,19 - 8,25 (m, 2H), 8,36 - 8,49 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 10,7 (s).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,94 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 517 (M+H)+ |
| 9 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-6 và axit 6-metylpyridin-2-carboxylic | 1c (26%) [c] | (300 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn, mẫu chứa một tỷ lệ axit formic): δ = 0,27 (br. s., 2H), 0,59 (br. s., 2H), 0,97 (br. s., 1H), 2,62 (s), 3,05 (br. s.), 3,53 (br. s.), 4,00 (s, 3H), 5,43 (br. s., 2H), 7,08 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,85 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 463 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-xyclopropylpyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-7 và axit 6-xycloprop ylpyridin-2-carboxylic | 1a (50%) [d] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,04 - 1,15 (m, 4H), 2,21 - 2,33 (m, 1H), 3,39 – 3,87 (8H), 4,00 (s, 3H), 5,41 (br. s., 2H), 7,09 (s, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 5H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,18 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 539 (M+H)+ |
| 11 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-7 và Hợp chất trung gian 19-1 | 1c (49%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,51 (d, 3H), 3,38 – 3,91 (8H), 3,99 (s, 3H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 5,41 (br. s., 2H), 5,60 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,35 - 7,56 (m, 5H), 7,76 – 7,82 (m, 1H), 8,01 - 8,11 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,93 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 534 (M+H)+ |
| 12 |  <br>N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-8 và axit 6-(triflomety l)pyridin-2-carboxylic | 1d (47%) | (400 MHz, DMSO-d6) δ = 2,22 (s, 3 H) 2,27 - 2,36 (m, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 2 H) 3,44 - 3,52 (m, 2 H) 3,52 - 3,60 (m, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,23 (dd, 1 H) 8,38 - 8,50 (m, 3 H) 8,71 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,96 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 531 (M+H)+ |
| 13 |  <br>6-metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-8 và axit 6-metylpyrid in-2-carboxylic | 1d (49%) | (300 MHz, DMSO-d6) δ = 2,21 (s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 2 H), 2,39 (br. s., 2 H), 2,61 (s, 3 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,51 - 3,61 (m, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,96 - 8,04 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 10,65 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,92 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 477 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 14 |  <br>tert-butyl 3-{[4-({2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}azetidin-1-carboxylat | Hợp chất trung gian 6-8 và axit 2-{[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylic ** | 1d (39%) | (300 MHz, DMSO-d6) δ = 1,39 (s, 9 H), 2,21 (s, 3 H), 2,26 - 2,34 (m, 2 H), 2,38 (br. s., 2 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 3,77 (dd, 2 H), 4,20 (t, 2 H), 4,46 (d, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,63 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 639 (M+H)+ |
| 15 |  <br>N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-9 và axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 1e (76%) | (300 MHz, DMSO-d6) δ = 2,21 (s, 3 H), 2,29 (br. s., 2 H), 2,38 (br. s., 2 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 5,50 (s, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,35 - 8,50 (m, 3 H), 8,64 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 0,93 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 525 (M(79Br)+H)+ |
| 16 |  <br>N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-9 và axit 6-metylpyridin-2-carboxylic | 1e (93%) | (300 MHz, DMSO-d6) δ = 2,21 (s, 3 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,38 (br. s., 2 H), 2,64 (s, 3 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 5,49 (s, 2 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,97 - 8,04 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 0,88 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 471 (M(79Br)+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 17 |  <br>N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-9 và axit 2-xycloprop yl-1,3-oxazol-4-carboxylic | 1e (55%) | (300 MHz, DMSO-d6) δ = 1,01 - 1,07 (m, 2 H), 1,07 - 1,16 (m, 2 H), 2,17 - 2,26 (m, 4 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,37 (br. s., 2 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 5,49 (s, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 0,83 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 487 (M(79Br)+H)+ |
| 18 |  <br>tert-butyl 3-{[4-({6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}azetidin-1-carboxylat | Hợp chất trung gian 6-9 và axit 2-{[1-(tert-butoxycac bonyl)azet idin-3-yl]amino} -1,3-thiazol-4-carboxylic ** | 1e (41%) | (300 MHz, DMSO-d6) δ = 1,39 (s, 9 H), 2,21 (s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H), 2,37 (br. s., 2 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 3,79 (dd, J=8,6, 5,4 Hz, 2 H), 4,23 (t, 2 H), 4,50 (d, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,31 - 8,41 (m, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,09 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 633 (M(79Br)+H)+ |

* Điều chế theo phương thức đã thông báo, hiệu suất tính theo % được chỉ rõ trong ngoặc đơn

[a]: Phản ứng được tiến hành thực hiện trong hỗn hợp của tetrahydrofuran/N,N-dimetylformamit (5:1). 3 đương lượng của trietylamin được sử dụng.

[b]: 1,3 đương lượng của axit pyridincarboxylic được sử dụng.

[c]: 1,5 đương lượng của axit pyridincarboxylic được sử dụng. Sản phẩm nằm ở pha nước.

[d]: Phương pháp HPLC điều chế được tiến hành thực hiện theo phương pháp P1.

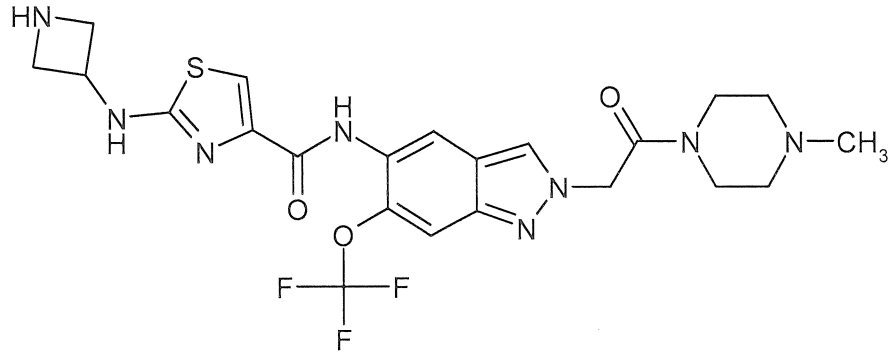
[e]: Sản phẩm được kết tủa trực tiếp từ hỗn hợp phản ứng, được lọc ra, được rửa lặp đi lặp lại bằng nước và được làm khô trong tủ sấy.

** Axit 2-{[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylic

được điều chế từ axit 3-bromo-2-oxopropanoic và tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat tương tự như được nêu trong tài liệu Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1996, 6, 12, 1409 – 1414 và trong tài liệu Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2005 , 53, 4, 437 – 440.

Ví dụ 19

2-(Azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit



21mg (0,03mmol) tert-butyl 3-{[4-({2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}azetidin-1-carboxylat (Example 18) được hòa tan trong 1ml diclometan, và 25µl (0,03mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng lượng diclometan khác và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Cặn được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 7mg (31% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 0,86 phút

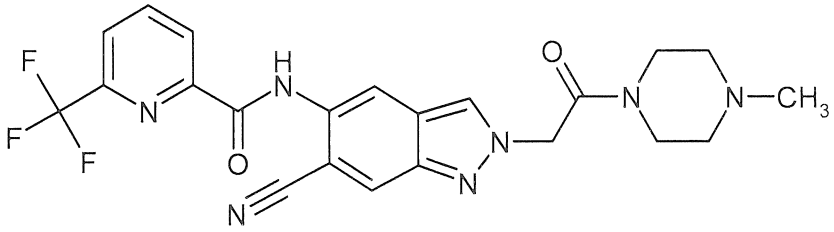
MS (ESIpos): m/z = 539 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,29 (br. s., 2 H), 2,38 (br. s., 2 H), 3,42 - 3,49 (m, 4 H), 3,54 (br. s., 2 H), 3,69 - 3-73 (m, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H).

Ví dụ 20

N-{6-xyano-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-

(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



50mg (0,10mmol) N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (Ví dụ 15), 5mg (0,005mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và 12mg (0,10mmol) kẽm xyanua đầu tiên được nạp vào trong bình vi sóng và được tạo huyền phù trong 1ml N,N-dimetylformamit. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 15 phút. Vì phản ứng vẫn chưa hoàn thành, lượng 5mg (0,005mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và 5,5mg (0,05mmol) kẽm xyanua khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Sau đó, dung dịch được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan trong 2,5ml N,N-dimetylformamit và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1. Phần sản phẩm được làm khô lạnh. Quá trình này tạo ra 25mg (56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

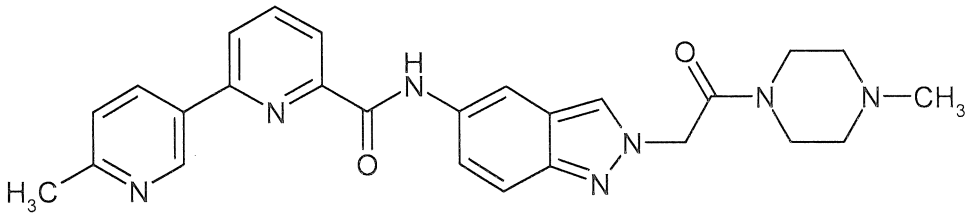
LC-MS (Phương pháp A3): $R_t$ = 1,07 phút

MS (ESIpos): m/z = 472 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,22 (s, 3 H), 2,27 - 2,33 (m, 2 H), 2,36 - 2,42 (m, 2 H), 3,44 - 3,50 (m, 2 H), 3,52 - 3,58 (m, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 8,21 - 8,26 (m, 2 H), 8,37 - 8,43 (m, 2 H), 8,43 - 8,47 (m, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 10,66 (s, 1 H).

Ví dụ 21

6'-Metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit



75mg (0,16mmol) 6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit (Ví dụ 231) được hòa tan trong hỗn hợp được khử khí của 1,73ml dioxan và 0,25ml nước, và 45mg (0,33mmol) axit (6-metylpyridin-3-yl)boronic, 13mg (0,02mmol) 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua và 52mg (0,49mmol) natri cacbonat được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 90 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch amoni clorua bão hòa và diclometan được bổ sung vào phần dịch lọc. Các pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan trong 2,5ml N,N-dimetylformamit và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1. Phần sản phẩm được làm khô lạnh. Quá trình này tạo ra 40mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

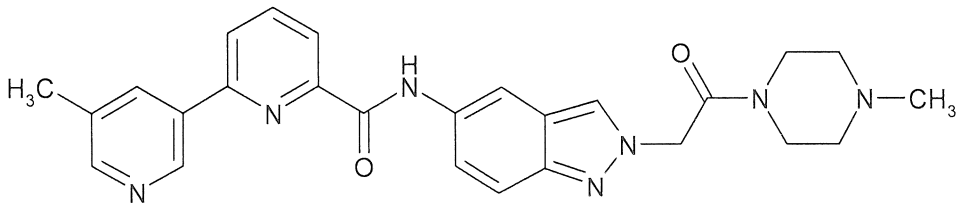
LC-MS (Phương pháp A3): $R_t$ = 0,46 phút

MS (ESIpos): m/z = 470 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,22 (s, 3 H), 2,31 (br. s., 2 H), 2,39 (br. s., 2 H), 2,57 (s, 3 H), 3,48 (br. s., 2 H), 3,55 (d, 2 H), 5,47 (s, 2 H) 7,44 (d, 1 H), 7,62 (s, 2 H), 8,08 - 8,20 (m, 2 H), 8,26 - 8,32 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,68 (dd, 1 H), 9,43 (d, 1 H), 10,54 (s, 1 H).

Ví dụ 22

5'-Metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit



Tương tự như ví dụ 21, 75mg (0,16mmol) 6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit được khuấy cùng với 45mg (0,33mmol) axit (5-metylpyridin-3-yl)boronic, 13mg (0,02mmol) 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua và 52mg (0,49mmol) natri cacbonat trong một hỗn hợp được khử khí của 1,73ml dioxan và 0,25ml nước trong lò vi sóng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 90 phút. Tiến hành xử lý và phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1 tạo ra 41mg (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

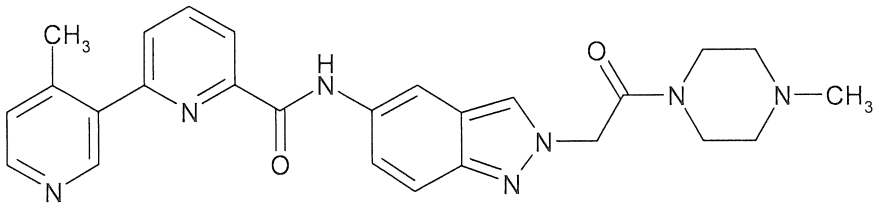
LC-MS (Phương pháp A3): $R_t$ = 0,51 phút

MS (ESIpos): m/z = 470 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,23 (s, 3 H), 2,32 (br. s., 2 H), 2,41 (br. s., 2 H), 2,45 (s, 3 H), 3,48 (br. s., 2 H), 3,56 (br. s., 2 H), 5,47 (s, 2 H), 7,62 (s, 2 H), 8,11 - 8,23 (m, 2 H), 8,27 - 8,37 (m, 3 H), 8,55 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,38 (d, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

Ví dụ 23

4'-Metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit



Tương tự như ví dụ 21, 75mg (0,16mmol) 6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit được khuấy cùng với 45mg (0,33mmol) axit (4-metylpyridin-3-yl)boronic, 13mg (0,02mmol) 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua và 52mg (0,49mmol) natri cacbonat

trong một hỗn hợp được khử khí của 1,73ml dioxan và 0,25ml nước trong lò vi sóng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 90 phút. Tiến hành xử lý và phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1 tạo ra 16 mg (21% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

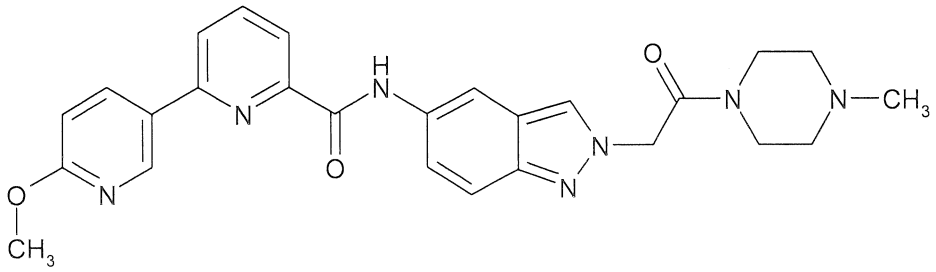
LC-MS (Phương pháp A3): $R_t$ = 0,45 phút

MS (ESIpos): m/z = 470 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,30 (br. s., 2 H), 2,38 (br. s., 2 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,54 (d, 2 H), 5,45 (s, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,91 (t, 1 H), 8,19 (d, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H).

Ví dụ 24

6'-Metoxy-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit



Tương tự như ví dụ 21, 50mg (0,11mmol) 6-bromo-N-{2-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit được khuấy cùng với 33mg (0,22mmol) axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic, 9mg (0,01mmol) 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua và 35mg (0,33mmol) natri cacbonat trong một hỗn hợp được khử khí của 1,15ml dioxan và 0,17ml nước trong lò vi sóng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 90 phút. Tiến hành xử lý và phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1 tạo ra 28mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

LC-MS (Phương pháp A3): $R_t$ = 0,74 phút

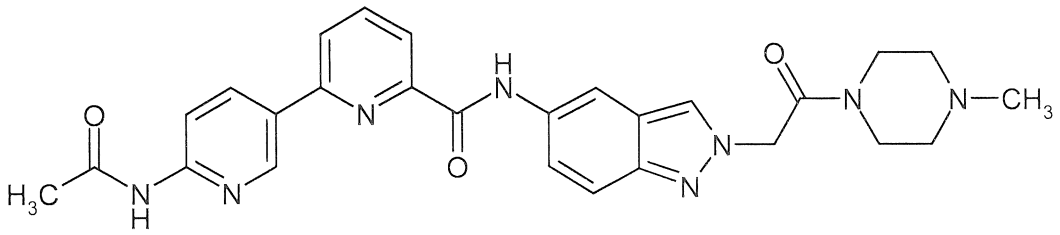
MS (ESIpos): m/z = 486 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,30 (t, 2 H), 2,38 (t, 2 H), 3,45 -

3,52 (m, 2 H), 3,52 - 3,60 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 5,46 (s, 2 H), 6,96 - 7,01 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 2 H), 8,07 - 8,11 (m, 1 H), 8,11 - 8,16 (m, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,32 - 8,34 (m, 1 H), 8,74 (dd, 1 H), 9,22 (d, 1 H), 10,52 (s, 1 H).

Ví dụ 25

6'-axetamido-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit



Tương tự như ví dụ 21, 50mg (0,11mmol) 6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit được khuấy cùng với 57mg (0,22mmol) N-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]axetamit, 9mg (0,01mmol) 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua và 35mg (0,33mmol) natri cacbonat trong một hỗn hợp được khử khí của 1,15ml dioxan và 0,17ml nước trong lò vi sóng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 90 phút. Tiến hành xử lý và phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1 tạo ra 21mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

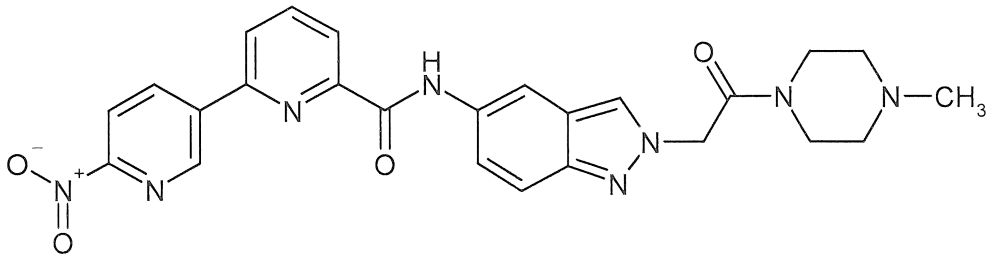
LC-MS (Phương pháp A3): $R_t$ = 0,59 phút

MS (ESIpos): m/z = 513 $(M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,15 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,35 - 2,41 (m, 2 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,52 - 3,58 (m, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 8,09 - 8,12 (m, 1 H), 8,12 - 8,17 (m, 1 H), 8,23 - 8,29 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,79 (dd, 1 H), 9,32 (dd, 1 H), 10,53 (s, 1 H), 10,69 (s, 1 H).

Ví dụ 26

N-{2-[2-(4-Metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6'-nitro-2,3'-bipyridin-6-carboxamit



Tương tự như ví dụ 21, 75mg (0,16mmol) 6-bromo-N-{2-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit được khuấy cùng với 82mg (0,33mmol) 2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin, 13mg (0,02mmol) 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua và 52mg (0,49mmol) natri cacbonat trong một hỗn hợp được khử khí của 1,73ml dioxan và 0,25ml nước trong lò vi sóng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 90 phút. Tiến hành xử lý và phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1 tạo ra 26mg (32% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

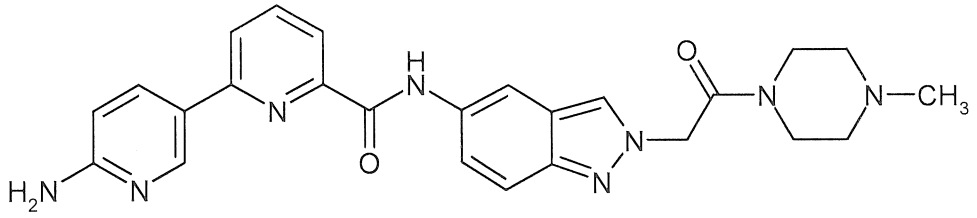
UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,78 phút

MS (ESIpos): m/z = 501 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,22 (s, 3 H), 2,31 (br. s., 2 H), 2,39 (br. s., 2 H), 3,48 (br. s., 2 H), 3,56 (br. s., 2 H), 5,47 (s, 2 H), 7,63 (s, 2 H), 8,22 - 8,38 (m, 4 H), 8,45 - 8,55 (m, 2 H), 9,22 (dd, 1 H), 9,72 (d, 1 H), 10,63 (s, 1 H).

Ví dụ 27

6'-Amino-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit



20mg (0,04mmol) N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6'-nitro-2,3'-bipyridin-6-carboxamit được hòa tan trong 2,5ml metanol, 4mg (0,004mmol, 10%) paladi trên cacbon được bổ sung vào đó và hỗn hợp được hydro hóa trong môi trường hydro áp suất 1 bar trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được lọc qua Xelit, bánh lọc được rửa lặp đi lặp lại bằng metanol và dịch lọc được cô đặc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 8mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,81 phút

MS (ESIpos): m/z = 471 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, MetanoL-d4): δ = 2,34 (s, 3 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 2,53 (br. s., 2 H), 3,66 (br. s., 4 H), 5,46 (s, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 2 H), 8,07 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,34 (br. s., 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H).

Phương thức chung 2a

1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua được khuấy trong 3ml tetrahydrofuran và 0,33ml dimetylformamit ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, 1,5 đương lượng của amin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được rót vào 50ml nước, được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và được làm khô.

Phương thức chung 2b

1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 3,0 đương lượng của trietylamin được khuấy trong 1,5ml N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, 1,2 đương lượng của amin được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 1,0ml N,N-dimetylformamit khác và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1.

Phương thức chung 2c

1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 3,0 đương lượng của trietylamin và 1,2 đương lượng của

amin được khuấy trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô.

Phương thức chung 2d

1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 3,0 đương lượng của trietylamin và 1,5 đương lượng của amin được khuấy trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được cô đặc và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P4.

Phương thức chung 2e

1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 3,0 đương lượng của trietylamin và 1,3 đương lượng của amin được khuấy trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được cô đặc, và 1ml dimetyl sulphoxit được bổ sung. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa ba lần, mỗi lần bằng 0,5ml dimetyl sulphoxit và ba lần bằng dietyl ete và được làm khô. Dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P2. Phần sản phẩm tạo ra được kết hợp với chất rắn.

Phương thức chung 2f

1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 4,0 đương lượng của trietylamin và 1,2 đương lượng của amin được khuấy trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra và được rửa bằng tetrahydrofuran. Chất rắn được nghiền với metyl tert-butyl ete và etyl axetat và sau đó, được hòa tan trong diclometan, và nước được bổ sung vào đó. Pha nước được chiết bằng diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và làm khô bằng natri sulphat. Sau khi

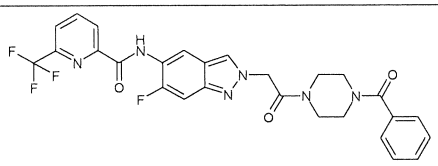
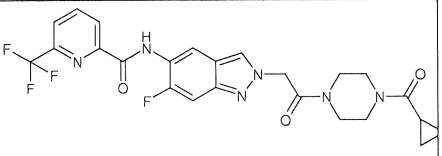
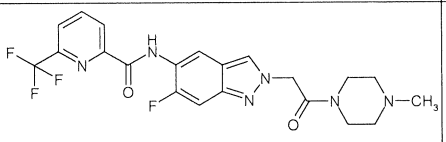
lọc, dung dịch được cô đặc và sản phẩm tạo ra được làm khô.

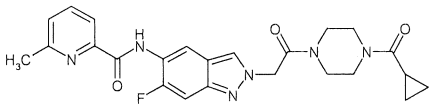
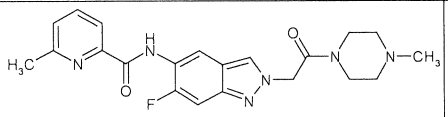
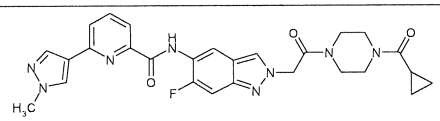
Phương thức chung 2g

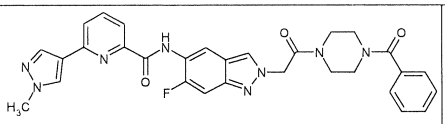
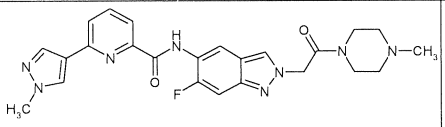
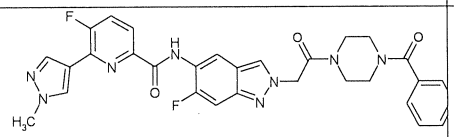
1,0 đương lượng của hợp chất trung gian tương ứng, 1,0 đương lượng của 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 2,0 đương lượng của 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua, 3,0 đương lượng của trietylamin và 1,3 đương lượng của amin được khuấy trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Nước và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô.

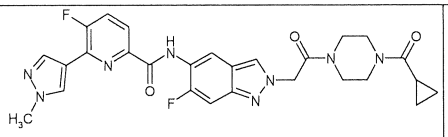
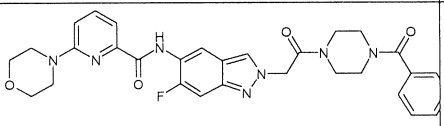
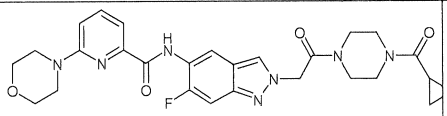
Bảng 2: Các ví dụ 28 đến 71

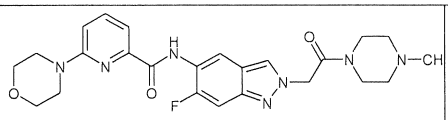
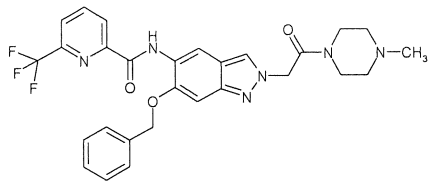
Các hợp chất minh họa được điều chế bằng các phương thức thực nghiệm chung 2a đến 2g từ hợp chất trung gian thích hợp và amin.

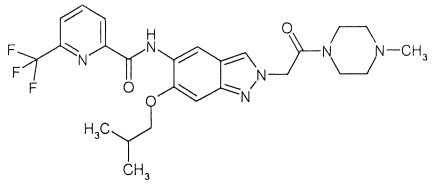
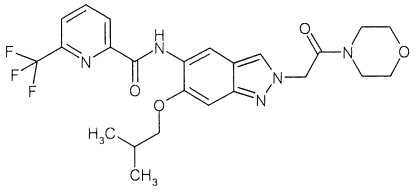
| Ví dụ Số | Cấu trúc/Tên | Điều chế từ | * xem phần từ khóa chú giải | $^1$H-NMR / LC-MS |
|---|---|---|---|---|
| 28 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-1 và phenyl(piperazin-1-yl)metanon | 2a (94%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,38 – 3,75 (m, 8H), 5,51 (s, 2H), 7,40 - 7,56 (m, 6H), 8,19 – 8,26 (m, 1H), 8,35 – 8,49 (m, 4H), 10,24 (m, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,15 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 555 (M+H)+ |
| 29 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-1 và xyclopropyl(piperazin-1-yl)metanon | 2a (95%) [a] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,69 - 0,81 (m, 4H), 2,00 (s br, 1H), 3,40 – 3,82 (m, 8H), 5,52 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,36 - 8,49 (m, 4H), 10,25 (m, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,09 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 519 (M+H)+ |
| 30 |  <br>N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-1 và 1-metylpiperazin | 2a (41%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,34 – 8,48 (m, 4H), 10,24 (m, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,93 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 465 (M+H)+ |

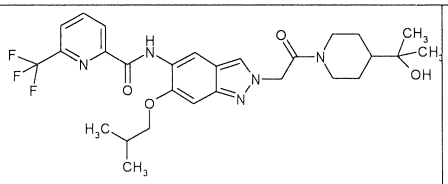
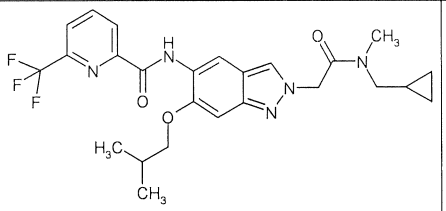
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 31 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit | 9-2 và xyclopropyl (piperazin-1-yl)metanon | 2a (88%) [a] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,68 - 0,82 (m, 4H), 2,01 (s br, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,40 – 3,82 (m, 8H), 5,52 (s, 2H), 7,49 – 7,62 (m, 2H), 7,95 – 8,05 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,39 (d, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,02 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 465 (M+H)+ |
| 32 |  <br>N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit | 9-2 và 1-metylpiperazin | 2a (68%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,47 – 7,62 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,81 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 411 (M+H)+ |
| 33 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 9-3 và xyclopropyl (piperazin-1-yl)metanon | 2a (82%) [a] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,68 - 0,83 (m, 4H), 2,02 (s br, 1H),3,42 -3,85 (m, 8H), 3,93 (s, 3H), 5,53 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,87 - 8,09 (m, 3H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,93 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 531 (M+H)+ |

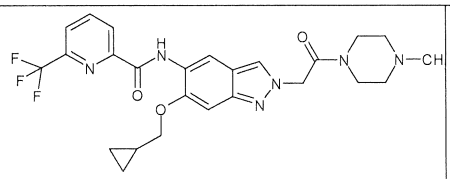
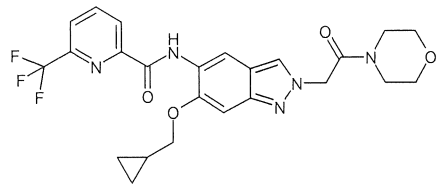
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 34 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 9-3 và phenyl(piperazin-1-yl)metanon | 2a (47%) [b] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,40 – 3,79 (m, 8H), 3,94 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 7,41 - 7,57 (m, 6H), 7,93 (t, 2H), 8,04 (t, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,00 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 567 (M+H)+ |
| 35 |  <br>N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 9-3 và 1-metylpiperazin | 2a (14%) [b] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,93 (t, 2H), 8,04 (t, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,74 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 477 (M+H)+ |
| 36 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 9-4 và phenyl(piperazin-1-yl)metanon | 2a (64%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,38 – 3,76 (m, 8H), 3,96 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 7,41- 7,56 (m, 6H), 7,93 - 8,05 (m, 2H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 10,40 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,07 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 585 (M+H)+ |

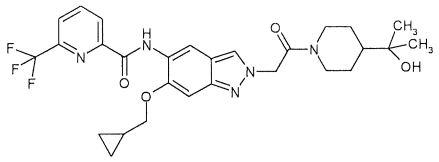
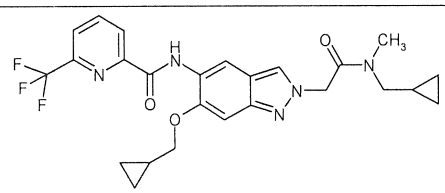
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 37 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 9-4 và xyclopropyl (piperazin-1-yl)metanon | 2a (59%) [a] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,69 - 0,83 (m, 4H), 2,01 (s br, 1H), 3,41 – 3,85 (m, 8H), 3,97 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,93 - 8,06 (m, 2H), 8,28 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,00 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 549 (M+H)+ |
| 38 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 9-5 và phenyl(piperazin-1-yl)metanon | 2a (78%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,41 – 3,82 (m, 16H), 5,50 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,47 (m, 7H), 7,81 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,27 (m, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,06 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 572 (M+H)+ |
| 39 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 9-5 và xyclopropyl (piperazin-1-yl)metanon | 2a (91%) [a] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,67 - 0,83 (m, 4H), 2,01 (s br, 1H), 3,44 – 3,81 (m, 16H), 5,50 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,44 - 7,55 (m, 2H), 7,81 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,27 (m, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,01 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 536 (M+H)+ |

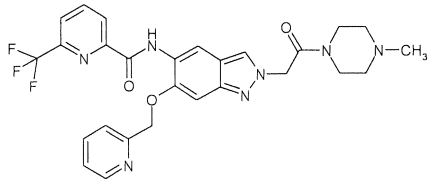
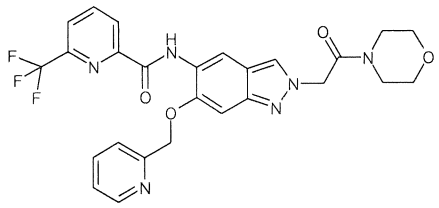
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 40 |  <br>N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 9-5 và 1-metylpiperazin | 2a (64%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,81 (tr, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 10,27 (m, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,79 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 482 (M+H)+ |
| 41 |  <br>N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-6 và 1-metylpiperazin | 2b (72%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,26 - 2,33 (m, 2 H), 2,34 - 2,43 (m, 2 H), 3,43 - 3,50 (m, 2 H), 3,51 - 3,59 (m, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 3 H), 7,58 (dd, 2 H), 8,18 (dd, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,35 - 8,44 (m, 1 H), 8,44 - 8,50 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 0,96 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 553 (M+H)+ |

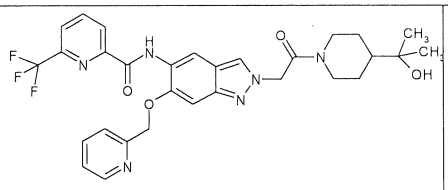
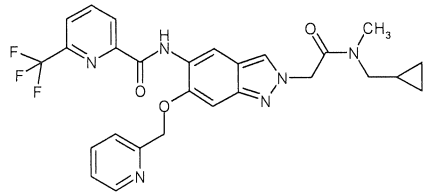
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 42 |  <br>N-{6-isobutoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-7 và 1-metylpiperazin | 2b (53%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,11 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H), 2,37 (br. s., 2 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 3,96 (d, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 8,14 - 8,26 (m, 2 H), 8,34 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,53 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,06 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 519 (M+H)+ |
| 43 |  <br>N-{6-isobutoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-7 và morpholin | 2b (54%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,47 (d, 2 H), 3,52 - 3,68 (m, 6 H), 3,96 (d, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,36 - 8,45 (m, 1 H), 8,46 - 8,52 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,32 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)+ |

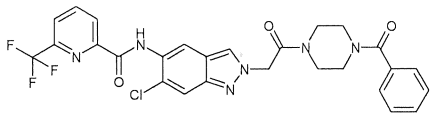
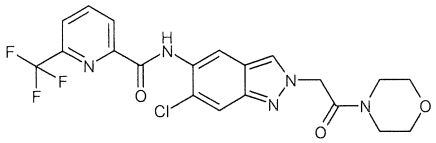
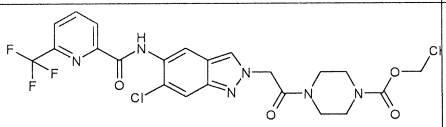
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 44 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-isobutoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-7 và 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol | 2b (49%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,05 (s, 6 H), 1,11 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,19 - 1,33 (m, 3 H), 1,36 - 1,52 (m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,11 - 2,25 (m, 1 H), 2,90 - 3,09 (m, 1 H), 3,96 (d, 2 H), 4,02 (d, 1 H), 4,18 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,27 - 5,45 (m, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 2 H), 8,35 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,52 (m, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,34 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 562 (M+H)+ |
| 45 |  <br>N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-isobutoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-7 và 1-xyclopropyl-N-metylmetanamin | 2b (54%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,18 - 0,25 (m, 1 H), 0,33 (q, 1 H), 0,41 - 0,49 (m, 1 H), 0,50 - 0,58 (m, 1 H), 0,92 - 1,02 (m, 1 H), 1,11 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 2,19 (dt, 1 H), 2,92 (s, 1 H) + 3,13 (s, 2 H), 3,20 (d, 1 H), 3,34 (d, 1 H), 3,96 (d, 2 H), 5,33 - 5,42 (m, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 8,16 - 8,28 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,57 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,45 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 504 (M+H)+ |

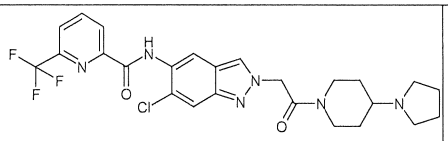
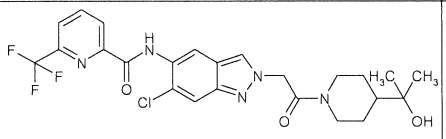
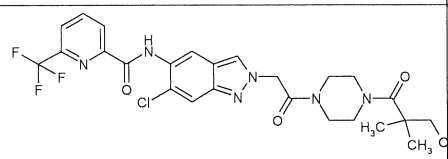
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 46 |  <br>N-{6-(xyclopropylmetoxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-8 và 1-metylpiperazin | 2b (75%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,39 - 0,51 (m, 2 H), 0,57 - 0,70 (m, 2 H), 1,27 - 1,43 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,29 (t, 2 H), 2,34 - 2,39 (m, 2 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 4,03 (d, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 8,19 - 8,23 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,01 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 517 (M+H)+ |
| 47 |  <br>N-{6-(xyclopropylmetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-8 và morpholin | 2b (73%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,40 - 0,48 (m, 2 H), 0,66 (dd, 2 H), 1,31 - 1,40 (m, 1 H), 3,43 - 3,50 (m, 2 H), 3,53 - 3,68 (m, 6 H), 4,03 (d, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 8,19 - 8,23 (m, 2 H), 8,38 - 8,44 (m, 1 H), 8,45 - 8,50 (m, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,25 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 504 (M+H)+ |

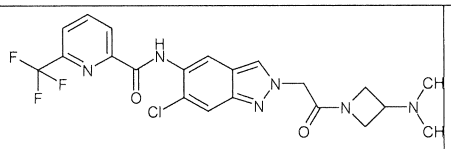
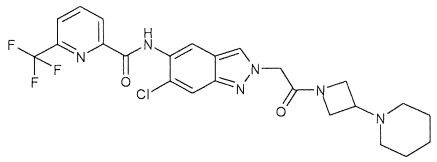
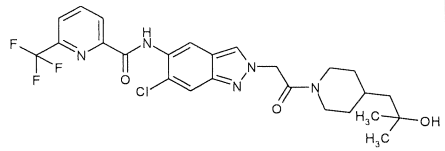
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 48 |  <br>N-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-8 và 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol | 2b (78%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,41 - 0,48 (m, 2 H), 0,62 - 0,69 (m, 2 H), 1,05 (s, 6 H), 1,09 (d, 1 H), 1,18 - 1,29 (m, 2 H), 1,29 - 1,40 (m, 1 H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,99 (t, 1 H), 4,02 (d, 3 H), 4,16 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,25 - 5,45 (m, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 8,17 - 8,24 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,27 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 560 (M+H)+ |
| 49 |  <br>N-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-8 và 1-xyclopropyl-N-metylmetanamin | 2b (54%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,22 (q, 1 H), 0,33 (d, 1 H), 0,41 - 0,48 (m, 3 H), 0,50 - 0,57 (m, 1 H), 0,62 - 0,69 (m, 2 H), 0,97 (br. s., 1 H), 1,30 - 1,41 (m, 1 H), 2,92 (s, 1 H) + 3,13 (s, 2 H), 3,20 (d, 1 H), 3,34 (d, 1 H), 4,03 (d, 2 H), 5,29 - 5,43 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,38 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 502 (M+H)+ |

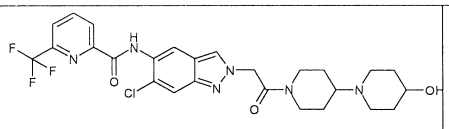
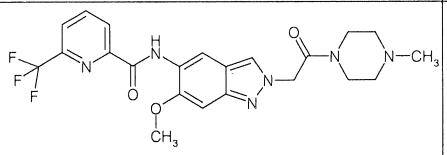
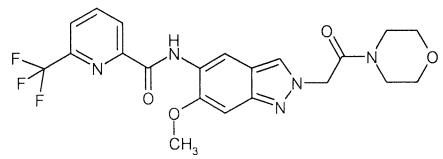
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 50 |  <br>N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-9 và 1-metylpiperazin | 2b (75%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,24 - 2,33 (m, 2 H), 2,37 (br. s., 2 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,55 (br. s., 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,79 - 7,90 (m, 1 H) 8,19 (dd, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,34 - 8,44 (m, 1 H), 8,45 - 8,52 (m, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 0,92 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 554 (M+H)+ |
| 51 |  <br>N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-9 và morpholin | 2b (23%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,40 - 3,52 (m, 2 H), 3,59 (d, 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,86 (td, 1 H), 8,15 - 8,23 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,39 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,11 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 541 (M+H)+ |

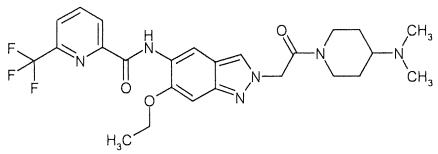
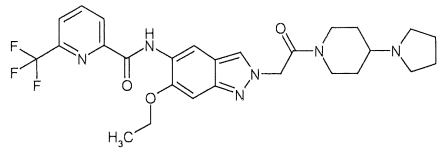
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 52 |  <br>N-[2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-9 và 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol | 2b (29%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,05 (s, 6 H), 1,17 - 1,34 (m, 3 H), 1,37 - 1,52 (m, 1 H), 1,76 (t, 2 H), 2,91 - 3,08 (m, 1 H), 4,04 (d, 1 H), 4,17 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,28 - 5,45 (m, 4 H), 7,29 (s, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,86 (td, 1 H), 8,19 (dd, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,58 - 8,65 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,15 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 597 (M+H)+ |
| 53 |  <br>N-[2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-9 và 1-xyclopropyl-N-metylmetanamin | 2b (44%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,19 - 0,26 (m, 1 H), 0,30 - 0,37 (m, 1 H), 0,40 - 0,49 (m, 1 H), 0,51 - 0,60 (m, 1 H), 0,91 - 1,02 (m, 1 H), 2,93 (s, 1 H)+ 3,14 (s, 2 H), 3,21 (d, 1 H), 3,35 (d, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,86 (td, 1 H), 8,19 (dd, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,24 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 539 (M+H)+ |

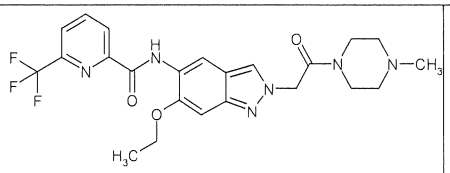
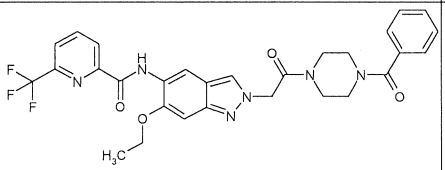
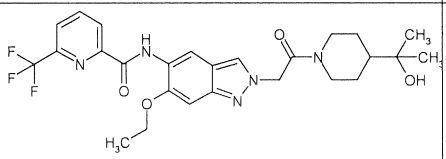
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 54 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-chlor-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-11 và phenyl(piperazin-1-yl)metanon | 2c (95%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,40 – 3,82 (m, 8H), 5,54 (br. s., 2H), 7,41 - 7,52 (m, 5H), 7,91 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,37 - 8,49 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,22 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 571 (M+H)+ |
| 55 |  <br>N-{6-clo-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-11 và morpholin | 2d (44%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,48 (d, 2H), 3,53 - 3,63 (m, 4H), 3,66 (d, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,38 - 8,44 (m, 2H), 8,45 - 8,49 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,5 (br. s., 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,16 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 468 (M+H)+ |
| 56 |  <br>etyl 4-{[6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxylat | 9-11 và etylpiperazin-1-carboxylat | 2d (41%) | (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 (t, 3H), 3,37 - 3,63 (m, 9H), 4,08 (q, 2H), 5,54 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,39 - 8,44 (m, 2H), 8,45 - 8,49 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,24 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 538 (M+H)+ |

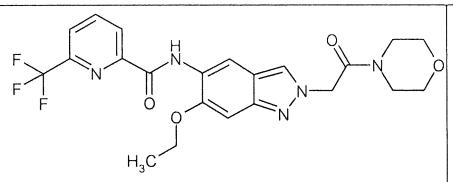
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 57 |  <br>N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-11 và 4-(pyrolidin-1-yl)piperidin | 2d (31%) [c] | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,25 - 1,37 (m, 1H), 1,39 - 1,53 (m, 1H), 1,68 (br. s., 4H), 1,78 - 1,95 (m, 2H), 2,19 - 2,30 (m, 1H), 2,87 (t, 1H), 3,19 (t, 1H), 3,88 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 5,49 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,38 - 8,44 (m, 2H), 8,45 - 8,49 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,5 (br. s., 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,00 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 535 (M+H)+ |
| 58 |  <br>N-(6-clo-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-11 và 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol | 2d (32%) [d] | (400 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,05 (s, 6H), 1,68 - 1,85 (m, 2H), 3,02 (t, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,42 - 5,55 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,38 - 8,51 (m, 3H), 8,65 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,18 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 524 (M+H)+ |
| 59 |  <br>N-(6-clo-2-{2-[4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-11 và 3-hydroxy-2,2-dimetyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on | 2d (39%) [e] | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,18 (s, 6H), 3,39 - 3,72 (m, 10H), 4,61 (t, 1H), 5,54 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,38 - 8,44 (m, 2H), 8,45 - 8,50 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,13 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 567 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 60 |  <br>N-(6-clo-2-{2-[3-(dimetylamino)azetidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-11 và N,N-dimetylazetidin-3-amin | 2e (31%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,08 (s, 6H), 3,07 - 3,14 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,19 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,37 - 8,49 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,13 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)+ |
| 61 |  <br>N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[3-(piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-11 và 1-(azetidin-3-yl)piperidin | 2e (53%) [f] | (400 MHz, CLOROFORM-d): δ = 1,69 (br. s., 4H), 2,36 (br. s., 4H), 3,19 (br. s., 1H), 4,01 - 4,21 (m, 4H), 4,99 - 5,14 (m, 2H), 7,29 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 8,11 - 8,21 (m, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,69 - 10,78 (m, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,28 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 521 (M+H)+ |
| 62 |  <br>N-(6-clo-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-11 và 2-metyl-1-(piperidin-4-yl)propan-2-ol | 2d (75%) [g] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,88 – 1,36 (m, 10H, chứa vạch đơn tại 1,11 ppm), 1,64 - 1,90 (m, 3H), 2,59 – 2,74 (m, được xếp chồng bởi tín hiệu DMSO-d6), 3,09 (t, 1H), 3,89 (d, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 5,38 - 5,55 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,37 - 8,49 (m, 3H), 8,63 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,23 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 538 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 63 |  <br>N-{6-clo-2-[2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-11 và 1,4'-bipiperidin-4-ol | 2g (85%) [h] | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,18 - 1,53 (m, 4H), 1,64 – 1,83 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,53 - 2,80 (m, 4H, được xếp chồng bởi tín hiệu DMSO), 3,06 (t, 1H), 3,36 - 3,46 (m, được xếp chồng bởi tín hiệu nước), 3,97 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 5,40 - 5,58 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,20 – 8,26 (m, 1H), 8,37 - 8,49 (m, 3H), 8,63 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,93 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 564 (M+H)+ |
| 64 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-12 và 1-metylpiperazin | 2f (57%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 2,37 (d, 2H), 3,47 (d, 2H), 3,51 - 3,59 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 8,18 - 8,26 (m, 2H), 8,37 - 8,43 (m, 1H), 8,44 - 8,49 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,91 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 477 (M+H)+ |
| 65 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-12 và morpholin | 2b (85%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,53 - 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,36 - 8,44 (m, 1 H), 8,44 - 8,50 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,14 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 464 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 66 |  <br>N-(2-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-etoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-13 và N,N-dimetylpiperidin-4-amin | 2g (63%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,17 - 1,29 (m, 1H), 1,31 - 1,45 (m, 1H), 1,49 (t, 3H), 1,69 – 1,83 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 2,66 (t, 1H), 3,08 (t, 1H), 3,96 (d, 1H), 4,15 - 4,31 (m, 3H), 5,30 - 5,41 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 8,18 - 8,24 (m, 2H), 8,37 - 8,47 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,93 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 519 (M+H)+ |
| 67 |  <br>N-(6-etoxy-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-13 và 4-(pyrolidin-1-yl)piperidin | 2g (43%) [i] | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,22 - 1,35 (m, 1H), 1,37 - 1,54 (m, 4H), 1,67 (br. s., 4H), 1,84 (t, 2H), 2,19 - 2,26 (m, 1H), 2,43 – 2,58 (được xếp chồng bởi tín hiệu DMSO-d6), 2,84 (t, 1H), 3,16 (t, 1H), 3,87 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 5,30 - 5,42 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 8,19 - 8,24 (m, 2H), 8,37 - 8,48 (m, 2H), 8,70 - 8,73 (m, 1H), 10,7 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,96 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 545 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 68 |  <br>N-{6-etoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-13 và 1-metylpiperazin | 2g (51%) [i] | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,49 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,26 - 2,41 (m, 4H), 3,42 - 3,58 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 8,18 - 8,24 (m, 2H), 8,37 - 8,47 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,92 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 491 (M+H)+ |
| 69 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-etoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-13 và phenyl(piperazin-1-yl)metanon | 2g (71%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,49 (t, 3H), 3,33 – 3,79 (m, 8H), 4,20 (q, 2H), 5,41 (br. s., 2H), 7,08 (s, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 5H), 8,19 - 8,24 (m, 2H), 8,37 - 8,47 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,23 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 581 (M+H)+ |
| 70 |  <br>N-(6-etoxy-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-13 và 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol | 2g (79%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,97 - 1,29 (m, 8H, chứa s at 1,03), 1,37 - 1,56 (m, 4H), 1,74 (t, 2H), 2,42 – 2,63 (tín hiệu bị che mờ bởi tín hiệu DMSO-d6) 2,98 (t, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,14 - 4,25 (m, 3H), 4,40 (d, 1H), 5,27 - 5,43 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 2H), 8,36 - 8,48 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,19 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 534 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 71 |  <br>N-{6-etoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 9-13 và morpholin | 2g (89%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,49 (t, 3H), 3,41 – 3,70 (m, 8H), 4,20 (q, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 8,18 - 8,26 (m, 2H), 8,36 - 8,48 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,16 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 478 (M+H)+ |

* Điều chế theo phương thức đã thông báo, hiệu suất tính theo % được chỉ rõ trong ngoặc đơn

[a]: Piperazin được sử dụng làm hydroclorua. Ngoài piperazin, 1,6 đương lượng của trietylamin được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng.

[b]: Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1.

[c]: Gradient của phương pháp HPLC điều chế: iso. etanol / metanol / dietylamin 50:50:0,1; tốc độ dòng: 35ml/phút

[d]: Gradient của phương pháp HPLC điều chế: iso. hexan / etanol / dietylamin 70:30:0,1; tốc độ dòng: 40ml/phút

[e]: Gradient của phương pháp HPLC điều chế: iso. hexan / etanol / dietylamin 70:30:0,1; tốc độ dòng: 31ml/phút

[f] N,N-Dimetylformamit được sử dụng thay cho dimetyl sulphoxit.

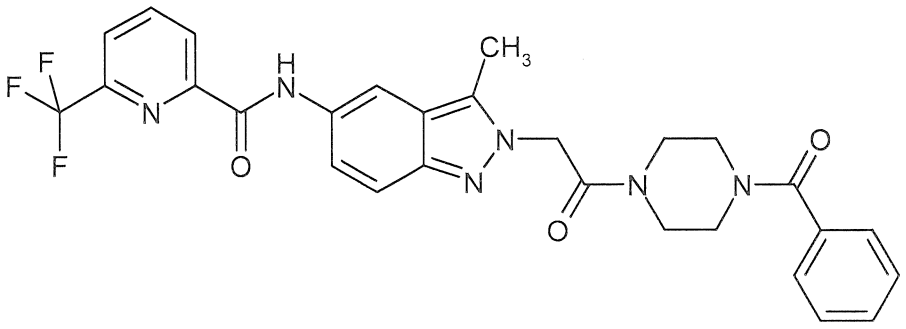
[g]: HPLC được tiến hành thực hiện theo phương pháp P1.

[h]: 1,5 đương lượng của piperazin được sử dụng.

[i]: Sản phẩm được nghiền với N,N-dimetylformamit và dimetyl sulphoxit.

Ví dụ 72

N-{2-[2-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-metyl-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



Tương tự như hợp chất trung gian 8-1, 103mg (0,27mmol) 2-(5-amino-3-metyl-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)etanon (hợp chất trung gian 6-15, sản phẩm thô) được phản ứng với 78mg (0,41mmol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic. Sau 24 h ở nhiệt độ 25°C, nước được bổ sung vào đó. Chất rắn được lọc ra, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 43mg (29% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

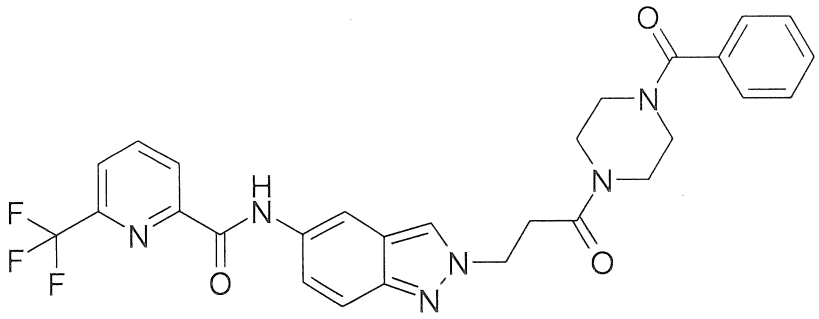
UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,12 phút

MS (ESIpos): m/z = 551 (M+H)+.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 3,34 - 3,73 (m, 8H), 5,48 (br. s., 2H), 7,42 - 7,58 (m, 7H), 8,14 - 8,23 (m, 2H), 8,32 - 8,43 (m, 2H), 10,35 (s, 1H).

Ví dụ 73

N-{2-[3-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



Tương tự như hợp chất trung gian 8-1, 80mg (0,21mmol) axit 3-[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]propanoic (hợp chất trung gian 9-15) trong 0,3ml N,N-dimetylformamit và 2,9ml tetrahydrofuran được khuấy cùng với 32mg (0,21mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 81mg (0,42mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua trong thời gian

30 phút. 60mg (0,32mmol) phenyl(piperazin-1-yl)metanon được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 2,5 giờ và được bổ sung từng giọt vào 50ml nước. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được khuấy trong 2ml dimetyl sulphoxit trong thời gian 30 phút, được lọc và được rửa bằng 30ml nước. Chất rắn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1. Quá trình này tạo ra 5mg (4% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,10 phút

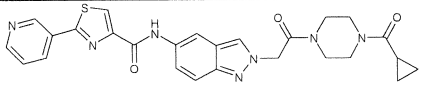
MS (ESIpos): m/z = 551 $(M+H)^+$

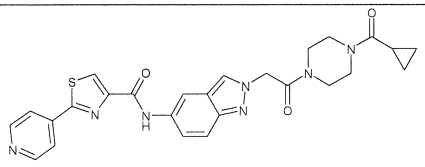
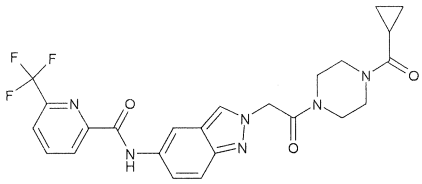
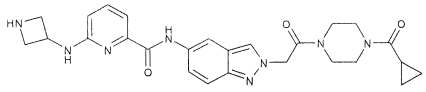
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,10 (br. s., 2 H), 3,50 (br. s., 6 H), 4,65 (t, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,42 - 7,47 (m, 3 H), 7,53 - 7,63 (m, 2 H), 8,17 (dd, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,32 - 8,42 (m, 3 H), 10,35 (s, 1 H).

Các hợp chất minh họa trong các bảng 3 đến 17 được tổng hợp bằng quá trình tổng hợp amit tương tự như các phương thức thực nghiệm từ 1a đến 1g và từ 2a đến 2g hoặc bằng phương pháp được chỉ rõ trong bảng và được phân tích bằng phương pháp LC-MS phân tích (Phương pháp A4).

Bảng 3: Các ví dụ 74 đến 77

Các hợp chất minh họa được điều chế từ 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]etanon (hợp chất trung gian 6-10) và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng.

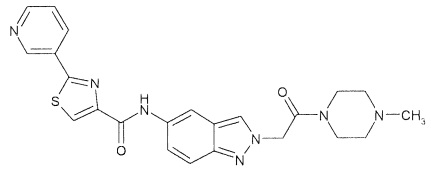
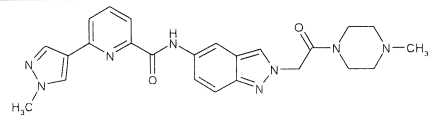
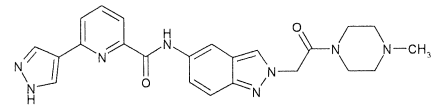
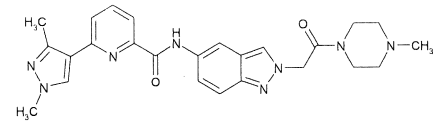
| Ví dụ | Cấu trúc và tên | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 74 |  N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol- | axit 2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic | 0,78 |

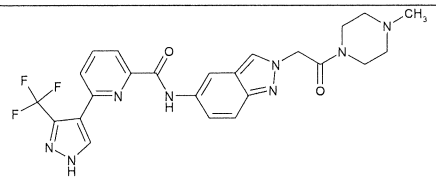
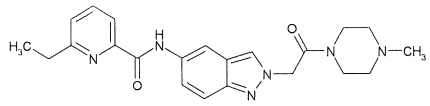
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 4-carboxamit | | |
| 75 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit | axit 2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic | 0,70 |
| 76 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 0,94 |
| 77 |  <br>6-(azetidin-3-ylamino)-N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | Nguyên liệu khởi đầu 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]etanon được phản ứng với axit 6-flopyridin-2-carboxylic. Quá trình này tạo ra N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-flopyridin-2-carboxamit, hợp chất này được phản ứng với 2 đương lượng tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin trong NMP ở nhiệt độ 100°C. Sau đó, sản phẩm thô thu được được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế | 0,54 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | tạo ra 14mg hợp chất minh họa. | |

Bảng 4: Các ví dụ 78 đến 83

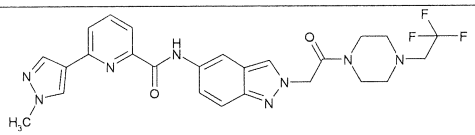
Các hợp chất minh họa được điều chế từ 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng.

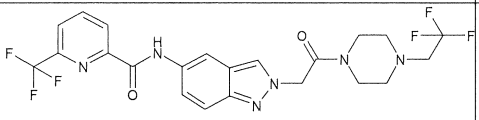
| Ví dụ | Cấu trúc và tên | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 78 |  N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit | axit 2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic | 0,55 |
| 79 |  N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | Axit 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,60 |
| 80 |  N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,54 |
| 81 |  | axit 6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,64 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | | |
| 82 |  <br>N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxamit | axit 6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic | 0,66 |
| 83 |  <br>6-etyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | axit 6-etylpyridin-2-carboxylic | 0,66 |

Bảng 5: Các ví dụ 84 đến 85

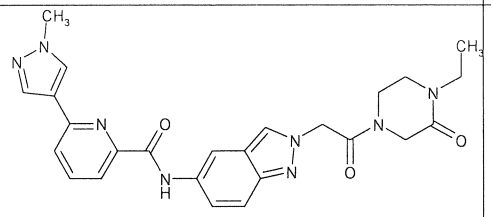
Các hợp chất minh họa được điều chế từ 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(2,2,2-trifluoretyl)piperazin-1-yl]etanon (hợp chất trung gian 6-13) và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng.

| Ví dụ | Cấu trúc và tên | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 84 |  <br>6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2- | Axit 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,97 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | trifloetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 85 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 1,10 |

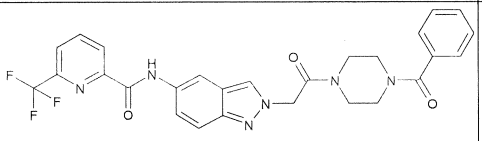
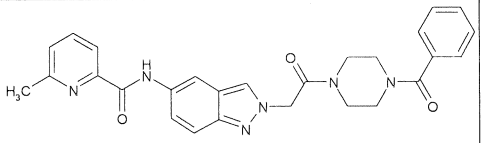
Bảng 6: Ví dụ 86

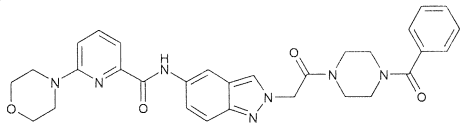
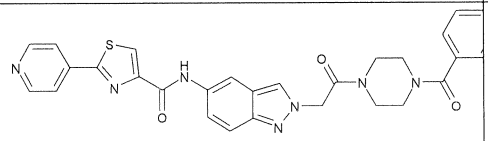
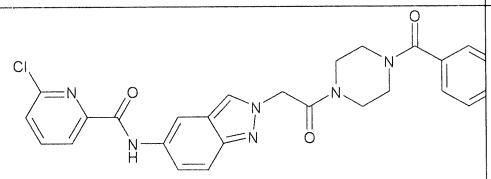
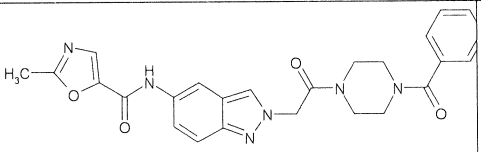
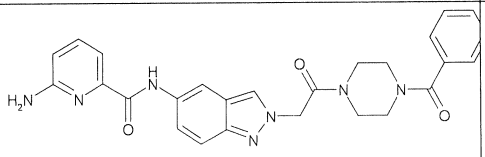
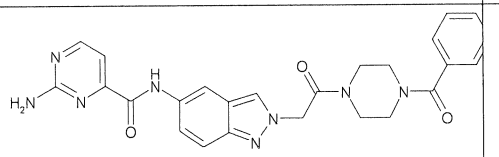
Các hợp chất minh họa được điều chế từ 4-[(5-amino-2H-indazol-2-yl)axetyl]-1-etylpiperazin-2-on và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng.

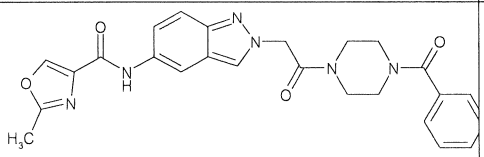
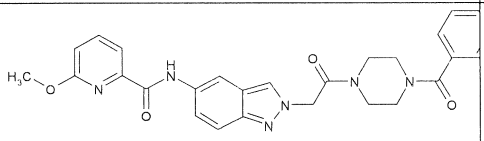
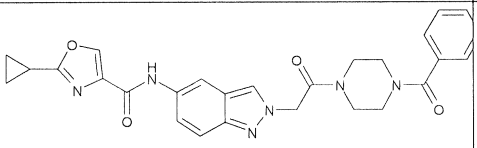
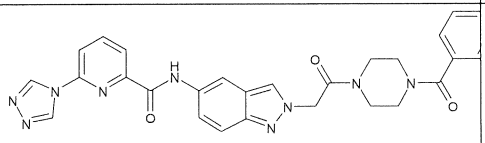
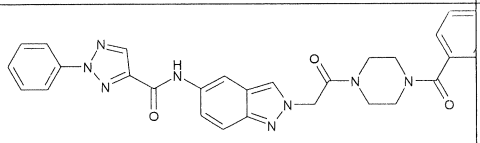
| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 86 |  <br>N-{2-[2-(4-etyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | Axit 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,79 |

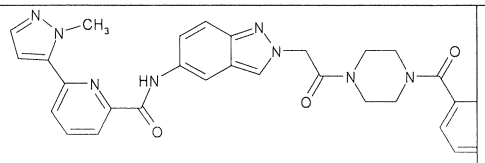
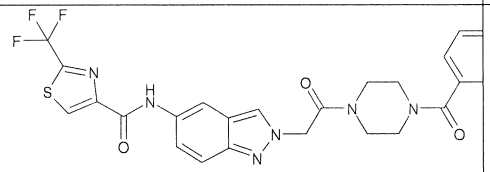
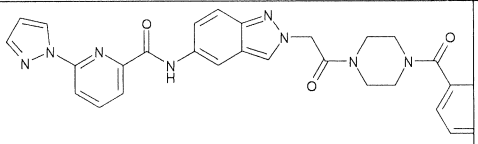
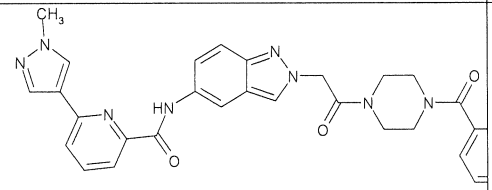
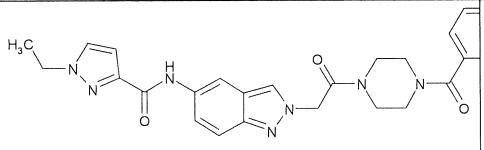
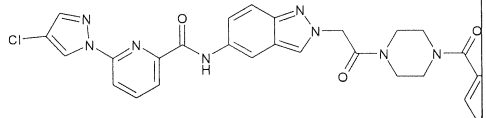
Bảng 7: Các ví dụ 87 đến 121

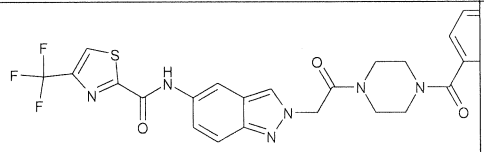
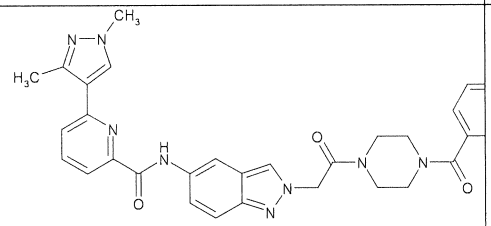
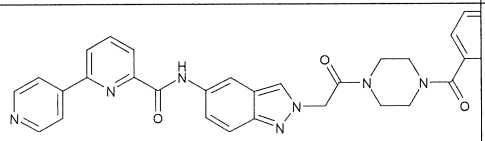
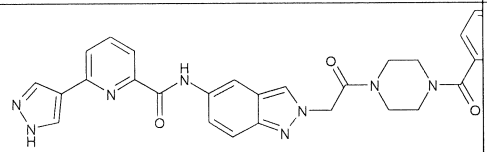
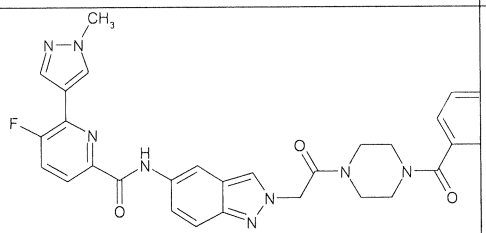
Các hợp chất minh họa được điều chế từ 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)etanon (hợp chất trung gian 6-11) và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng.

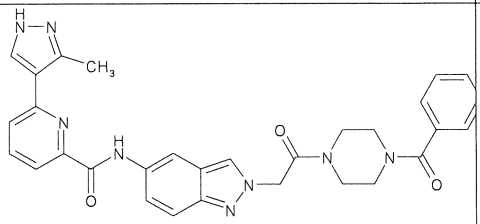
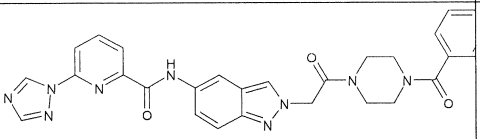
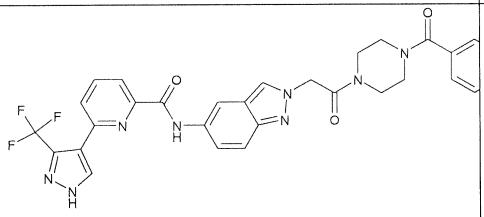
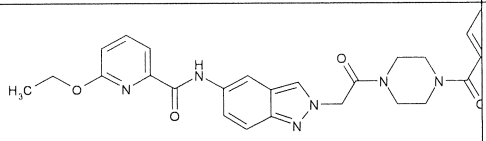
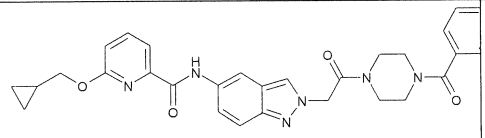
| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 87 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 1,02 |
| 88 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit | axit 6-metylpyridin-2-carboxylic | 0,93 |

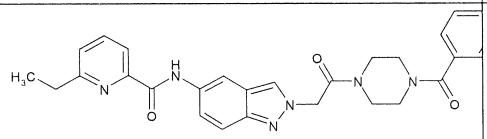
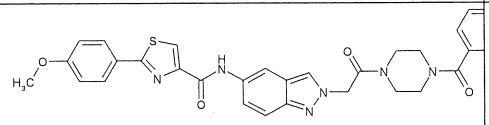
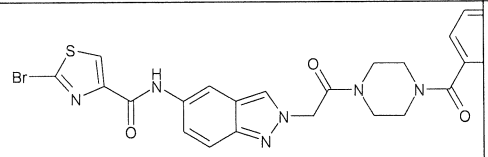
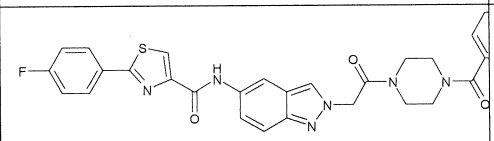
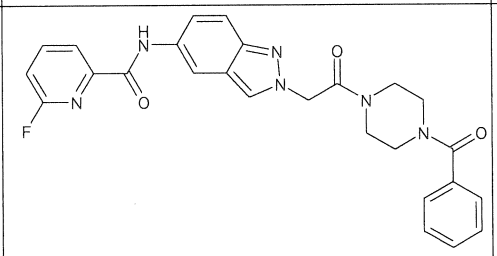
| | | | |
|---|---|---|---|
| 89 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,94 |
| 90 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit | axit 2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic | 0,79 |
| 91 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-clopyridin-2-carboxamit | axit 6-clopyridin-2-carboxylic | 0,96 |
| 92 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-metyl-1,3-oxazol-5-carboxamit | axit 2-metyl-1,3-oxazol-5-carboxylic | 0,77 |
| 93 |  6-amino-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | axit 6-aminopyridin-2-carboxylic | 0,69 |
| 94 |  2-amino-N-{2-[2-(4- | axit 2-aminopyrimidin-4-carboxylic | 0,71 |

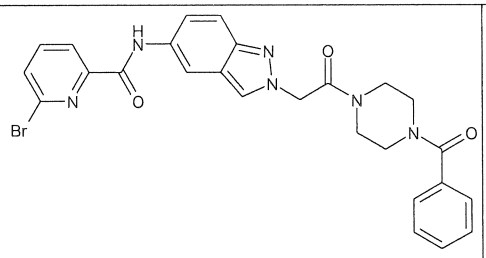
| | | | |
|---|---|---|---|
| | benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyrimidin-4-carboxamit | | |
| 95 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-metyl-1,3-oxazol-4-carboxamit | axit 2-metyl-1,3-oxazol-4-carboxylic | 0,77 |
| 96 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metoxypyridin-2-carboxamit | axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic | 0,96 |
| 97 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxamit | axit 2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxylic | 0,89 |
| 98 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,74 |
| 99 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-phenyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit | axit 2-phenyl-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic | 1,04 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 100 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | Axit 6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,93 |
| 101 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit | axit 2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic | 0,99 |
| 102 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,97 |
| 103 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | Axit 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,91 |
| 104 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1-etyl-1H-pyrazol-3-carboxamit | axit 1-etyl-1H-pyrazol-3-carboxylic | 0,81 |
| 105 |  | axit 6-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carboxylic | 1,11 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 106 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-carboxamit | axit 4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-carboxylic | 1,02 |
| 107 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,95 |
| 108 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,4'-bipyridin-6-carboxamit | axit 2,4'-bipyridin-6-carboxylic | 0,73 |
| 109 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,84 |
| 110 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1- | axit 5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,96 |

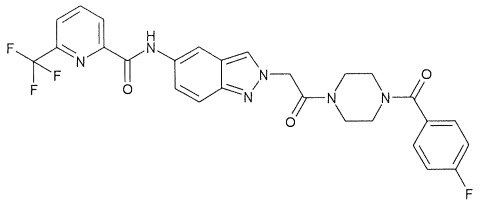
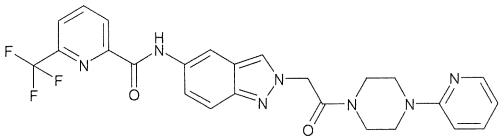
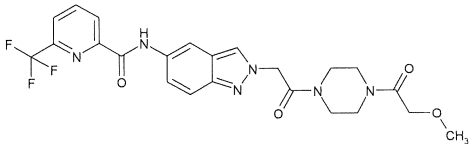
| | | | |
|---|---|---|---|
| | yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 111 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | Axit 6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,88 |
| 112 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-2-carboxamit | axit 6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-2-carboxylic | 0,85 |
| 113 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxamit | axit 6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic | 0,97 |
| 114 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-etoxypyridin-2-carboxamit | axit 6-etoxypyridin-2-carboxylic | 1,04 |
| 115 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(xyclopropylmetoxy)pyridin- | axit 6-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-carboxylic | 1,11 |

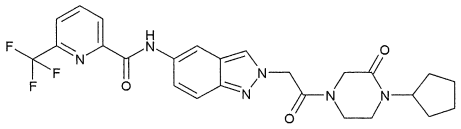
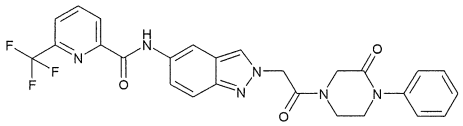
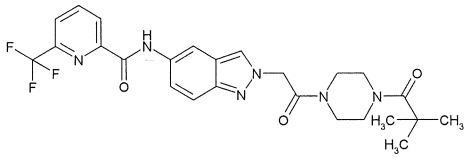
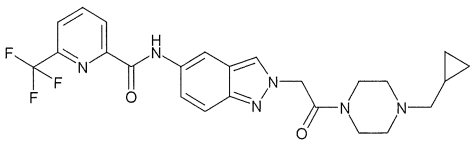
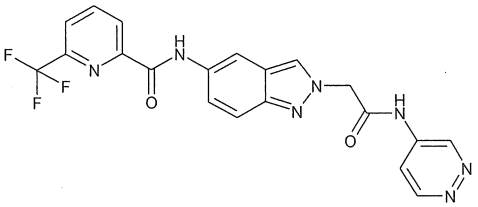
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 2-carboxamit | | |
| 116 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-etylpyridin-2-carboxamit | axit 6-etylpyridin-2-carboxylic | 1,03 |
| 117 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(4-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit | axit 2-(4-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic | 1,12 |
| 118 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxamit | axit 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylic | 0,93 |
| 119 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(4-flophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit | axit 2-(4-flophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic | 1,13 |
| 120 |  N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-flopyridin-2-carboxamit | axit 6-flopyridin-2-carboxylic | 0,89 |

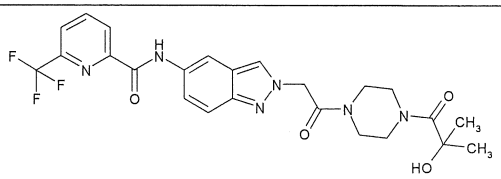
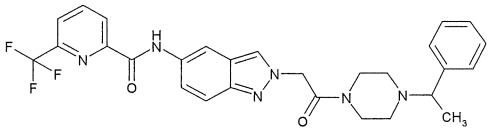
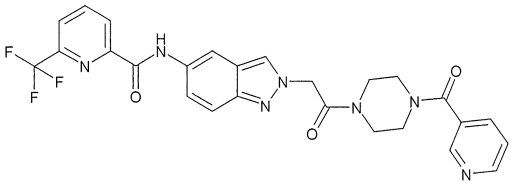
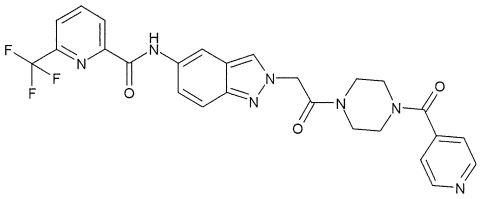
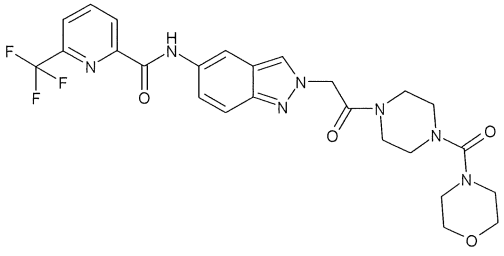
| | | | |
|---|---|---|---|
| 121 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-bromopyridin-2-carboxamit | axit 6-bromopyridin-2-carboxylic | 0,98 |

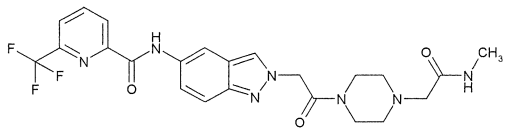
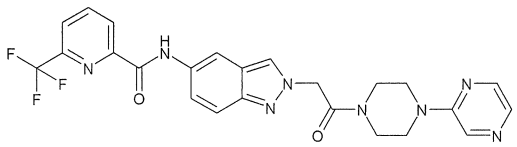
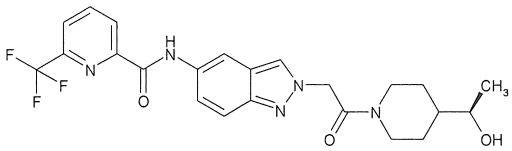
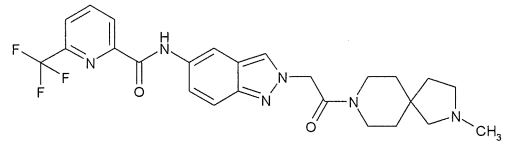
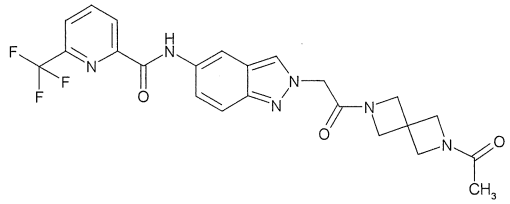
Bảng 8: Các ví dụ 122 đến 200

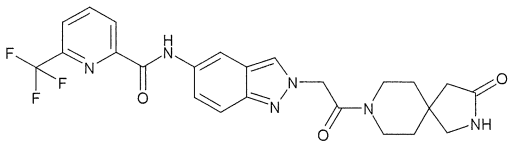
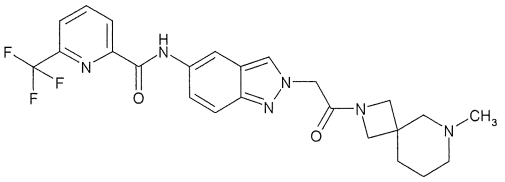
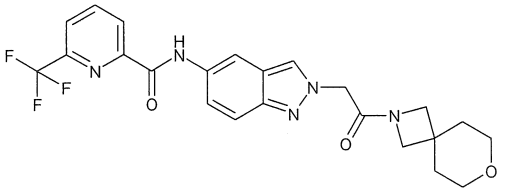
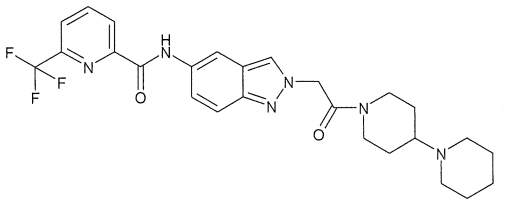
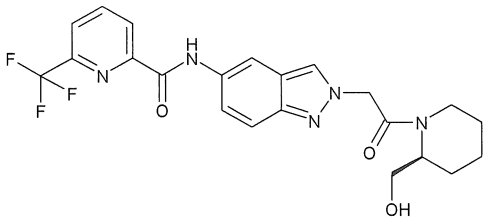
Các hợp chất minh họa được điều chế từ axit [5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic (hợp chất trung gian 9-14) và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng.

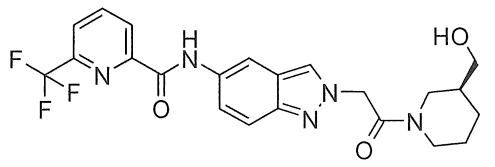
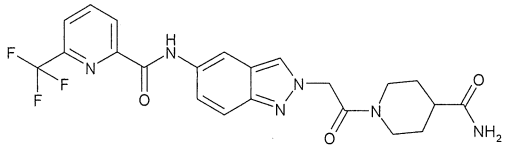
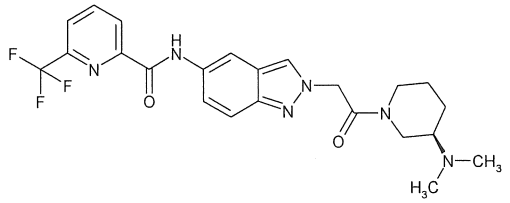
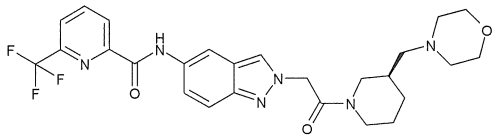
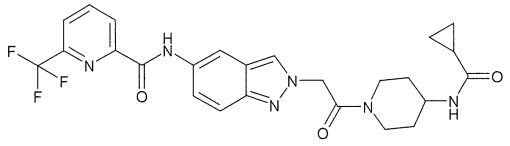
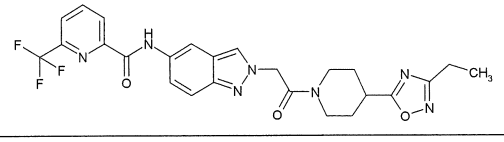
| Ví dụ | Cấu trúc và tên | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 122 |  <br>N-(2-{2-[4-(4-flobenzoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (4-flophenyl)(piperazin-1-yl)metanon | 1,05 |
| 123 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(pyridin-2-yl)piperazin | 0,75 |
| 124 |  <br>N-(2-{2-[4-(metoxyaxetyl)piperazin- | 2-metoxy-1-(piperazin-1-yl)etanon | 0,86 |

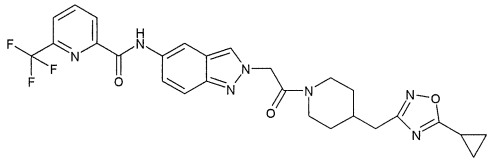
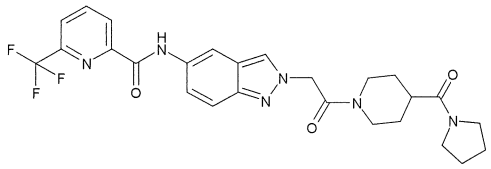
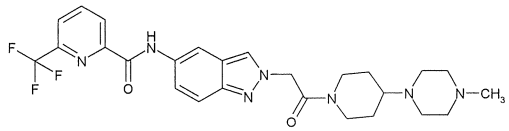
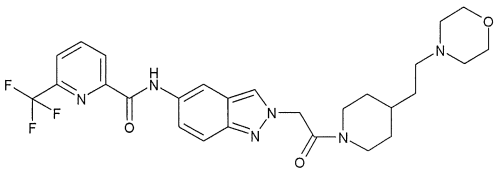
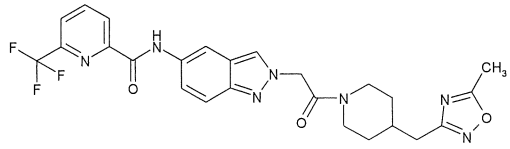
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 125 |  <br>N-{2-[2-(4-xyclopentyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-xyclopentylpiperazin-2-on | 1,03 |
| 126 |  <br>N-{2-[2-oxo-2-(3-oxo-4-phenylpiperazin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-phenylpiperazin-2-on | 1,01 |
| 127 |  <br>N-(2-{2-[4-(2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2,2-dimetyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on | 1,03 |
| 128 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(xyclopropylmetyl)piperazin | 0,70 |
| 129 |  <br>N-{2-[2-oxo-2-(pyridazin-4-ylamino)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | pyridazine-4-amin | 0,86 |

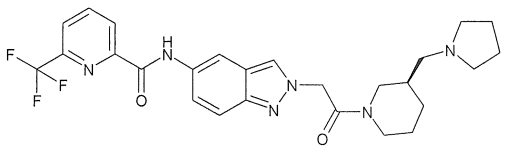
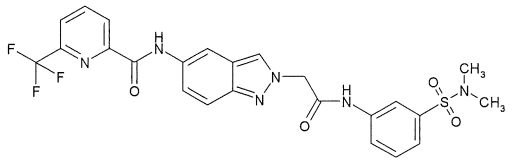
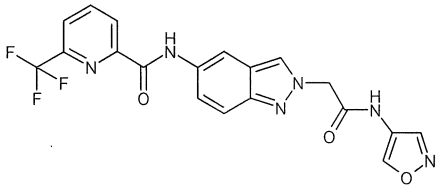
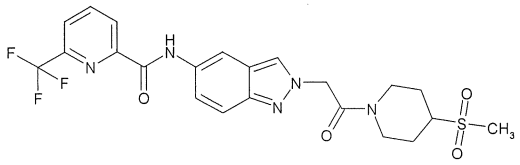
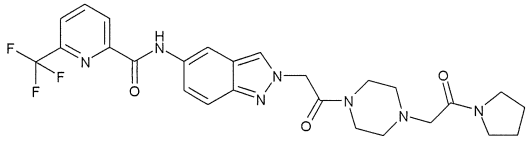
| | | | |
|---|---|---|---|
| 130 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2-hydroxy-2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on | 0,89 |
| 131 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(1-phenyletyl)piperazin | 0,79 |
| 132 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-3-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | piperazin-1-yl(pyridin-3-yl)metanon | 0,86 |
| 133 |  <br>N-{2-[2-(4-isonicotinoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | piperazin-1-yl(pyridin-4-yl)metanon | 0,83 |
| 134 |  <br>N-(2-{2-[4-(morpholin-4-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6- | morpholin-4-yl(piperazin-1-yl)metanon | 0,90 |

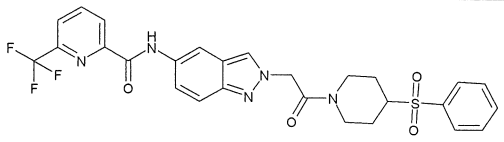
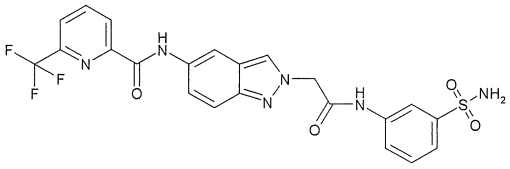
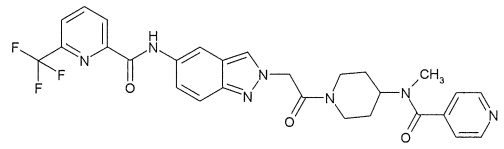
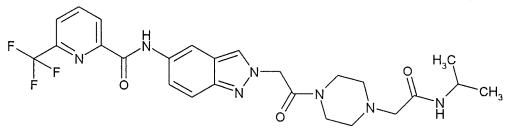
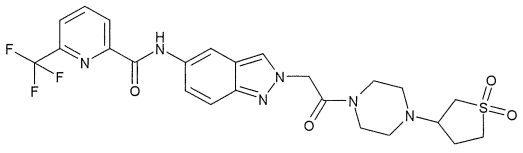
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (triflometyl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 135 |  <br>N-[2-(2-{4-[2-(metylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | N-metyl-2-(piperazin-1-yl)axetamit | 0,69 |
| 136 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2-(piperazin-1-yl)pyrazin | 0,97 |
| 137 |  <br>N-(2-{2-[4-(1-hydroxyetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (1R)-1-(piperidin-4-yl)etanol | 0,92 |
| 138 |  <br>N-{2-[2-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan | 0,69 |
| 139 |  <br>N-{2-[2-(6-axetyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)etanon | 0,84 |

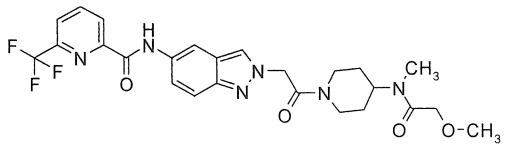
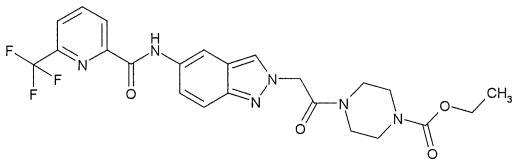
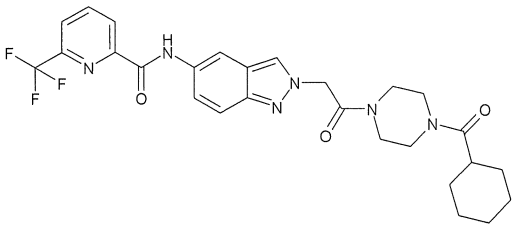
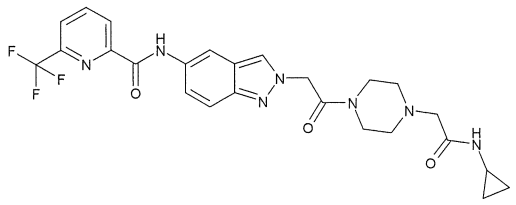
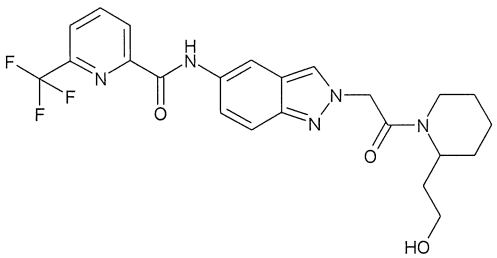
| | | | |
|---|---|---|---|
| 140 |  <br>N-{2-[2-oxo-2-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-on | 0,85 |
| 141 |  <br>N-{2-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.5]non-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 6-metyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan | 0,67 |
| 142 |  <br>N-{2-[2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan | 0,94 |
| 143 |  <br>N-{2-[2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1,4'-bipiperidin | 0,71 |
| 144 |  <br>N-(2-{2-[2-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (2S)-piperidin-2-ylmetanol | 0,94 |

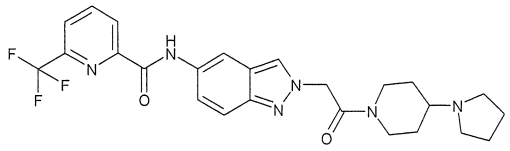
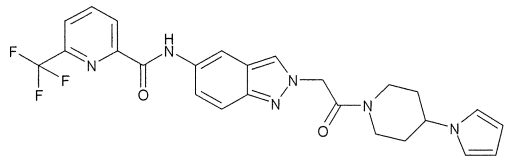
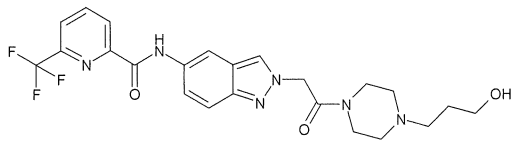
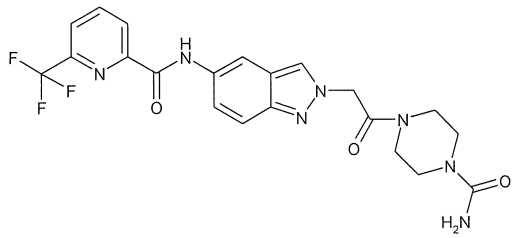
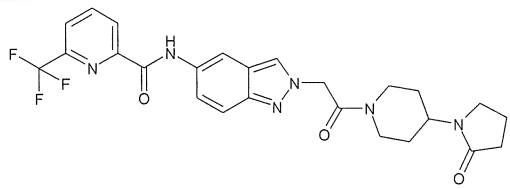
| | | | |
|---|---|---|---|
| 145 |  <br>N-(2-{2-[3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (3S)-piperidin-3-ylmetanol | 0,91 |
| 146 |  <br>N-{2-[2-(4-carbamoylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | piperidin-4-carboxamit | 0,82 |
| 147 |  <br>N-(2-{2-[3-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (3R)-N,N-dimetylpiperidin-3-amin | 0,68 |
| 148 |  <br>N-(2-{2-[3-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4-[(3S)-piperidin-3-ylmetyl]morpholin | 0,71 |
| 149 |  <br>N-[2-(2-{4-[(xyclopropylcacbonyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | N-(piperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit | 0,94 |
| 150 |  | 4-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin | 1,08 |

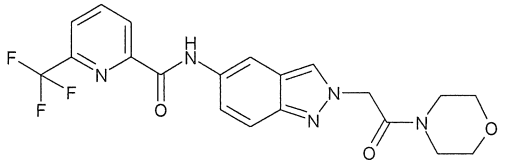
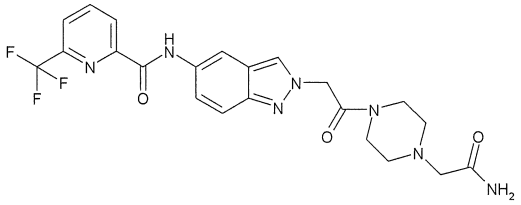
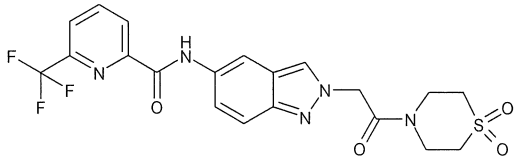
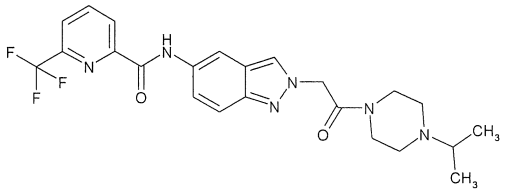
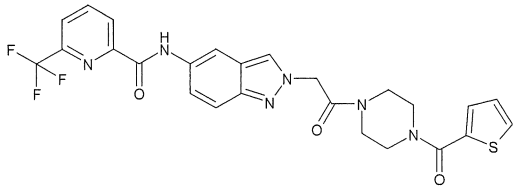
| | | | |
|---|---|---|---|
| | N-(2-{2-[4-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 151 |  N-[2-(2-{4-[(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4-[(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin | 1,12 |
| 152 |  N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | piperidin-4-yl(pyrolidin-1-yl)metanon | 0,96 |
| 153 |  N-(2-{2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-metyl-4-(piperidin-4-yl)piperazin | 0,64 |
| 154 |  N-[2-(2-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4-[2-(piperidin-4-yl)etyl]morpholin | 0,71 |
| 155 |  N-[2-(2-{4-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin-1- | 4-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin | 1,03 |

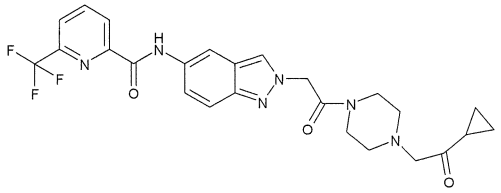
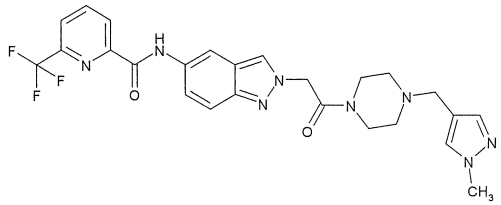
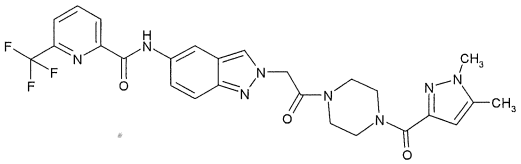
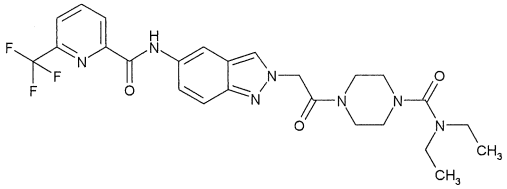
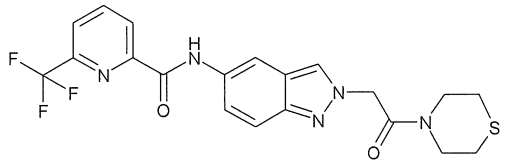
| | | | |
|---|---|---|---|
| | yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 156 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[3-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (3S)-3-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin | 0,72 |
| 157 |  <br>N-[2-(2-{[3-(dimetylsulphamoyl)phenyl]amino}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 3-amino-N,N-dimetylbenzenesulphonamit | 1,11 |
| 158 |  <br>N-{2-[2-(1,2-oxazol-4-ylamino)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1,2-oxazol-4-amin | 0,97 |
| 159 |  <br>N-(2-{2-[4-(metylsulphonyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4-(metylsulphonyl)piperidin | 0,89 |
| 160 |  <br>N-[2-(2-oxo-2-{4-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]piperazin-1-yl}etyl)-2H-indazol-5-yl]-6- | 2-(piperazin-1-yl)-1-(pyrolidin-1-yl)etanon | 0,71 |

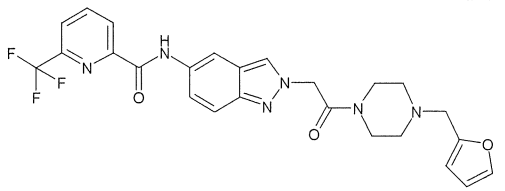
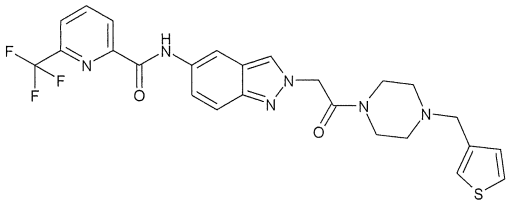
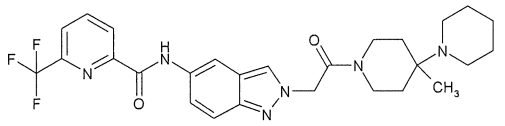
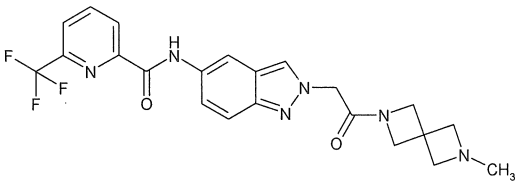
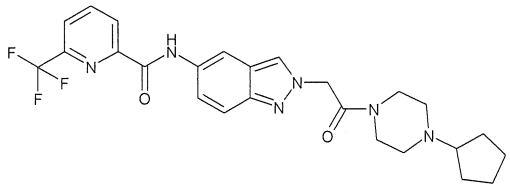
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (triflometyl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 161 |  N-(2-{2-oxo-2-[4-(phenylsulphonyl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4-(phenylsulphonyl)piperidin | 1,08 |
| 162 |  N-(2-{2-oxo-2-[(3-sulphamoylphenyl)amino]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 3-aminobenzenesulphonamit | 0,96 |
| 163 |  N-[2-(2-{4-[isonicotinoyl(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | N-metyl-N-(piperidin-4-yl)isonicotinamit | 0,85 |
| 164 |  N-[2-(2-{4-[2-(isopropylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | N-isopropyl-2-(piperazin-1-yl)axetamit | 0,74 |
| 165 |  N-(2-{2-[4-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)piperazin | 0,82 |

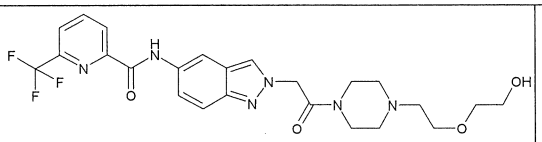
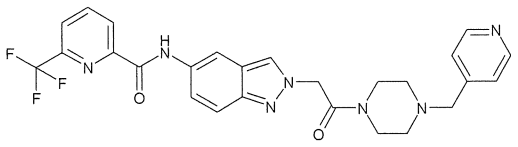
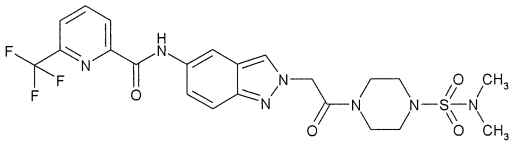
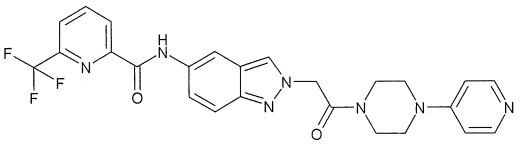
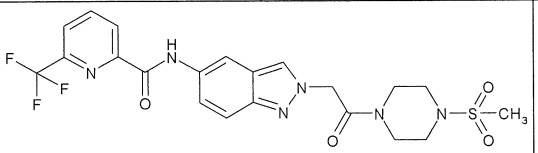
| | | | |
|---|---|---|---|
| 166 |  <br>N-[2-(2-{4-[(metoxyaxetyl)(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2-metoxy-N-metyl-N-(piperidin-4-yl)axetamit | 0,90 |
| 167 |  <br>etyl 4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxylat | etyl piperazin-1-carboxylat | 1,01 |
| 168 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclohexylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | xyclohexyl(piperazin-1-yl)metanon | 1,10 |
| 169 |  <br>N-[2-(2-{4-[2-(xyclopropylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | N-xyclopropyl-2-(piperazin-1-yl)axetamit | 0,72 |
| 170 |  <br>N-(2-{2-[2-(2-hydroxyetyl)piperidin- | 2-(piperidin-2-yl)etanol | 0,98 |

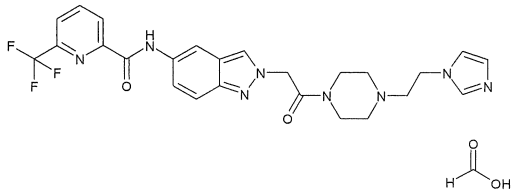
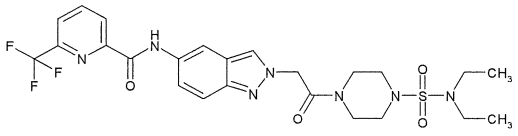
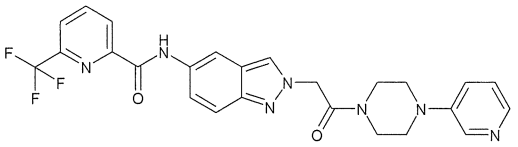
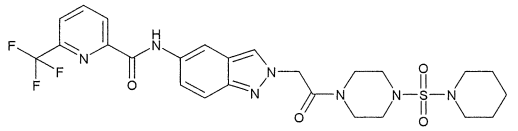
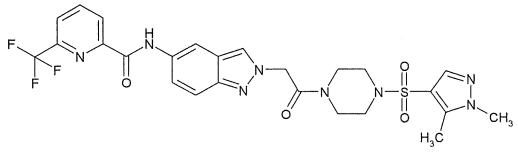
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 171 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4-(pyrolidin-1-yl)piperidin | 0,69 |
| 172 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(1H-pyrol-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4-(1H-pyrol-1-yl)piperidin | 1,13 |
| 173 |  <br>N-(2-{2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 3-(piperazin-1-yl)propan-1-ol | 0,65 |
| 174 |  <br>4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxamit | piperazin-1-carboxamit | 0,81 |
| 175 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(2-oxopyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5- | 1-(piperidin-4-yl)pyrolidin-2-on | 0,92 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 176 |  N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | morpholin | 0,90 |
| 177 |  N-(2-{2-[4-(2-amino-2-oxoetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2-(piperazin-1-yl)axetamit | 0,67 |
| 178 |  N-{2-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | thiomorpholin 1,1-dioxit | 0,89 |
| 179 |  N-{2-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-isopropylpiperazin | 0,69 |
| 180 |  N-(2-{2-oxo-2-[4-(2-thienylcacbonyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | piperazin-1-yl(2-thienyl)metanon | 1,01 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 181 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-xyclopropyl-2-oxoetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-xyclopropyl-2-(piperazin-1-yl)etanon | 0,72 |
| 182 |  <br>N-[2-(2-{4-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]piperazin | 0,68 |
| 183 |  <br>N-[2-(2-{4-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)cacbonyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)(piperazin-1-yl)metanon | 0,95 |
| 184 |  <br>N,N-dietyl-4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxamit | N,N-dietylpiperazin-1-carboxamit | 1,04 |
| 185 |  <br>N-{2-[2-oxo-2-(thiomorpholin-4-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | thiomorpholin | 1,01 |

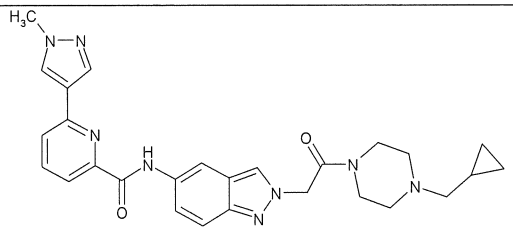
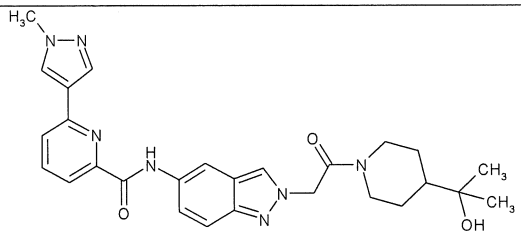
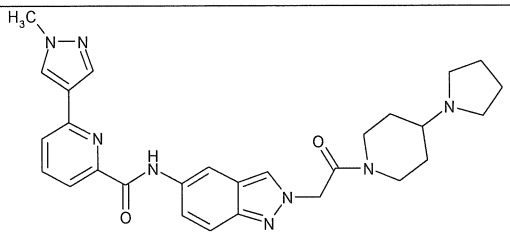
| | | | |
|---|---|---|---|
| 186 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-furylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(2-furylmetyl)piperazin | 0,74 |
| 187 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(3-thienylmetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(3-thienylmetyl)piperazin | 0,76 |
| 188 |  <br>N-{2-[2-(4'-metyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4'-metyl-1,4'-bipiperidin | 0,72 |
| 189 |  <br>N-{2-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan | 0,65 |
| 190 |  <br>N-{2-[2-(4-xyclopentylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-xyclopentylpiperazin | 0,72 |

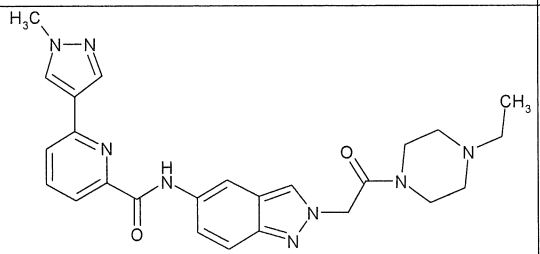
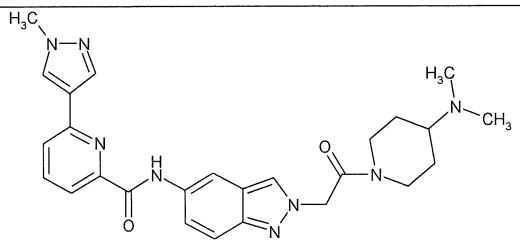
| | | | |
|---|---|---|---|
| 191 |  <br>N-[2-(2-{4-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]etanol | 0,66 |
| 192 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin | 0,70 |
| 193 |  <br>N-(2-{2-[4-(dimetylsulphamoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | N,N-dimetylpiperazin-1-sulphonamit | 1,01 |
| 194 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(pyridin-4-yl)piperazin | 0,70 |
| 195 |  <br>N-(2-{2-[4-(metylsulphonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(metylsulphonyl)piperazin | 0,92 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 196 |  <br>axit formic N-[2-(2-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (1:1) | 1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]piperazin | 0,64 |
| 197 |  <br>N-(2-{2-[4-(dietylsulphamoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | N,N-dietylpiperazin-1-sulphonamit | 1,11 |
| 198 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-3-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(pyridin-3-yl)piperazin | 0,72 |
| 199 |  <br>N-(2-{2-oxo-2-[4-(piperidin-1-ylsulphonyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(piperidin-1-ylsulphonyl)piperazin | 1,14 |
| 200 |  <br>N-[2-(2-{4-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)sulphonyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)sulphonyl]piperazin | 1,00 |

Bảng 9: Các ví dụ 201 đến 205

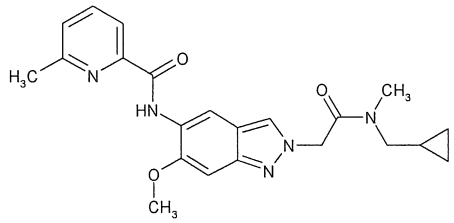
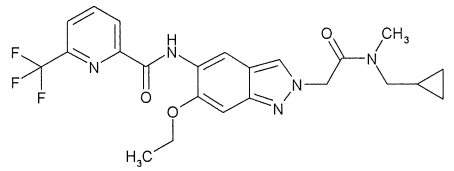
Các hợp chất minh họa được điều chế từ axit [5-({[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic (hợp chất trung gian 9-10) và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng.

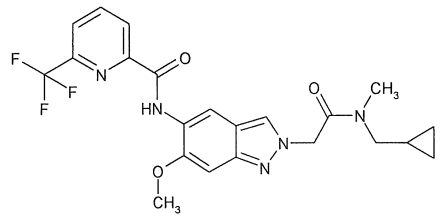
| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 201 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 1-(xyclopropylmetyl)piperazin | 0,64 |
| 202 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol | 0,85 |
| 203 |  <br>6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5- | 4-(pyrolidin-1-yl)piperidin | 0,63 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | yl)pyridin-2-carboxamit | | |
| 204 |  <br>N-{2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 1-etylpiperazin | 0,61 |
| 205 |  <br>N-(2-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | N,N-dimetylpiperidin-4-amin | 0,61 |

Bảng 10: Các ví dụ 206 đến 208

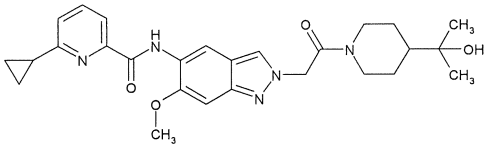
Các hợp chất minh họa được điều chế từ các hợp chất trung gian được chỉ rõ trong bảng.

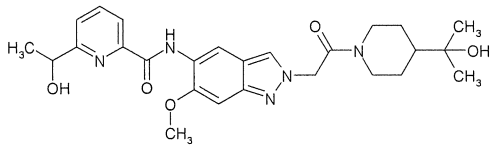
| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 206 |  <br>N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit | Hợp chất minh họa được điều chế từ 2-(5-amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylaxetamit và axit 6-metylpyridin-2-carboxylic. $^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,17 - 0,57 (m, 4H), 0,91 - 1,11 (m, 1H), 2,61 (s), 2,91 (s), 3,12 (s), 3,19 (d), 3. (s, 3H), 5,33 – 5,40 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,93 - 8,02 (m, 2H), 8,18 - 8,24 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,71 (s, 1H). | 1,07 |
| 207 |  <br>N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-etoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất minh họa được điều chế từ 105mg (0,26mmol) axit [6-etoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic và 33mg (1,5 đương lượng) 1-xyclopropyl-N-metylmetanamin. Quá trình này tạo ra 87mg hợp chất minh họa. $^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,17 – 0,57 (m, 4H), 0,88 – 1,12 (m, 1H), 1,49 (t, 3H), 2,91 (s, 1H), 3,09 - 3,24 (m, 3H), 3,34 (br. s., 1H), 4,20 (q, 2H), 5,32 – 5,40 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 8,17 - 8,26 (m, 2H), 8,36 - 8,48 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 10,7 (s, 1H). | 1,24 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 208 |  <br>N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất minh họa được điều chế từ 2-(5-amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylaxetamit và axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic.<br>1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,16 – 0,59 (m, 4H), 0,88 - 1,14 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 3,10 - 3,23 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,33 – 5,42 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 8,17 - 8,28 (m, 2H), 8,35 - 8,49 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 10,50 (s, 1H). | 1,16 |

Bảng 11: Các ví dụ 209 đến 210

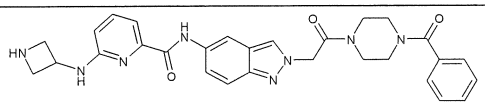
Các hợp chất minh họa (Ex.) được điều chế từ 2-(5-amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]etanon (hợp chất trung gian 6-5).

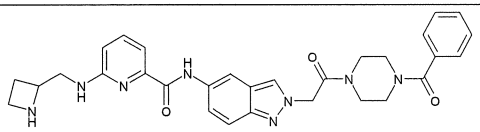
| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 209 |  <br>6-xyclopropyl-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | điều chế từ 100mg 2-(5-amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]etanon và axit 6-xyclopropylpyridin-2-carboxylic.<br>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,99 - 1,14 (m, 11H), 1,14 - 1,28 (m, 1H), 1,38 - 1,49 (m, 1H), 1,74 (t, 2H), 2,21 - 2,30 (m, 1H), 2,98 (t, 1H), 3,97 - 4,08 (m, 4H), 4,15 (s, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,26 - 5,43 (m, 2H), 7,08 (s, | 1,08 |

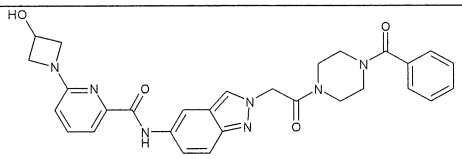
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 1H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 2H), 8,17 - 8,23 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,80 (s, 1H). | |
| 210 |  <br>6-(1-hydroxyetyl)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | điều chế từ 150mg 2-(5-amino-6-metoxy-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]etanon và 133mg kali 6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 19-1).<br>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,99 - 1,13 (m, 7H), 1,15 - 1,29 (m, 1H), 1,34 - 1,48 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,74 (t, 2H), 2,99 (t, 1H), 3,95 - 4,07 (m, 4H), 4,16 (s, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 5,28 - 5,43 (m, 2H), 5,58 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,78 (s, 1H). | 0,82 |

Bảng 12: Các ví dụ 211 đến 213

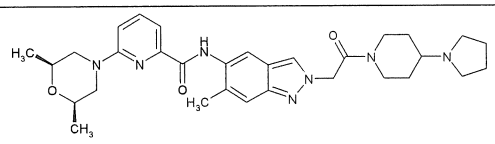
Các hợp chất minh họa được điều chế từ 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)etanon (hợp chất trung gian 6-11).

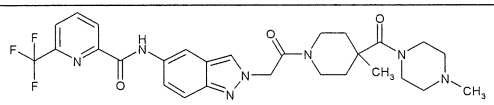
| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Điều chế và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 211 |  <br>6-(azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | 96mg 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)etanon và 202mg axit 6-{[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl]amino}pyridin-2-carboxylic (hợp chất trung gian 19-12) được | 0,60 |

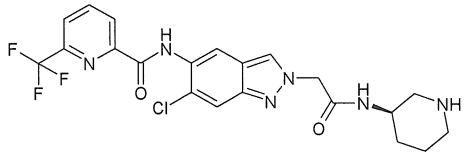
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | phản ứng với EDC, HOBt và trietylamin. Tiến hành xử lý trong nước tạo ra 252mg tert-butyl 3-{[6-({2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)pyridin-2-yl]amino}azetidin-1-carboxylat là sản phẩm thô mà sản phẩm này được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan. Tinh chế bằng phương pháp HPLC theo phương pháp P2 tạo ra 19mg hợp chất nêu ở phần đề mục. | |
| 212 |  <br>6-[(azetidin-2-ylmetyl)amino]-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | 100mg 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)etanon và 265mg kali 6-({[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-2-yl]metyl}amino)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 19-13) được phản ứng với EDC, HOBt và trietylamin. Tiến hành xử lý trong nước và HPLC tạo ra 93mg tert-butyl 2-({[6-({2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)pyridin-2-yl]amino}metyl)azetidin-1-carboxylat, hợp chất này được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan. Tinh chế bằng phương pháp HPLC tạo ra 50mg hợp chất nêu ở phần đề mục. $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 2,20 - 2,42 (m, 2H), 4,37 - 4,49 (m, 1H), 5,48 (br. s., 2H), 6,77 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,39 - 7,53 (m, 6H), 7,53 - 7,65 (m, 2H), 8,28 (d, | 0,61 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 2H), 10,17 (br. s., 1H). | |
| 213 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-2-carboxamit | 85mg N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-clopyridin-2-carboxamit (Ví dụ 91) được phản ứng với 3 đương lượng của azetidin-3-ol hydroclorua (1:1) và 115µl N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin trong 2ml NMP ở nhiệt độ 100°C. Tinh chế bằng phương pháp HPLC tạo ra 2mg hợp chất nêu ở phần đề mục.<br>$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 3,82 (dd, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,58 - 4,66 (m, 1H), 5,49 (br. s., 2H), 5,70 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42 - 7,52 (m), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,71 (t, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,11 (s, 1H). | 0,81 |

Bảng 13: Các ví dụ 214 đến 216

| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Điều chế và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 214 |  <br>6-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | 75mg axit 6-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]pyridin-2-carboxylic (hợp chất trung gian 19-14) được phản ứng với 118mg 2-(5-amino-6-metyl-2H-indazol-2-yl)-1-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etanon (hợp chất trung gian 6-2).<br>$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): | 0,78 |

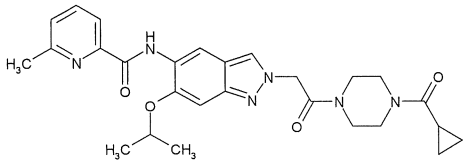
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | δ = 1,18 (d, 6H), 1,21 - 1,48 (m, 2H), 1,67 (br. s., 4H), 1,84 (t, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 1H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 2,84 (t, 1H), 3,17 (t), 3,61 – 3,71 (m, 2H), 3,88 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 5,34 - 5,46 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 10,18 (s, 1H). | |
| 215 |  <br>N-[2-(2-{4-metyl-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 400mg axit [5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic được phản ứng với 296mg etyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua (1:1) với sự có mặt của EDC, HOBt và trietylamin. Quá trình này tạo ra 544mg etyl 4-metyl-1-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperidin-4-carboxylat ở dạng sản phẩm thô. Etanol và THF và 348mg lithi hydroxit monohydrat trong nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy qua đêm và được axit hóa bằng dung dịch axit xitric. Tiến hành chiết bằng etyl axetat và tinh chế bằng phương pháp HPLC tạo ra 89mg axit 4-metyl-1-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperidin-4-carboxylic. 49mg hợp chất này được phản ứng với 15mg 1-metylpiperazin với sự có mặt của EDC, HOBt và trietylamin trong | 0,71 |

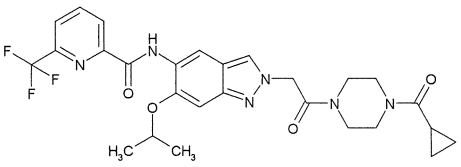
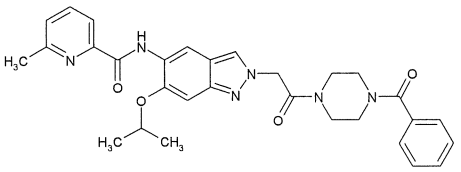
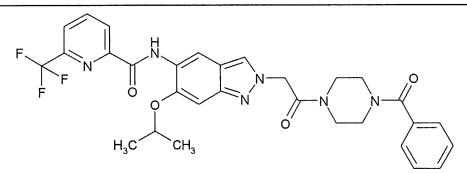
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | THF. Tinh chế bằng phương pháp HPLC tạo ra 29mg N-[2-(2-{4-metyl-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit.<br>$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,25 (s, 3H), 1,36 - 1,57 (m, 2H), 1,98 - 2,22 (m, 5H), 2,27 (br. s., 4H), 3,13 (t), 3,54 (s), 3,60 - 3,80 (m, 2H), 5,35 – 5,50 (m, 2H), 7,51 - 7,63 (m, 2H), 8,17 (dd, 1H), 8,26 - 8,42 (m, 4H), 10,37 (s, 1H). | |
| 216 |  <br>N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[(3R)-piperidin-3-ylamino]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 100mg axit ([6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic (hợp chất trung gian 9-11) được phản ứng với 65mg tert-butyl (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat với sự có mặt của EDC, HOBt và trietylamin trong THF. Bổ sung nước và chiết bằng etyl axetat tạo ra, sau khi cô đặc, 148mg tert-butyl (3R)-3-({[6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}amino)piperidin-1-carboxylat ở dạng sản phẩm thô. Sau khi bổ sung diclometan và axit trifloaxetic, hỗn hợp được khuấy qua đêm, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp HPLC. Quá trình này tạo ra 105mg N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[(3R)-piperidin-3-ylamino]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2- | 0,79 |

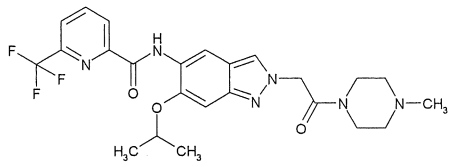
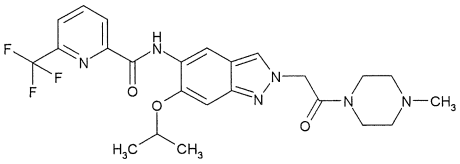
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | carboxamit.<br>$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,39 - 1,64 (m, 2H), 1,74 - 1,90 (m, 2H), 2,56 - 2,67 (m, 1H), 2,68 – 2,80 (m, 1H), 2,98 – 3,21 (m, được xếp chồng), 3,10 - 3,21 (m, 2H), 5,07 - 5,22 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,18 - 8,27 (m, 1H), 8,36 - 8,53 (m, 4H), 8,64 (s, 1H), 10,53 (s, 1H). | |

Bảng 14: Các ví dụ 217 đến 222

Các hợp chất minh họa được điều chế từ axit[6-isopropoxy-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic (hợp chất trung gian 9-16) hoặc axit (6-isopropoxy-5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2H-indazol-2-yl)axetic (hợp chất trung gian 9-17) và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng theo phương thức chung 2a.

| Ví dụ | Cấu trúc/Tên | Điều chế từ | Hiệu suất [%] | $^1$H-NMR / LC-MS |
|---|---|---|---|---|
| 217 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit | xyclopropyl(piperazin-1-yl)metanon | 91 | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,67 – 0,82 (m, 4H), 1,45 (d, 6H), 1,92 – 2,09 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,38 – 3,86 (m, 8H), 4,76 – 4,90 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,53 -7,60 (m, 1H), 7,93 – 8,02 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,14 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 505 (M+H)+ |

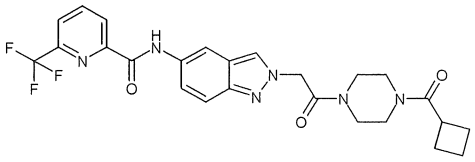
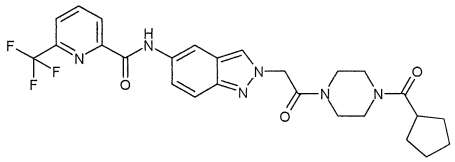
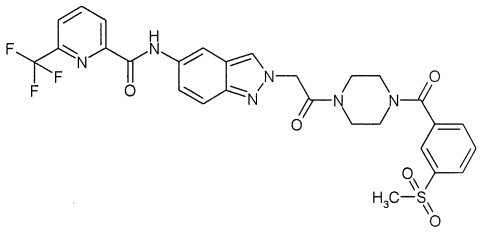
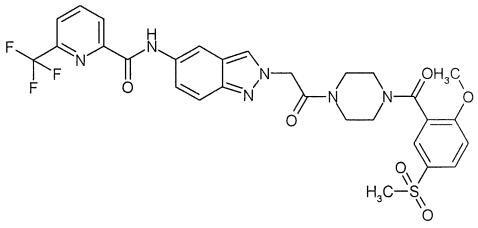
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 218 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | xyclopropyl(piperazin-1-yl)metanon | 75 | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,67 – 0,82 (m, 4H), 1,41 (d, 6H), 1,92 – 2,08 (m, 1H), 3,38 – 3,88 (m, 8H), 4,79 – 4,93 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 8,18 – 8,27 (m, 2H), 8,36 – 8,51 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,20 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 559 (M+H)+ |
| 219 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit | phenyl(piperazin-1-yl)metanon | 82 | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (d, 6H), 2,62 (s, 3H), 3,37 – 3,86 (m, 8H), 4,76 – 4,92 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,39 - 7,51 (m, 5H), 7,53 – 7,61 (m, 1H), 7,92 – 8,04 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,21 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 541 (M+H)+ |
| 220 |  <br>N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | phenyl(piperazin-1-yl)metanon | 98 | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,41 (d, 6H), 3,38 – 3,93 (m, 8H), 4,79 – 4,93 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 5H), 8,17 – 8,26 (m, 2H), 8,35 – 8,51 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,26 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 595 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 221 |  <br>N-{6-isopropoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-metylpiperazin | 36 | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,41 (d, 6H), 2,12 – 2,70 (m, 4H), , 3,37 – 3,78 (m, 4H), 4,80 – 4,91 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 8,18 - 8,26 (m, 2H), 8,36 – 8,49 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,01 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 505 (M+H)+ |
| 222 |  <br>N-{6-isopropoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit | 1-metylpiperazin | 63 | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,45 (d, 6H), 2,18 – 2,70 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 3,34 – 3,87 (m, 4H), 4,77 – 4,89 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,53 – 7,58 (m, 1H), 7,93 – 8,02 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,95 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 451 (M+H)+ |

Bảng 15: Các ví dụ 223 đến 226

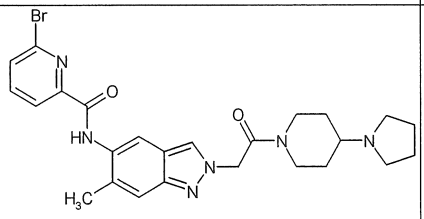
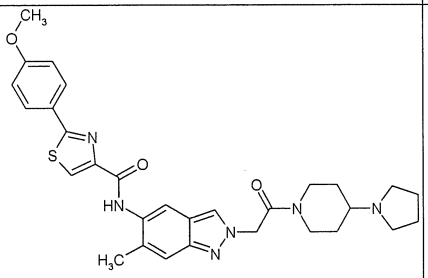
Các hợp chất minh họa được điều chế từ N-{2-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 22-1) và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng tương tự như ví dụ ở trên thông qua quá trình tổng hợp amit.

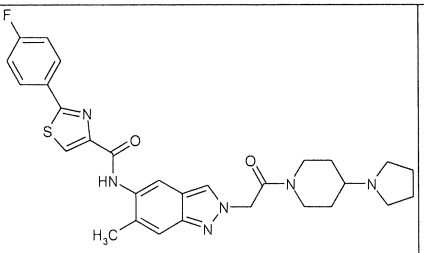
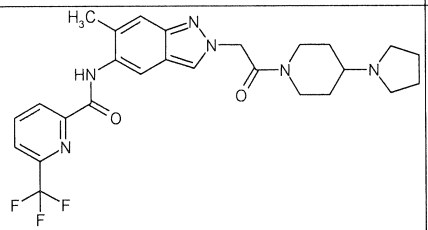
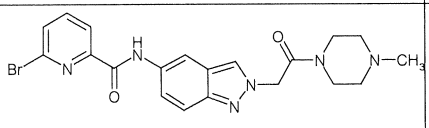
| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Nguyên liệu khởi đầu và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|

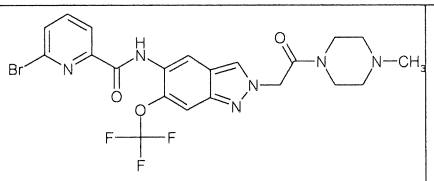
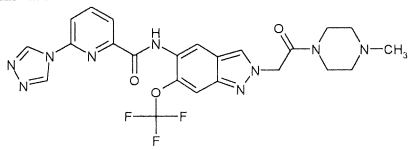
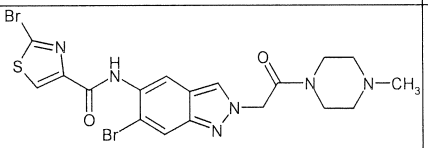
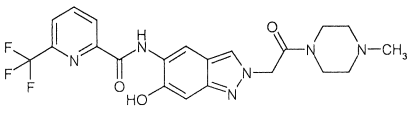
| | | | |
|---|---|---|---|
| 223 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclobutylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | axit xyclobutanecarboxylic | 1,0 |
| 224 |  <br>N-(2-{2-[4-(xyclopentylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | axit xyclopentancarboxylic | 1,06 |
| 225 |  <br>N-[2-(2-{4-[3-(metylsulphonyl)benzoyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | axit 3-(metylsulphonyl)benzoic | 0,95 |
| 226 |  <br>N-[2-(2-{4-[2-metoxy-5-(metylsulphonyl)benzoyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | axit 2-metoxy-5-(metylsulphonyl)benzoic | 0,7 |

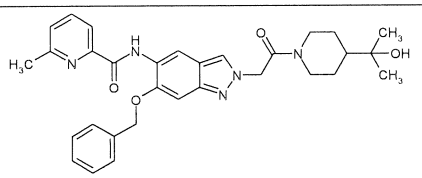
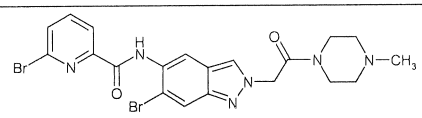
Bảng 16: Các ví dụ 227 đến 244

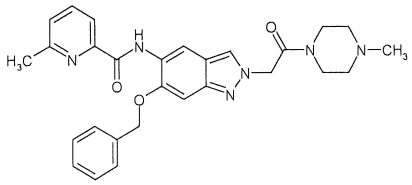
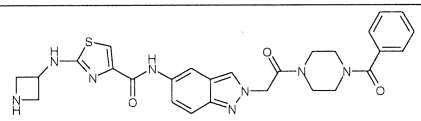
Các hợp chất minh họa được điều chế từ hợp chất trung gian và nguyên liệu khởi đầu được chỉ rõ trong bảng.

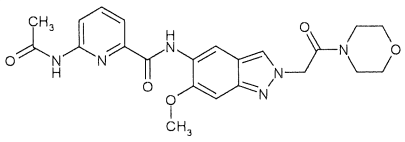
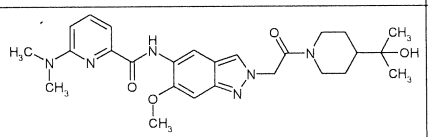
| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Hợp chất trung gian | Nguyên liệu khởi đầu, điều chế và phổ 1H NMR | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|---|
| 227 |  <br>6-bromo-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | 6-2 | axit 6-bromopyridin-2-carboxylic<br>$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,21 - 1,36 (m, 1 H), 1,38 - 1,52 (m, 1 H), 1,69 (br. s., 4 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 2,21 - 2,36 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 1 H), 3,18 (t, 1 H), 3,82 - 3,96 (m, 1 H), 4,04 - 4,18 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 5,40 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 8,02 (t, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 8,23 - 8,27 (m, 1 H), 10,05 (s, 1 H). | 0,7 |
| 228 |  <br>2-(4-metoxyphenyl)-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit | 6-2 | axit 2-(4-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic<br>$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,21 - 1,36 (m, 1 H), 1,37 - 1,52 (m, 1 H), 1,68 (br. s., 4 H), 1,85 (t, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,80 - 2,92 (m, 1 H), 3,18 (t, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,88 - 3,94 (m, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 1 H), 5,40 (d, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 8,02 - 8,09 (m, 3 H), 8,25 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H). | 0,82 |

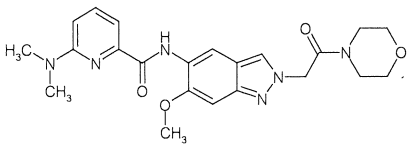
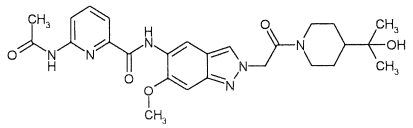
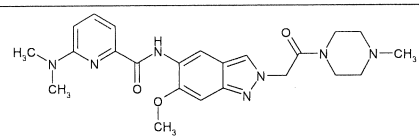
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 229 |  <br>2-(4-flophenyl)-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit | 6-2 | axit 2-(4-flophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic<br>$^1$H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ = 1,26 (s, 1 H), 1,36 (t, 1 H), 1,44 - 1,59 (m, 1 H), 1,82 (br. s., 2 H), 1,94 (d, 2 H), 2,33 (br. s., 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,63 (br. s., 4 H), 2,81 - 2,92 (m, 1 H), 3,01 (d, 1 H), 3,16 (t, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 4,44 (d, 1 H), 5,23 - 5,29 (m, 2 H), 7,16 - 7,24 (m, 2 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,96 - 8,04 (m, 3 H), 8,20 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H). | 0,83 |
| 230 |  <br>N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 6-2 | axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,15 - 1,36 (m, 1 H), 1,42 – 1,45 (m, 1 H), 1,68 (br. s., 4 H), 1,86 (t, 2 H), 2,19 - 2,32 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,85 (t, 1 H), 3,10 - 3,24 (m, 1 H), 3,89 (d, 1 H), 4,11 (d, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 8,16 - 8,24 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,33 - 8,49 (m, 2 H), 10,15 (s, 1 H). | 0,75 |
| 231 |  <br>6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | 6-12 | axit 6-bromopyridin-2-carboxylic<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,24 - 2,34 (m, 2 H), 2,34 - 2,42 (m, 2 H), 3,43 - 3,52 (m, 2 H), 3,54 (d, 2 H), 5,45 (s, 2 H), 7,52 - 7,63 (m, 2 H), 7,84 - 7,96 (m, 1 H), 8,01 (t, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,26 - 8,36 (m, 2 H), 10,38 (s, 1 H). | 0,61 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 232 |  <br>6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | 6-8 | axit 6-bromopyridin-2-carboxylic<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H), 2,39 (br. s., 2 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,54 (d, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,94 - 8,01 (m, 1 H), 8,01 - 8,10 (m, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 10,28 (s, 1 H) | 0,82 |
| 233 |  <br>N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit | 6-8 | axit 6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic<br>$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,22 (s, 3 H), 2,27 - 2,35 (m, 2 H), 2,39 (br. s., 2 H), 3,43 - 3,52 (m, 2 H), 3,52 - 3,60 (m, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 8,18 (dd, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9.62 (s, 2 H), 10,56 (s, 1 H). | 0,56 |
| 234 |  <br>2-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit | 6-9 | axit 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylic<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 2 H), 2,38 (br. s., 2 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 5,49 (s, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H). | 0,72 |
| 235 |  <br>N-{6-hydroxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | - | Tương tự như hợp chất trung gian 8-7, 25mg (0,05mmol) N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (Ví dụ 41) được | 0,67 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | hòa tan trong 7ml etanol, 4,8mg paladi trên cacbon được bổ sung vào đó và hỗn hợp được hydro hóa trong điều kiện áp suất hydro chuẩn trong thời gian 6 giờ. Tiến hành xử lý tạo ra 5mg (34% so với lý thuyết) sản phẩm.<br>$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,20 (s, 3 H), 2,28 (br. s., 2 H), 2,35 (br. s., 2 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,53 (br. s., 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 10,64 (br. s., 1 H). | |
| 236 |  <br>N-[6-(benzyloxy)-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl]-6-metylpyridin-2-carboxamit | 9-18 | 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,96 - 1,17 (m, 1 H), 1,05 (s, 6 H), 1,18 - 1,34 (m, 2 H), 1,36 - 1,54 (m, 1 H), 1,76 (t, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 3,00 (t, 1 H), 4,04 (d, 1 H), 4,19 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,38 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,37 - 7,54 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H), 7,87 - 8,02 (m, 2 H). 8,23 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H). | 1,19 |
| 237 |  <br>6-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | 6-9 | axit 6-bromopyridin-2-carboxylic<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,20 (s, 3 H), 2,23 - 2,33 (m, 2 H), 2,37 (br. s., 2 H), 3,46 (d, 2 H), 3,53 (br. s., 2 H), 5,49 (s, 2 H), 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 8,01 - 8,08 (m, 2 H), 8,16 - 8,23 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 | 0,77 |

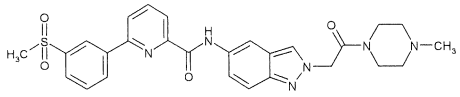
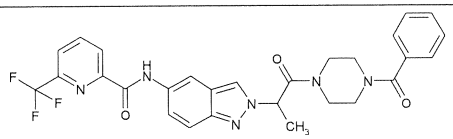
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | H), 8,51 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H). | |
| 238 |  <br>N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit | 9-18 | 1-metylpiperazin<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,23 - 2,33 (m, 2 H), 2,37 (br. s., 2 H), 2,42 (s, 3 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,55 (br. s., 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,36 - 7,56 (m, 4 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,90 - 8,02 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H). | 0,87 |
| 239 |  <br>2-(azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit | 6-11 | Theo phương thức chung 1c, 35mg (0,09mmol) hợp chất trung gian 6-11 được phản ứng với 32mg (0,1mmol) axit 2-{[1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylic. Quá trình này tạo ra 10mg (0,01mmol) tert-butyl 3-{[4-({2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}azetidin-1-carboxylat.<br>$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,39 (s, 9 H), 3,55 (br. s., 4 H), 3,64 (br. s., 4 H), 3,78 (dd, 2 H), 4,25 (t, 2 H), 4,57 - 4,69 (m, 1 H), 5,48 (br. s., 2 H), 7,39 - 7,52 (m, 7 H), 7,54 - 7,59 (m, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,25 - 8,29 (m, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 9,55 (s, 1 H).<br>50mg (0,07mmol) tert-butyl 3-{[4-({2-[2-(4- | 0,56 |

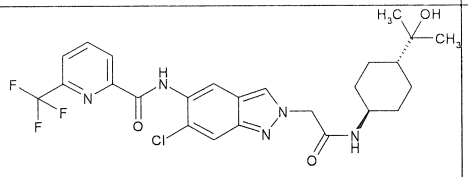
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}azetidin-1-carboxylat được hòa tan trong 200µl hydro clorua 4M trong dioxan và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được kết hợp trong diclometan, được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô đặc. Tiến hành làm khô tạo ra 11mg (0,02mmol) 2-(azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit. | |
| 240 |  <br>6-axetamido-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | 6-16 | axit 6-axetamidopyridin-2-carboxylic<br>$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 3,47 (d, 2 H), 3,51 - 3,62 (m, 4 H), 3,64 (d, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 5,39 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 8,04 (t, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H), 10,65 (s, 1 H). | 0,76 |
| 241 |  <br>6-(dimetylamino)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2- | 6-5 | axit 6-(dimetylamino)pyridin-2-carboxylic $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,01 - 1,14 (m, 1 H), 1,05 (s, 6 H), 1,18 - 1,30 (m, 1 H), 2,50-2,52 (m, 1 H) (signal under DMSO),1,44 (t, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,99 (t, 1 H), 3,16 (s, 6 H), | 1,03 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | carboxamit | | 3,97 (s, 3 H), 4,03 (d, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,27 - 5,41 (m, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H). | |
| 242 |  6-(dimetylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | 6-16 | axit 6-(dimetylamino)pyridin-2-carboxylic $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,16 (s, 6 H), 3,47 (d, 2 H), 3,53 - 3,61 (m, 4 H), 3,64 (d, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,17 - 8,21 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H). | 0,99 |
| 243 |  6-axetamido-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | 6-5 | axit 6-axetamidopyridin-2-carboxylic $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,98 - 1,12 (m, 1 H), 1,05 (s, 6 H), 1,15 - 1,31 (m, 1 H), 1,39 - 1,50 (m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,52 - 2,57 (m, 1 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,98 - 4,08 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 4,16 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,36 (d, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 8,04 (t, 1 H), 8,19 - 8,23 (m, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H), 10,65 (s, 1 H). | 0,83 |
| 244 |  6-(dimetylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | 6-17 | axit 6-(dimetylamino)pyridin-2-carboxylic $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,27 - 2,31 (m, 2 H), 2,34 - 2,39 (m, 2 H), 3,16 (s, 6 H), 3,43 - 3,51 (m, 2 H), 3,51 - 3,58 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 6,94 (d, 1 H), | 0,74 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 7,08 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H). | |

Bảng 17: Các ví dụ 245 đến 247

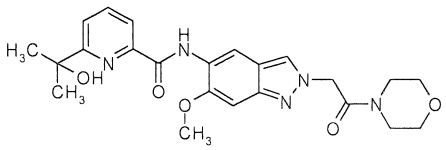
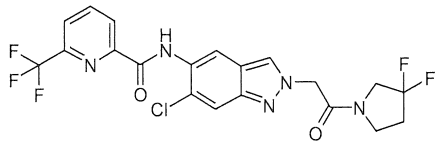
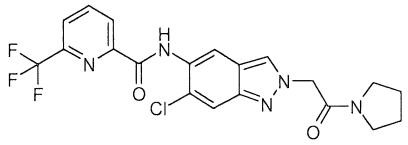
| Ví dụ | Tên và cấu trúc | Điều chế và các lưu ý | Thời gian duy trì LC-MS [phút] |
|---|---|---|---|
| 245 |  <br>N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-[3-(metylsulphonyl)phenyl]pyridin-2-carboxamit | 80mg axit 6-[3-(metylsulphonyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic (hợp chất trung gian 19-8) và 95mg 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon (hợp chất trung gian 6-12, sản phẩm thô) được phản ứng với EDC, HOBt và trietylamin trong THF ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phần còn lại được pha loãng bằng nước và etyl axetat. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô. Quá trình này tạo ra 48mg hợp chất minh họa.<br>$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,20 (s, 3H), 2,24 - 2,42 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,42 - 3,51 (m, 2H), 3,51 - 3,61 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,84 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,16 - 8,24 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,34 - 8,40 (m, 2H), 8,75 - 8,80 (m, 2H), 10,56 (s, 1H). | 0,65 |
| 246 |  <br>N-{2-[1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-2H- | 100mg 2-(5-amino-2H-indazol-2-yl)-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)propan-1-on (hợp chất trung gian 6-19) và 76mg axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic | 1,08 |

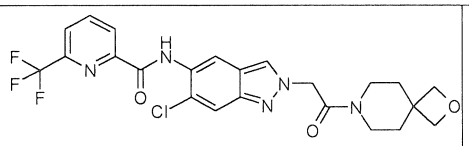
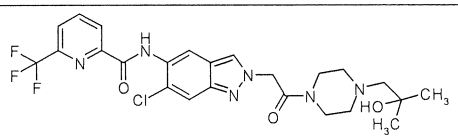
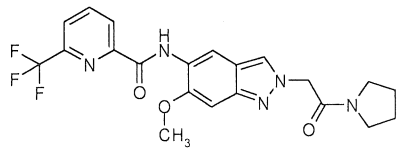
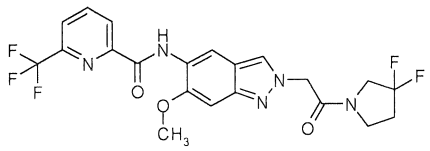
| | | | |
|---|---|---|---|
| | indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | được phản ứng với EDC, HOBt và trietylamin trong THF ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi bổ sung nước, tiến hành chiết bằng etyl axetat và cô đặc, sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1. Quá trình này tạo ra 98mg hợp chất minh họa. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,68 (d, 3H), 3,1 – 3,7 (các tín hiệu rộng, được xếp chồng), 5,91 (br. s., 1H), 7,34 - 7,45 (m, 5H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H), 8,26 - 8,39 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 10,34 (s, 1H). | |
| 247 |  <br>N-[6-clo-2-(2-{[trans-4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl]amino}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 80mg axit [6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetic và 41mg 2-(trans-4-aminoxyclohexyl)propan-2-ol được phản ứng với EDC, HOBt và trietylamin trong THF ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 7 giờ. Nước và etyl axetat được bổ sung vào đó. Chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô. Quá trình này tạo ra 92mg hợp chất minh họa. $^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,92 – 1,25 (11H, chứa vạch đơn tại 1,01 ppm), 1,73 - 1,91 (m, 4H), 3,36 - 3,60 (m), 4,02 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,37 - 8,50 (m, 3H), 8,63 (s, 1H), 10,52 (s, 1H). | 1,16 |

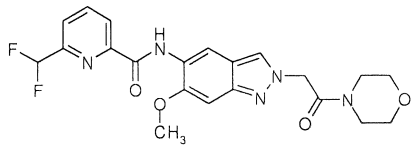
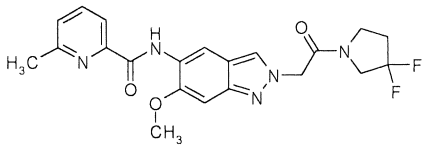
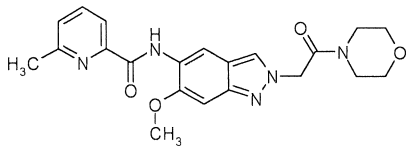
Bảng 18: Các ví dụ từ 248 đến 260

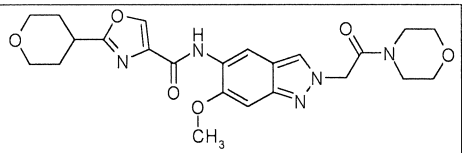
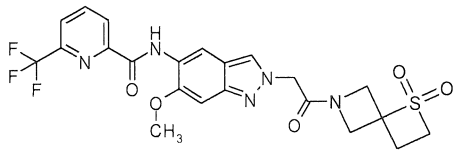
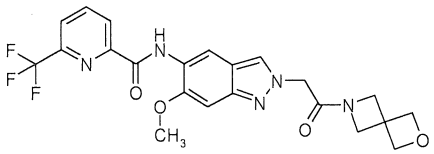
Hợp chất minh họa được điều chế bằng các phương thức thực nghiệm chung từ

2a đến 2g từ hợp chất trung gian thích hợp và amin.

| Ví dụ Số | Cấu trúc/Tên | Điều chế từ | $^1$H-NMR / LC-MS |
|---|---|---|---|
| 248 |  <br>6-(2-hydroxypropan-2-yl)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-23 và morpholin | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,57 (s, 6 H), 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,52 - 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,39 (s, 2 H), 5,47 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,93 (dd, 1 H), 7,99 - 8,10 (m, 2 H), 8,19 - 8,23 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,93 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,88 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 454 $(M+H)^+$ |
| 249 |  <br>N-{6-clo-2-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-11 và 3,3-diflopyrolidin | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 2,54 - 2,61 (m, 1 H), 3,58 (t, 1 H), 3,77 (t, 1 H), 3,87 (t, 1 H), 4,11 (t, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 8,38 - 8,45 (m, 2 H), 8,45 - 8,50 (m, 1 H), 8,64 - 8,67 (m, 1 H), 10,53 (s, 1 H). |
| 250 |  <br>N-{6-clo-2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-11 và pyrolidin | UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,21 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 452 $(M+H)^+$ |

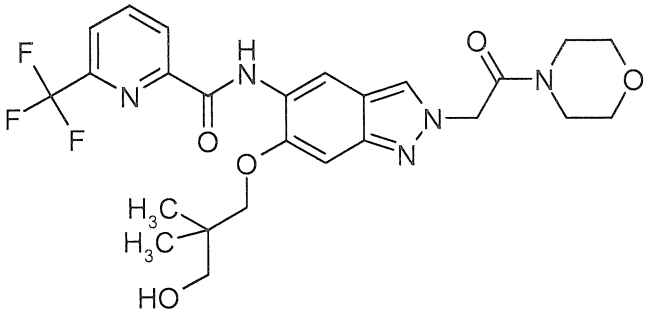
| | | | |
|---|---|---|---|
| 251 |  <br>N-{6-clo-2-[2-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-11 và 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan (CAS241820-91-7) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,75 (br. s., 2 H), 1,87 (br. s., 2 H), 3,37 - 3,51 (m, 4 H), 4,24 - 4,41 (m, 4 H), 5,50 (s, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,36 - 8,51 (m, 3 H), 8,64 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,22 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$ |
| 252 |  <br>N-(6-clo-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-11 và 2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-2-ol | (300 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,11 (s, 6 H), 2,23 (s, 2 H), 2,59 (br. s., 2 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,53 (br. s., 2 H), 4,16 (s, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,24 (dd, J=7,4, 1,2 Hz, 1 H), 8,37 - 8,51 (m, 3 H), 8,64 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H). |
| 253 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-12 và pyrolidin | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,81 (s, 2 H), 1,91 - 1,98 (m, 2 H), 3,33 - 3,37 (m, 2 H), 3,54 (t, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,27 (s, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,42 (d, 1 H), 8,44 - 8,49 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,14 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 448 $(M+H)^+$ |
| 254 |  <br>N-{2-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-12 và 3,3-diflopyrolidin | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,37 - 2,44 (m, 1 H), 2,54 - 2,61 (m, 1 H), 3,58 (t, 1 H), 3,76 (t, 1 H), 3,86 (t, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 4,10 (t, 1 H), 5,27 - 5,34 (m, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 8,15 - 8,30 (m, 2 H), 8,37 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,17 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 484 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 255 |  <br>6-(diflometyl)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-24 và morpholin | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 3,53 - 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,27 - 8,38 (m, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,99 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 446 $(M+H)^+$ |
| 256 |  <br>N-{2-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-19 và 3,3-diflopyrolidin | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,35 - 2,48 (m, 1 H), 2,54 - 2,60 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 3,58 (t, 1 H), 3,76 (s, 1 H), 3,86 (t, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 4,04 - 4,16 (m, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 5,36 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 2 H), 8,20 - 8,24 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,17 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 430 $(M+H)^+$ |
| 257 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-19 và morpholin | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,63 (s, 3 H), 3,47 (s, 2 H), 3,53 - 3,62 (m, 4 H), 3,64 (s, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 5,39 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,56 (dd, J=7,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,93 - 8,03 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,00 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 410 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 258 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-20 và morpholin | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,71 - 1,84 (m, 2 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 3,42 - 3,50 (m, 4 H), 3,53 - 3,62 (m, 4 H), 3,64 (d, 2 H), 3,88 - 3,95 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,88 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 470 $(M+H)^+$ |
| 259 |  <br>N-{2-[2-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-12 và 1-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dioxit (CAS1352546-75-8) | UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,12 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 524 $(M+H)^+$ |
| 260 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 9-12 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (CAS 174-78-7) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,99 (s, 3 H), 4,10 (s, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,67 (s, 4 H), 5,06 (s, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 8,22 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,08 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$ |

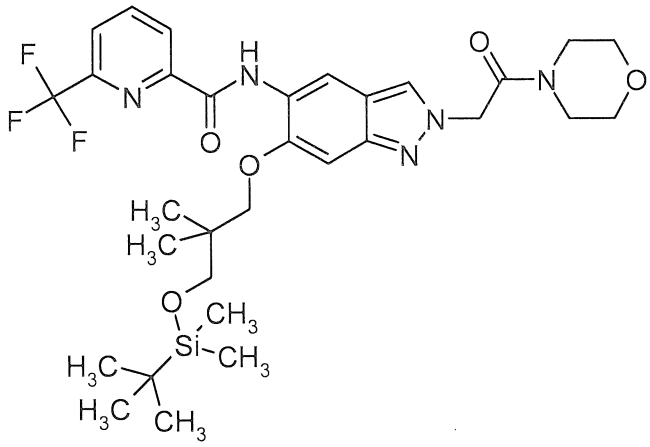
Ví dụ 261

N-{6-(3-Hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



Bước A:

N-{6-(3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}-2,2-dimetylpropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



100mg (0,22mmol) N-{6-hydroxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (Ví dụ 287) được hòa tan trong 2,0ml N,N-dimetylformamit, và 46mg (0,33mmol) kali cacbonat được bổ sung kết hợp với khuấy. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 10 phút, và 94mg (0,33mmol) (3-bromo-2,2-dimetylpropoxy)(tert-butyl)dimetylsilan sau đó được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và bằng phương pháp HPLC điều chế. Quá trình này tạo ra 34mg (24% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,70 phút

MS (ESIpos): m/z = 650 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = -0,17 - -0,09 (m, 6 H), 0,75 (s, 9 H), 1,07 (s, 6 H), 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H), 3,54 - 3,64 (m, 4 H), 3,64 - 3,71 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 8,17 - 8,27 (m, 2 H), 8,42 (t, 1 H), 8,49

- 8,56 (m, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H).

Bước B:

40mg (0,06mmol) N-{6-(3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-2,2-dimetylpropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được hòa tan trong 2,5ml tetrahydrofuran, 185µl (0,18mmol) dung dịch 1M chứa tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 2 giờ. 5ml nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 26mg (48% so với lý thuyết) of N-{6-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit.

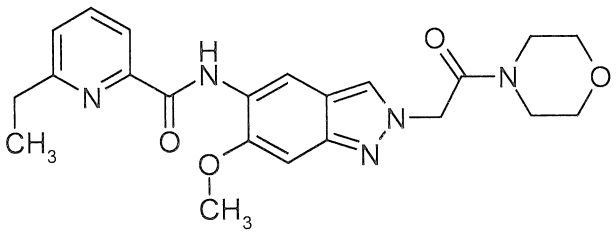
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,09 phút

MS (ESIpos): m/z = 536 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,06 (s, 6 H), 3,42 (d, Hz, 2 H), 3,45 - 3,51 (m, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 4 H), 3,63 - 3,68 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,63 - 4,69 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 8,17 - 8,25 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H).

Ví dụ 262

6-etyl-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit



50mg (0,11mmol) 6-bromo-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 15-2) được tạo huyền phù trong 750µl dioxan khô, 86µl (0,09mmol) dung dịch 1,1M chứa dietyl kẽm trong toluen và 4mg (0,01mmol) phức hợp 1,1'-bis(diphenylphospino)feroxen-paladi(II)

diclorua diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 24 giờ. Lượng 86µl (0,09mmol) khác của dung dịch 1,1M chứa dietyl kẽm trong toluen và 4mg (0,01mmol) phức hợp 1,1'-bis(diphenyl-phospino)feroxenpaladi(II) diclorua diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 24 giờ nữa. Lượng 86µl (0,09mmol) khác của dung dịch 1,1M chứa dietyl kẽm trong toluen và 4mg (0,01mmol) phức hợp 1,1'-bis(diphenylphospino)feroxenpaladi(II) diclorua diclometan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan trong 2,5ml dimetyl sulphoxit và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1. Phần sản phẩm được làm khô lạnh. Quá trình này tạo ra 5,8mg (11% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

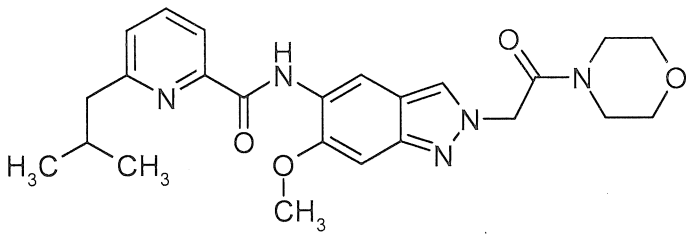
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,11 phút

MS (ESIpos): m/z = 424 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,37 (t, 3 H), 2,92 (q, 2 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,62 - 3,69 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 5,39 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,57 (dd, 2 H), 7,97 - 8,02 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H).

Ví dụ 263

6-Isobutyl-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit



50mg (0,11mmol) 6-bromo-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 15-2) được hòa tan trong 1,5ml tetrahydrofuran, 316µl (0,16mmol) dung dịch 0,5M chứa 2-metylpropylzinc bromua trong tetrahydrofuran và 3mg (0,01mmol) bis(tri-tert-butylphosphin)-paladi(0) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian

48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan trong 2,5ml dimetyl sulphoxit và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1. Phần sản phẩm được làm khô lạnh. Quá trình này tạo ra 2,8mg (6% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

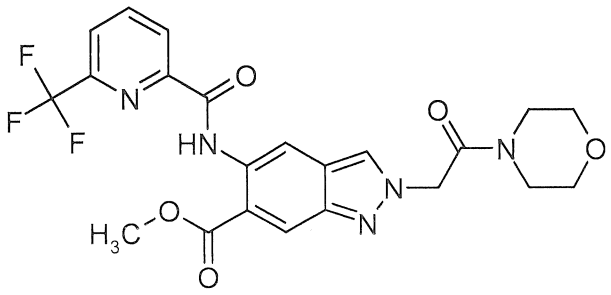
UPLC-MS (Phương pháp A1): $R_t$ = 1,27 phút

MS (ESIpos): m/z = 452 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,99 (d, 6 H) 2,15 - 2,29 (m, 1 H) 2,77 (d, 2 H) 3,47 (d, 2 H) 3,53 - 3,69 (m, 6 H) 3,99 (s, 3 H) 5,39 (s, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,94 - 8,03 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H).

Ví dụ 264

Metyl 2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}-amino)-2H-indazol-6-carboxylat



100mg (0,60mmol) metyl 5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat (hợp chất trung gian 14-9) được hòa tan trong 1ml tetrahydrofuran, 228mg (1,10mmol) 2-bromo-1-(morpholin-4-yl)etanon và 235µl (1,10mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng bộ lọc màng và dịch lọc được pha loãng bằng 1ml dimetyl sulphoxit và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Các phần sản phẩm được làm khô lạnh. Quá trình này tạo ra 15mg (11% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,10 phút

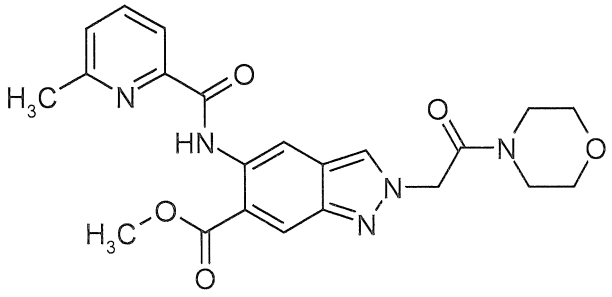
MS (ESIpos): m/z = 492 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ = 3,45 - 3,50 (m, 2 H), 3,54 - 3,64 (m, 4 H), 3,64 - 3,70 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 5,59 (s, 2 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,36 - 8,43 (m, 1 H),

8,44 - 8,49 (m, 3 H), 9,08 (s, 1 H), 12,52 (s, 1 H).

Ví dụ 265

Metyl 5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-6-carboxylat



50mg (0,16mmol) (Hợp chất trung gian 14-10) được hòa tan trong 2,5ml tetrahydrofuran, 134mg (0,64mmol) 2-bromo-1-(morpholin-4-yl)etanon và 138µl (0,64mmol) N,N-dixyclohexylmetylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong diclometan và được rửa ba lần bằng dung dịch axit clohydric 1M và ba lần bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được lọc qua bộ lọc kị nước và trong khi cô đặc, được hấp phụ lên Isolute® HM-N (Biotage). Isolute được đưa lên hộp (40g; Puriflash) cân bằng trước bằng hexan và phương pháp sắc ký được tiến hành thực hiện sử dụng hệ tinh chế nhanh Isolera® (Biotage) (pha động: hexan/etyl axetat; tốc độ dòng: 25ml/phút; gradient: 90:10->25:75). Các phần sản phẩm kết hợp được cô đặc và làm khô. Quá trình này tạo ra 20mg (28% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

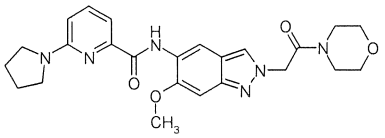
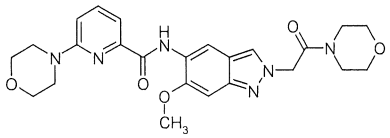
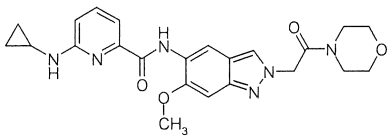
UPLC-MS (Phương pháp A2): $R_t$ = 1,05 phút

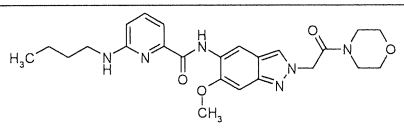
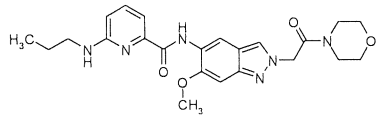
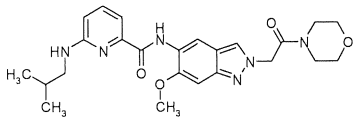
MS (ESIpos): m/z = 438 $(M+H)^+$

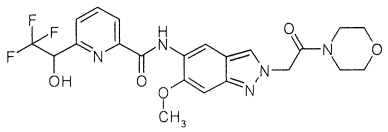
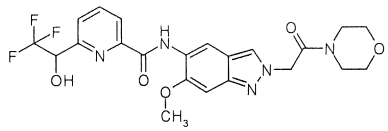
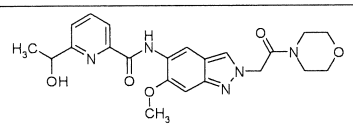
$^1$H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ = 2,65 (s, 3 H), 3,48 (d, 2 H), 3,59 (dd, 4 H), 3,67 (d, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,58 (s, 2 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,81 - 8,04 (m, 2 H), 8,38 - 8,47 (m, 2 H), 9,09 (s, 1 H), 12,57 (s, 1 H).

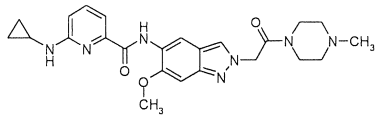
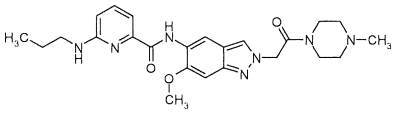
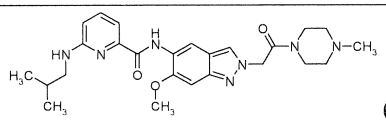
Bảng 19: Các ví dụ từ 266 đến 286

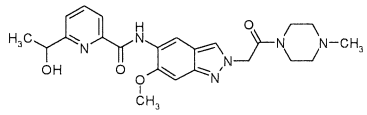
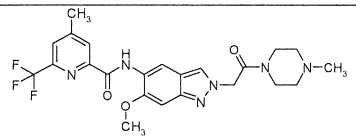
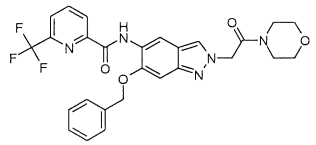
Hợp chất minh họa được điều chế bằng các phương thức thực nghiệm chung 1a đến 1e từ hợp chất trung gian thích hợp và axit carboxylic.

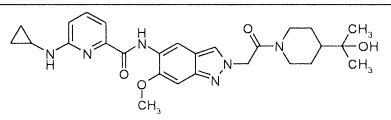
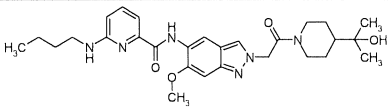
| Ví dụ Số | Cấu trúc/Tên | Điều chế từ | $^1$H-NMR / LC-MS |
|---|---|---|---|
| 266 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-16 và axit 6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-carboxylic (CAS 450368-20-4) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,98 - 2,06 (m, 4 H), 3,44 - 3,49 (m, 2 H), 3,51 (br. s., 4 H), 3,54 - 3,61 (m, 4 H), 3,61 - 3,68 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 10,93 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,16 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 465 (M+H)+ |
| 267 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-16 và axit 6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxylic (CAS 554405-17-3) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,53 - 3,68 (m, 10 H), 3,75 - 3,84 (m, 4 H), 3,97 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 8,17 - 8,21 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,96 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)+ |
| 268 |  <br>6-(xyclopropylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-16 và axit 6-(xyclopropylamino)pyridin-2-carboxylic (điều chế theo sơ đồ tổng hợp 8, có thể có được từ Ukrorgsyntez Ltd., Order Number BBV-33897980) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,40 - 0,58 (m, 2 H), 0,74 - 0,89 (m, 2 H), 2,60 - 2,79 (m, 1 H), 3,41 - 3,53 (m, 2 H), 3,53 - 3,69 (m, 6 H), 3,96 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 6,78 (d, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 0,95 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 451 (M+H)+ |

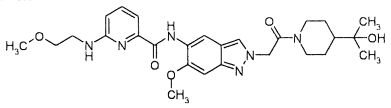
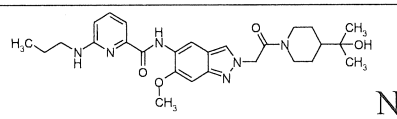
| | | | |
|---|---|---|---|
| 269 |  <br>6-(butylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-16 và axit 6-(butylamino) pyridin-2-carboxylic (CAS 1250403-97-4) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,95 (t, 3 H), 1,44 (dq, 2 H), 1,63 (quin, 2 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,62 - 3,70 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 7,02 (t, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,50 - 7,62 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,07 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)+ |
| 270 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(propylamino)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-16 và axit 6-(propylamino )pyridin-2-carboxylic (điều chế theo sơ đồ tổng hợp 8, có thể có được từ Ukrorgsyntez Ltd., Order Number BBV-33897968) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,00 (t, 3 H), 1,59 - 1,74 (m, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 2 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,50 - 7,66 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,05 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 453 $(M+H)^+$ |
| 271 |  <br>6-(isobutylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-16 và kali 6-(isobutylamin o)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 19-15) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,00 (d, 6 H) 1,84 - 2,02 (m, 1 H) 3,25 (t, 2 H) 3,47 (d, 2 H) 3,52 - 3,72 (m, 6 H) 3,99 (s, 3 H) 5,38 (s, 2 H) 6,75 (d, 1 H) 6,98 - 7,13 (m, 2 H) 7,26 (d, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,12 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 467 $(M+H)^+$ |

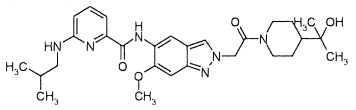
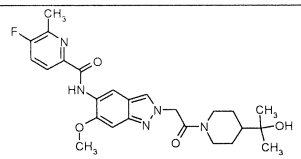
| | | | |
|---|---|---|---|
| 272 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit (Enantiomer 1)* | Hợp chất trung gian 6-16 và kali 6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 19-10) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,62 - 3,67 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 5,29 - 5,39 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,31 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 7,91 (t, J=4,5 Hz, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 3 H), 8,67 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 0,95 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 494 $(M+H)^+$ |
| 273 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit (Enantiomer 2)* | Hợp chất trung gian 6-16 và kali 6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 19-10) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,62 - 3,67 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 5,29 - 5,39 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,31 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 7,91 (t, J=4,5 Hz, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 3 H), 8,67 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 0,95 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 494 $(M+H)^+$ |
| 274 |  <br>6-(1-hydroxyetyl)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-16 và kali 6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 19-1) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,52 (d, 3 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,80 - 4,92 (m, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 5,59 (d, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 8,00 - 8,13 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,85 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 440 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 275 |  <br>6-(xyclopropylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-17 và axit 6-(xyclopropylamino)pyridin-2-carboxylic | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,44 - 0,56 (m, 2 H), 0,77 - 0,87 (m, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,25 - 2,31 (m, 2 H), 2,36 (br. s., 2 H), 2,63 - 2,74 (m, 1 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 3,96 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 6,78 (d, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,89 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 464 $(M+H)^+$ |
| 276 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(propylamino)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-17 và axit 6-(propylamino)pyridin-2-carboxylic | (300 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,00 (t, 3 H), 1,59 - 1,74 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,41 (br. s., 2 H) 3,21 - 3,43 (m, 2 H), 3,49 (br. s., 2 H), 3,58 (br. s., 2 H), 3,98 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 7,00 - 7,09 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,86 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 466 $(M+H)^+$ |
| 277 |  <br>6-(isobutylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-17 và kali 6-(isobutylamino)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 19-15) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,00 (d, 6 H) 1,94 (dt, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,25 - 2,33 (m, 2 H) 2,33 - 2,41 (m, 2 H) 3,25 (t, 2 H) 3,41 - 3,50 (m, 2 H) 3,50 - 3,59 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 5,36 (s, 2 H) 6,71 - 6,80 (m, 1 H) 7,00 - 7,11 (m, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,90 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 480 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 278 |  <br>6-(1-hydroxyetyl)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-17 và kali 6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 19-1) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,52 (d, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,26 - 2,32 (m, 2 H), 2,34 - 2,39 (m, 2 H), 3,41 - 3,50 (m, 2 H), 3,51 - 3,58 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 4,87 (dd, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 5,59 (d, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,98 - 8,12 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,69 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 453 $(M+H)^+$ |
| 279 |  <br>N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-4-metyl-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-17 và axit 4-metyl-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic (có thể có được từ Anichem Inc. USA) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H), 2,37 (br. s., 2 H), 2,58 (s, 3 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,54 (br. s., 2 H), 3,98 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,99 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 491 $(M+H)^+$ |
| 280 |  <br>N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-21 và 2-[5-amino-6-(benzyloxy)-2H-indazol-2-yl]-1-(morpholin-4-yl)etanon (hợp chất trung gian 6-20) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,43 - 3,53 (m, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 4 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,41 (d, 3 H), 7,58 (d, 2 H), 8,18 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,35 - 8,44 (m, 1 H), 8,44 - 8,52 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,26 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 540 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 281 |  <br>6-(xyclopropylamino)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-5 và axit 6-(xyclopropylamino)pyridin-2-carboxylic | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,47 - 0,55 (m, 2 H), 0,76 - 0,86 (m, 2 H), 1,00 - 1,11 (m, 7 H), 1,16 - 1,31 (m, 1 H), 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,64 - 2,77 (m, 1 H), 2,99 (t, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,03 (d, 1 H), 4,18 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,32 (d, 1 H), 5,38 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,10 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 507 $(M+H)^+$ |
| 282 |  <br>6-(butylamino)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-5 và axit 6-(butylamino) pyridin-2-carboxylic | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,95 (t, 3 H), 1,04 (s, 7 H), 1,18 - 1,31 (m, 1 H), 1,37 - 1,51 (m, 3 H), 1,55 - 1,68 (m, 2 H), 1,68 - 1,81 (m, 2 H), 2,87 - 3,05 (m, 1 H), 3,36 - 3,47 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,05 (br. s., 1 H), 4,18 (s, 1 H), 4,41 (d, 1 H), 5,38 (d, 1 H), 5,32 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 7,02 (t, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,12 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 523 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 283 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-[(2-metoxyetyl)amino]pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-5 và axit 6-[(2-metoxyetyl)amino]pyridin-2-carboxylic (điều chế theo sơ đồ tổng hợp 8, có thể có được từ Ukrorgsyntez Ltd., Order Number BBV-33897975) | (300 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,04 (s, 7 H), 1,17 - 1,31 (m, 1 H), 1,35 - 1,51 (m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,99 (t, 1 H), 3,60 (s, 4 H), 3,94 - 4,09 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 4,18 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,38 (d, 1 H), 5,32 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,14 (br. s., 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,52 - 7,64 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 0,90 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 525 $(M+H)^+$ |
| 284 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(propylamino)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-5 và axit 6-(propylamino)pyridin-2-carboxylic | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,04 (s, 6 H), 1,00 (t, 3 H), 1,12 (br. s., 1 H), 1,15 - 1,30 (m, 1 H), 1,34 - 1,51 (m, 1 H), 1,58 - 1,83 (m, 2 H), 1,67 (sxt, 2 H), 2,91 - 3,07 (m, 1 H), 3,35 - 3,42 (m, 2 H), 3,98 (s, 4 H), 4,05 (br. s., 1 H), 4,18 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,35 (d, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,09 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 509 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 285 |  <br>N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(isobutylamino)pyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-5 và axit 6-(isobutylamino)pyridin-2-carboxylic | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,99 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,03 - 1,08 (m, 7 H), 1,19 - 1,28 (m, 1 H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 1,94 (dt, 1 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,25 (t, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,03 (d, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 5,38 (d, 1 H), 5,32 (d, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,15 - 8,20 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,16 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 523 $(M+H)^+$ |
| 286 |  <br>5-flo-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit | Hợp chất trung gian 6-5 và axit 5-flo-6-metylpyridin-2-carboxylic | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,04 (s, 6 H), 1,07 - 1,15 (m, 1 H), 1,17 - 1,35 (m, 1 H), 1,36 - 1,52 (m, 1 H), 1,75 (t, 2 H), 2,59 (d, 3 H), 2,99 (t, 1 H), 3,96 - 4,08 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 4,19 (s, 1 H), 4,41 (d, 1 H), 5,33 (d, 1 H), 5,39 (d, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,90 (t, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H). |

* Phản ứng của hợp chất trung gian 6-16 và kali 6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxylat tạo ra N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit ở dạng hỗn hợp triệt quang. Hỗn hợp này được tách thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng sử dụng các điều kiện sau:

Hệ thống: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215

Cột: Chiralpak IC 5µm 250x30mm

Dung môi: etanol / metanol 50:50 (thể tích/thể tích)

Tốc độ dòng: 35ml/phút

Nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng

Dung dịch: 401mg / 8ml diclometan/MeOH

Bơm: 10 x 0,8ml

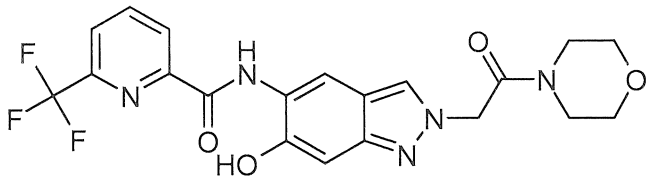
Cảm biến: UV 280nm

| Phần | Rt tính theo phút | Độ tinh khiết tính theo % | Lượng tính theo mg | Ấn định đỉnh điểm |
|---|---|---|---|---|
| tương ứng với ví dụ 273 | 8,0 – 8,7 | 98,8 | 70 | đỉnh 2 – 2,88 phút |
| tương ứng với ví dụ 272 | 10,1 – 11,1 | 99,1 | 59 | đỉnh 4 – 3,81 phút |

Xử lý: Các phần được cô đặc bằng cách cho bay hơi, được kết hợp với tBuOH, làm lạnh ở nhiệt độ -65°C và sau đó, được làm đông khô.

Ví dụ 287

N-{6-Hydroxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)-pyridin-2-carboxamit



2,43g (4,50mmol) N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (Beispiel 280) được tạo huyền phù trong 470ml tetrahydrofuran, và bình thót cổ được hút chân không và sau đó, được xối sạch bằng nitơ (phương thức này được lặp lại hai lần nữa). 958mg (0,9mmol, 10%) paladi trên cacbon và 95ml (370,6mmol) dung dịch amoni format nồng độ 25% được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Xelit và được cô đặc. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách hút, được rửa lặp đi lặp lại bằng nước và được làm khô trong tủ sấy ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 2,01g (90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 0,64 phút

MS (ESIpos): m/z = 450 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 3,52 - 3,61 (m, 4 H), 3,61 - 3,67 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 8,16 - 8,23 (m, 2 H), 8,40 (t, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 10,65 (s, 1 H).

Phương thức chung 3a

1,0 đương lượng của N-{6-hydroxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được khuấy cùng với 1,5 đương lượng halogenua thích hợp và 3,0 đương lượng của kali cacbonat trong N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ 100°C trong lò vi sóng trong thời gian 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất kết tủa tạo ra được lọc ra, được rửa bằng nước và dietyl ete và được làm khô.

Phương thức chung 3b

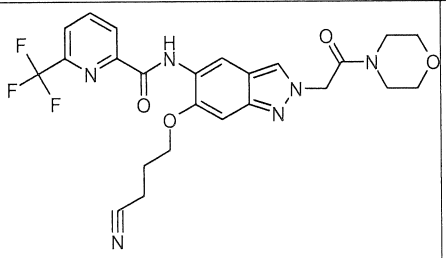
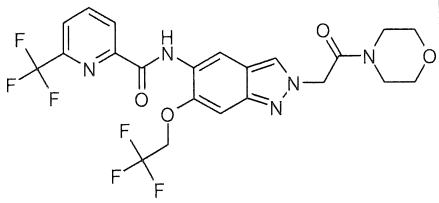
1,0 đương lượng của N-{6-hydroxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được khuấy cùng với 1,5 đương lượng halogenua thích hợp và 3,0 đương lượng của kali cacbonat trong N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ 100°C trong lò vi sóng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dimetyl sulphoxit được bổ sung và sản phẩm was được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P1.

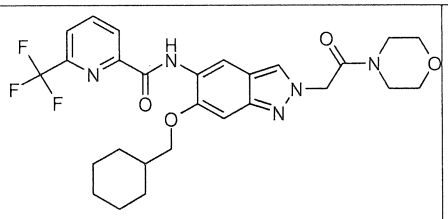
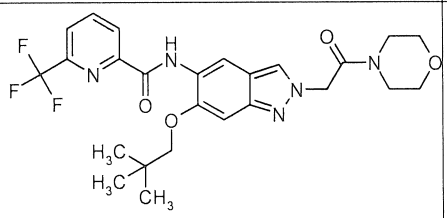
Phương thức chung 3c

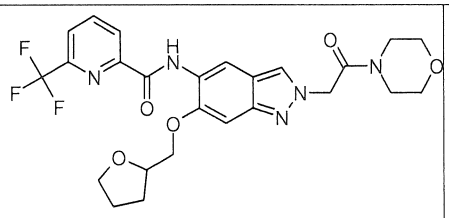
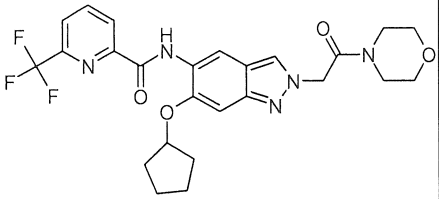
1,0 đương lượng của N-{6-hydroxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được khuấy cùng với 3,0 đương lượng halogenua thích hợp, 5,0 đương lượng của kali cacbonat và 0,1 đương lượng của kali iodua trong N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ 150°C trong lò vi sóng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dimetyl sulphoxit được bổ sung và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P5 (gradient: 0 - 15 phút 10 – 50% B).

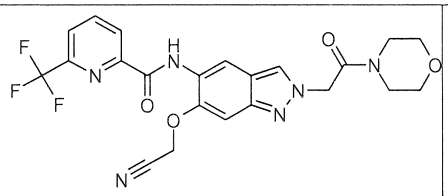
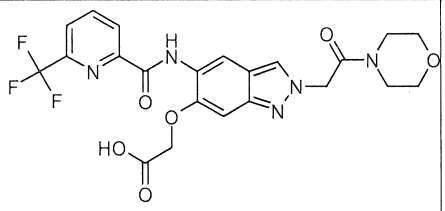
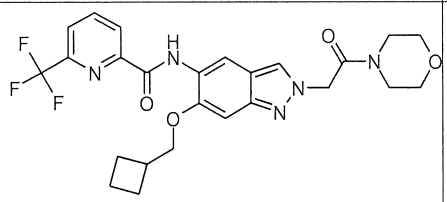
Bảng 20: Các ví dụ 304 đến 328

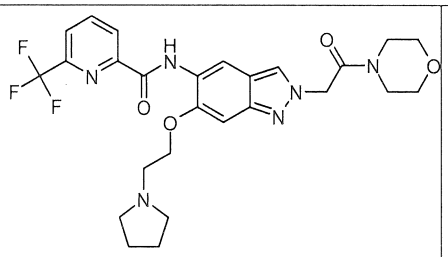
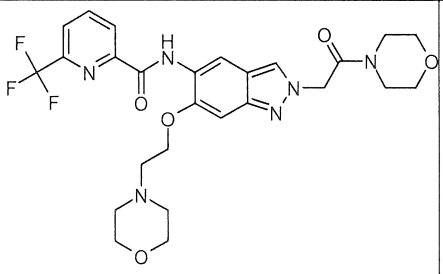
Các hợp chất minh họa được điều chế từ N-{6-hydroxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit và halogenua liệt kê trong bảng theo các phương thức chung 3a, 3b hoặc 3c.

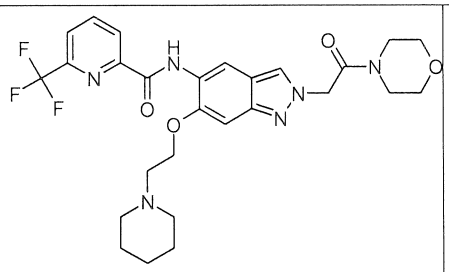
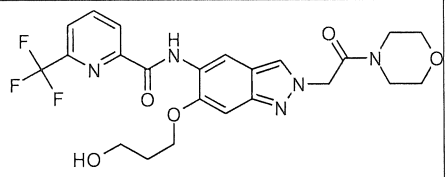
| Ví dụ Số | Cấu trúc/Tên | Điều chế bằng cách phản ứng với | * xem phần từ khóa chú giải | $^1$H-NMR / LC-MS |
|---|---|---|---|---|
| 288 |  <br>N-{6-(3-xyanopropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4-bromobutanenitril | 3a (87%) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,21 (vạch năm, 2 H), 2,77 (t, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 2 H), 3,53 - 3,62 (m, 4 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 4,25 (t, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,24 - 8,26 (m, 1 H), 8,37 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,50 (m, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,05 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 517 (M+H)+ |
| 289 |  <br>N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-(2,2,2-trifloetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1,1,1-triflo-2-iodoetan | 3b[b] (21%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,43 - 3,50 (m, 2 H), 3,53 - 3,63 (m, 5 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 5,01 (d, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,41 (t, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,16 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 532 (M+H)+ |

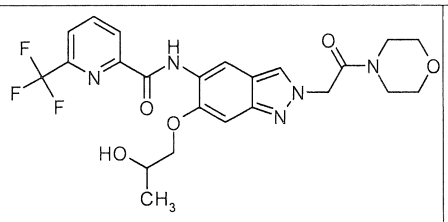
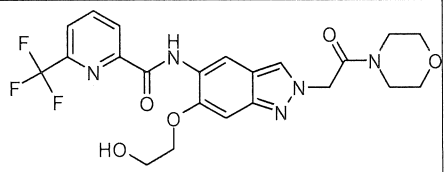
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 290 |  <br>N-{6-(xyclohexylmetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (bromometyl)xyclohexan | 3b (70%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,07 - 1,37 (m, 6 H), 1,64 - 1,81 (m, 2 H), 1,86 - 2,02 (m, 3 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,53 - 3,69 (m, 6 H), 3,97 (d, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 2 H), 8,40 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,40 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 546 (M+H)+ |
| 291 |  <br>N-{6-(2,2-dimetylpropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-iodi-2,2-dimetylpropan | 3b (22%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,03 - 1,21 (m, 9 H), 3,39 - 3,53 (m, 2 H), 3,53 - 3,73 (m, 6 H), 3,84 (s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 8,18 - 8,26 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,30 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 520 (M+H)+ |

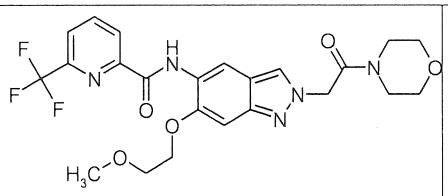
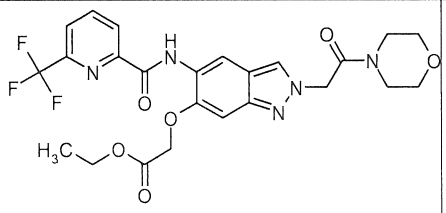
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 292 |  <br>N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 2-(bromometyl)tetrahydrofuran | 3b (41%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,70 - 2,00 (m, 3 H), 2,05 - 2,20 (m, 1 H), 3,47 (d, 2 H), 3,53 - 3,68 (m, 7 H), 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 3,77 - 3,89 (m, 1 H), 4,07 - 4,22 (m, 2 H), 4,22 - 4,34 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 8,17 - 8,29 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,07 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 534 (M+H)+ |
| 293 |  <br>N-{6-(xyclopentyloxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | iodoxyclopentan | 3b[c] (23%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,67 (dd, 2 H), 1,80 (dd, 2 H), 1,86 - 1,96 (m, 2 H), 1,97 - 2,10 (m, 2 H), 3,47 (d, 2 H), 3,54 - 3,62 (m, 4 H), 3,65 (d, 2 H), 5,07 (t, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 8,18 - 8,24 (m, 2 H), 8,40 (t, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 10,62 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,29 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 518 (M+H)+ |

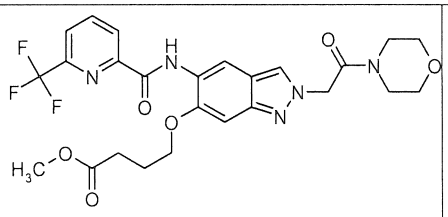
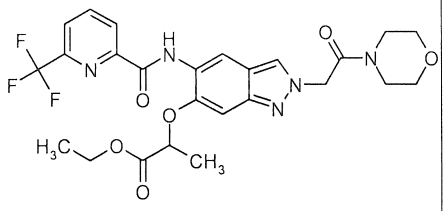
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 294 |  <br>N-{6-(xyanometoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | bromoaxetonitril | 3b[d] (10%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,47 (d, 2 H), 3,55 - 3,62 (m, 4 H), 3,65 (d, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 8,23 (dd, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,01 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 489 (M+H)+ |
| 295 |  <br>Axit ({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)axetic | axit bromoaxetic | 3c (9%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,47 (d, 2 H), 3,52 - 3,71 (m, 6 H), 4,90 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 8,16 - 8,29 (m, 2 H), 8,40 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H), 13,20 (br. s., 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 0,61 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)+ |
| 296 |  <br>N-{6-(xyclobutylmetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (bromometyl)xyclobutan | 3a (59%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,82 - 2,04 (m, 4 H), 2,09 - 2,24 (m, 2 H), 2,78 - 2,95 (m, 1 H), 3,47 (d, 2 H), 3,52 - 3,73 (m, 6 H), 4,15 (d, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 8,16 - 8,28 (m, 2 H), 8,40 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,32 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 518 (M+H)+ |

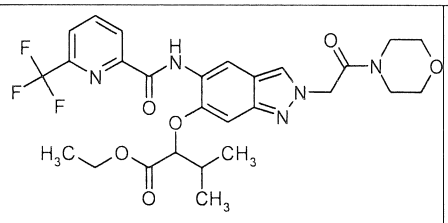
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 297 |  <br>N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-[2-(pyrolidin-1-yl)etoxy]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(2-cloetyl)pyrolidin hydrocloru a | 3a (54% ) | (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,65 (dt, 4 H), 2,57 (br. s., 4 H), 2,97 (t, 2 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,54 - 3,61 (m, 4 H), 3,61 - 3,68 (m, 2 H), 4,28 (t, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,77 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 547 (M+H)+ |
| 298 |  <br>N-{6-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 4-(2-cloetyl)morpholin hydrocloru a | 3a (64% ) | (400 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 2 H), 3,51 - 3,62 (m, 8 H), 3,62 - 3,69 (m, 2 H), 4,31 (t, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 8,18 - 8,26 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,57 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,75 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 563 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 299 |  <br>N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-(2-cloetyl)piperidin hydrocloru a | 3a (72% ) | (300 MHz, DMSO-d6, các tín hiệu lựa chọn): δ = 1,29 - 1,40 (m, 2 H), 1,40 - 1,53 (m, 4 H), 2,73 (s, 1 H), 2,84 (t, 2 H), 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 4,27 (t, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,83 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 561 (M+H)+ |
| 300 |  <br>N-{6-(3-hydroxypropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | (3-bromopropoxy)(tert-butyl)dimetylsilan | 3a (72% ) [f] (49% ) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,93 - 2,08 (m, 2 H), 3,43 - 3,52 (m, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 8 H), 4,24 (t, 2 H), 4,59 (t, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 8,17 - 8,25 (m, 2 H), 8,36 - 8,44 (m, 1 H), 8,45 - 8,50 (m, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 10,64 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 0,97 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 301 |  <br>N-{6-(2-hydroxypropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | [(1-bromopropan-2-yl)oxy](tert-butyl)dimetylsilan | 3a (66%) [f] (46%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,32 (d, 3 H), 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,51 - 3,61 (m, 4 H), 3,61 - 3,69 (m, 2 H), 3,86 - 3,95 (m, 1 H), 4,05 - 4,16 (m, 2 H), 4,96 (d, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 2 H), 8,35 - 8,44 (m, 1 H), 8,44 - 8,52 (m, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H).<br>UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 0,98 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)+ |
| 302 |  <br>N-{6-(2-hydroxyetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | tert-Butyl(2-iodoetoxy)dimetylsilan | 3a (52%) [f] (77%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,89 (q, 2 H), 4,20 (t, 2 H), 4,89 (t, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,35 - 8,44 (m, 1 H), 8,44 - 8,49 (m, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 10,66 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 0,84 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 494 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 303 |  <br>N-{6-(2-metoxyetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1-bromo-2-metoxyetan | 3b[h] (27%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,36 (s, 3 H), 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,54 - 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,69 (m, 2 H), 3,82 (dd, 2 H), 4,30 (dd, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 8,20 - 8,25 (m, 2 H), 8,37 - 8,44 (m, 1 H), 8,45 - 8,50 (m, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,01 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)+ |
| 304 |  <br>etyl ({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)axetat | etyl bromoaxetat | 3b[h] (59%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,21 (t, 3 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,52 - 3,62 (m, 4 H), 3,63 - 3,68 (m, 2 H), 4,20 (q, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,36 - 8,45 (m, 1 H), 8,46 - 8,51 (m, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,05 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 536 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 305 |  <br>metyl 4-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)butanoat | metyl 4-bromobutanoat | 3b[h] (46%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,07 - 2,23 (m, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 3,40 - 3,51 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,53 - 3,63 (m, 4 H), 3,65 (br. s., 2 H), 4,19 (t, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,34 - 8,52 (m, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,05 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 550 (M+H)+ |
| 306 |  <br>etyl 2-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)propanoat | etyl 2-bromopropanoat | 3b[h] (46%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,13 (t, 3 H), 1,68 (d, 3 H), 3,43 - 3,52 (m, 2 H), 3,53 - 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,69 (m, 2 H), 4,13 (q, 2 H), 5,28 (q, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,38 - 8,44 (m, 1 H), 8,46 - 8,51 (m, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,12 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 550 (M+H)+ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 307 |  <br>etyl 3-metyl-2-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)butanoat | etyl 2-bromopropanoat | 3b[h] (51%) | (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,09 - 1,18 (m, 9 H), 2,38 (d, 1 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 3,53 - 3,62 (m, 4 H), 3,62 - 3,67 (m, 2 H), 4,16 (q, 2 H), 4,99 (d, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,42 (t, 1 H), 8,50 - 8,54 (m, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 10,53 - 10,56 (m, 1 H).<br>LC-MS (Phương pháp A3): Rt = 1,24 phút<br>MS (ESIpos): m/z = 578 (M+H)+ |

* Điều chế theo phương thức đã thông báo, hiệu suất tính theo % được chỉ rõ trong ngoặc đơn

[a]: Sau thời gian 60 phút, 1 đương lượng halogenua khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 60 phút nữa.

[b]: Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế.

[c]: Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P5 (gradient: 0 - 15 phút 30 – 70% B).

[d]: Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước, phần kết tủa được lọc ra bằng cách hút và được rửa bằng dietyl ete. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P5 (gradient: 0 - 15 phút 15 – 55% B).

[e]: Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế theo phương pháp P5 (gradient: 0 - 15 phút 15 – 55% B).

[f] Phương thức sau được sử dụng để loại bỏ bảo vệ của hợp chất trung gian alkyl hóa (hiệu suất lần hai tính theo % chỉ rõ trong bảng dùng để chỉ sự loại bỏ bảo vệ). 1 đương lượng của hợp chất trung gian bảo vệ tại silyl được hòa tan trong tetrahydrofuran, 3 đương lượng của dung dịch 1M chứa tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chất kết tủa tạo ra được lọc ra bằng cách

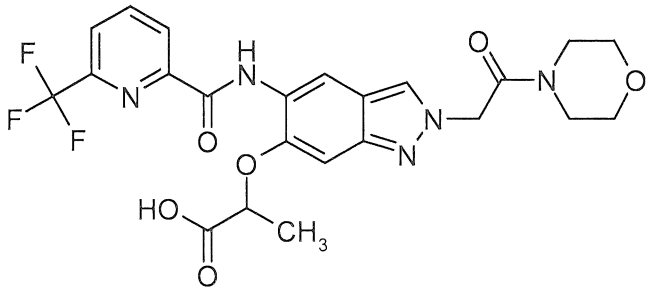
hút, được rửa bằng nước và được làm khô trong tủ sấy ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện áp suất giảm.

[g]: 0,1 đương lượng khác của kali iodua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng.

[h]: Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột: XBridge C18 5µm 100x30mm).

Ví dụ 308

Axit 2-({2-[2-(Morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)propanoic



Tương tự như hợp chất trung gian 4-1, 50mg (0,09mmol) etyl 2-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)propanoat (Ví dụ 306) được hòa tan trong 0,5ml tetrahydrofuran, dung dịch chứa 11mg (0,45mmol) lithi hydroxit monohydrat trong 164µl nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dimetyl sulphoxit được bổ sung và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột: XBridge C18 5µm 100x30mm). Quá trình này tạo ra 7mg (15% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 0,67 phút

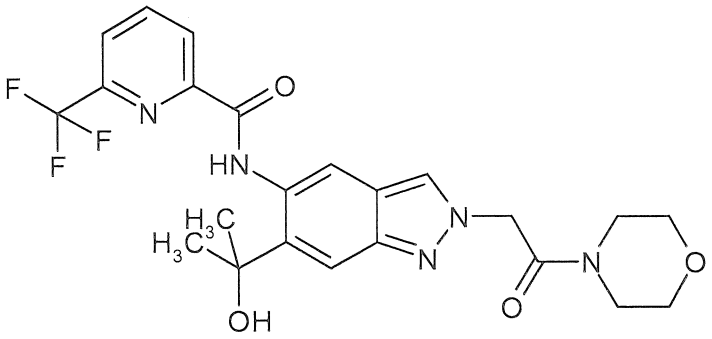
MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1,64 (d, 3 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,58 (br. s., 4 H), 3,64 (d, 2 H), 4,99 (d, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 8,15 - 8,25 (m, 2 H), 8,35 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

Ví dụ 309

N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-

6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



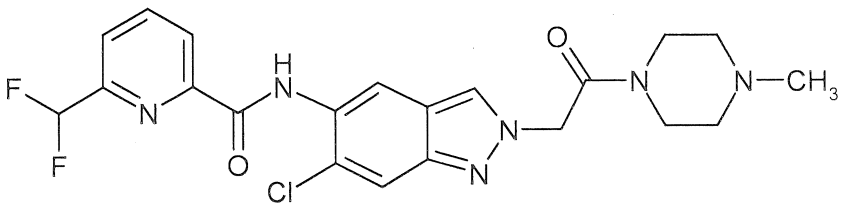
536mg (4 đương lượng) 2-bromo-1-(morpholin-4-yl)etanon được bổ sung vào hỗn hợp của 250mg (0,69mmol) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 14-11) và 0,59ml N,N-dixyclohexylmetylamin trong 1,5ml THF, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Nước được bổ sung vào đó, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được lọc qua bộ lọc kị nước và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan / metanol). Quá trình này tạo ra 46mg (14% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1,62 (s, 6H), 3,46 (d, 3H), 3,42 - 3,69 (m), 5,45 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 0,99 phút (UV-TIC), khối lượng được phát hiện 491,00.

Ví dụ 310

N-{6-clo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(diflometyl)-pyridin-2-carboxamit



98mg (0,32mmol) 2-(5-amino-6-clo-2H-indazol-2-yl)-1-(4-metylpiperazin-1-

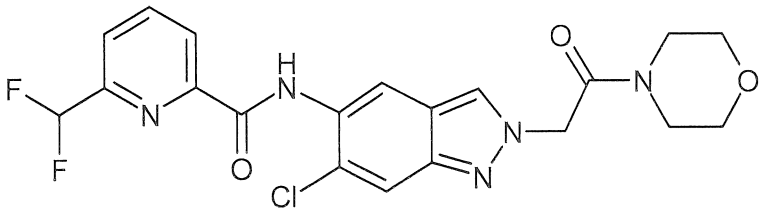
yl)etanon (hợp chất trung gian 6-21) và 82mg axit 6-(diflometyl)pyridin-2-carboxylic đầu tiên được nạp vào trong 3,0ml THF, 49mg 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 121mg 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua và 0,13ml trietylamin được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chất rắn kết tủa được lọc ra, được rửa hai lần bằng nước và ba lần bằng dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 129mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 2,21 (s, 3H), 2,25 – 2,42 (m, 4H), 3,42 - 3,59 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,29 - 8,44 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

UPLC-MS (Phương pháp A2): Rt = 1,06 phút (UV-TIC), khối lượng được phát hiện 462,00.

Ví dụ 311

N-{6-clo-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(diflometyl)pyridin-2-carboxamit




Tương tự như việc điều chế trong ví dụ 310, 137mg 2-(5-amino-6-clo-2H-indazol-2-yl)-1-(morpholin-4-yl)etanon (hợp chất trung gian 6-22) được phản ứng với 70mg axit 6-(diflometyl)pyridin-2-carboxylic ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 68 giờ. Nước được bổ sung vào đó và chất rắn được lọc ra bằng cách hút, được rửa bằng axeton, nước và dietyl ete và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này tạo ra 91mg hợp chất nêu ở phần đề mục.

UPLC-MS (Phương pháp A1): Rt = 1,06 phút (UV-TIC), khối lượng được phát hiện 449,00.

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 3,42 - 3,68 (m, 8H), 5,50 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).

Đánh giá về hiệu quả sinh lý học

Hoạt tính in-vitro của hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh trong các thử nghiệm phân tích sau:

Thử nghiệm phân tích Irak4 kinaza

Hoạt tính ức chế Irak4 của hợp chất theo sáng chế của đơn sáng chế này được xác định bằng thử nghiệm phân tích Irak4 TR-FRET (TR-FRET = Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) được mô tả trong các đoạn dưới đây.

Protein dung hợp tái tổ hợp tử GST tận cùng N (glutathione S-transferase) và Irak4 người, được biểu hiện trong các tế bào côn trùng gây nhiễm bằng baculovirut (Hi5, BTI-TN-5B1-4, dòng tế bào mua từ Invitrogen, catalogue No. B855-02) và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký ái lực, được sử dụng làm enzym. Nền sử dụng cho phản ứng kinaza là peptit biotin-Ahx-KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG biotinyl hóa (tận cùng C ở dạng amit) có thể được mua, ví dụ, từ Biosyntan GmbH (Berlin-Buch).

Để thử nghiệm, 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20µM đến 0,073nM được điều chế từ dung dịch 2mM chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Để thử nghiệm, 50nl dung dịch tương ứng được hút bằng pipet vào trong đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ thể tích nhỏ màu đen (Greiner Bio-on, Frickenhausen, Germany), 2µl dung dịch chứa Irak4 trong dung dịch đệm thử nghiệm [50mM HEPES pH 7,5, 5mM MgCl2, 1,0mM dithiothreitol, 30µM natri orthovanadat hoạt hóa, 0,1% (khối lượng/thể tích) của gama-globulin bò (BGG) 0,04% (thể tích/thể tích) nonidet-P40 (Sigma)] được bổ sung vào đó và hỗn hợp được ủ trong thời gian 15 phút để cho phép liên kết sơ bộ giữa các hợp chất với enzym trước khi phản ứng kinaza. Sau đó, phản ứng kinaza được khởi đầu bằng việc bổ sung 3µl dung dịch chứa adenosin triphosphat (ATP, 1,67mM = nồng độ cuối trong 5µl thể tích thử nghiệm: 1µM) và nền peptit (0,83µM = nồng độ cuối trong 5µl thể tích thử nghiệm: 0,5µM) trong dung dịch đệm thử nghiệm, và hỗn hợp tạo ra được ủ ở nhiệt độ 22°C trong thời gian phản ứng 45 phút. Nồng độ của Irak4 được hiệu chỉnh theo hoạt tính tương ứng của enzym và được thiết đặt theo cách sao cho thử nghiệm được tiến hành thực hiện trong phạm vi tuyến tính. Các nồng độ điển hình theo thứ tự khoảng 0,2nM. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 5µl dung dịch chứa các chất phản ứng phát hiện TR-FRET [0,1µM streptavidin-XL665

(Cisbio Bioassays; France, catalogue No. 610SAXLG) và 1,5nM kháng thể kháng phosphoserin [Merck Millipore, "STK Antibody", catalogue No. 35-002] và 0,6nM kháng thể kháng IgG của chuột đánh dấu bằng LANCE EU-W1024 (Perkin-Elmer, mã số sản phẩm AD0077, theo cách khác có thể sử dụng kháng thể kháng IgG của chuột đánh dấu bằng terbium cryptate từ Cisbio Bioassays) trong dung dịch nước EDTA (100mM EDTA, 0,4% [khối lượng/thể tích] albumin huyết thanh bò [BSA] trong 25mM HEPES pH 7,5).

Hỗn hợp tạo ra được ủ ở nhiệt độ 22°C trong thời gian 1 giờ để cho phép hình thành phức nền biotinyl hóa phosphoryl hóa và các chất phản ứng phát hiện. Sau đó, lượng nền phosphoryl hóa được đánh giá bằng cách xác định sự truyền năng lượng cộng hưởng từ kháng thể kháng IgG của chuột đánh dấu bằng europi chelat sang streptavidin-XL665. Về điểm này, sự phát huỳnh quang tại bước sóng 620nm và 665nm được xác định sau khi kích thích tại bước sóng 350nm trong dụng cụ xác định TR-FRET, ví dụ dụng cụ Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer). Hệ số phát tại bước sóng 665nm và 622nm được lấy làm số đo của lượng nền phosphoryl hóa. Dữ liệu được chuẩn hóa (phản ứng enzym không có hợp chất thử nghiệm = ức chế 0%; tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = ức chế 100%). Một cách điển hình, các hợp chất thử nghiệm được phân tích trên cùng một đĩa vi chuẩn độ tại 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20µM đến 0,073nM (20µM, 5,7µM, 1,6µM, 0,47µM, 0,13µM, 38nM, 11nM, 3,1nM, 0,89nM, 0,25nM và 0,073nM). Dung dịch pha loãng hàng loạt được điều chế trước khi thử nghiệm (từ 2mM đến 7,3nM trong DMSO 100%) bằng cách pha loãng hàng loạt. Các giá trị IC50 được tính toán nhờ sử dụng phương trình 4 thông số.

Bảng 21: Giá trị $IC_{50}$ của các hợp chất minh họa trong thử nghiệm phân tích IRAK4 kinaza

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 1 | 111 |
| 2 | 253 |
| 3 | 4012 |
| 4 | 237 |
| 5 | 662 |
| 6 | 26 |
| 7 | 29 |
| 8 | 32 |
| 9 | 90 |
| 10 | 40 |
| 11 | 7 |
| 12 | 38 |
| 13 | 62 |
| 14 | 1913 |
| 15 | 172 |
| 16 | 134 |
| 17 | 83 |
| 18 | 2611 |
| 19 | 33 |
| 20 | 126 |
| 21 | 536 |
| 22 | 158 |
| 23 | 628 |
| 24 | 521 |
| 25 | 532 |
| 26 | 1615 |
| 27 | 177 |
| 28 | 83 |
| 29 | 273 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 30 | 961 |
| 31 | 1271 |
| 32 | 501 |
| 33 | 25 |
| 34 | 11 |
| 35 | 56 |
| 36 | 18 |
| 37 | 88 |
| 38 | 104 |
| 39 | 237 |
| 40 | 827 |
| 41 | 107 |
| 42 | 151 |
| 43 | 67 |
| 44 | 190 |
| 45 | 160 |
| 46 | 3 |
| 47 | 2 |
| 48 | 4 |
| 49 | 10 |
| 50 | 19 |
| 51 | 30 |
| 52 | 17 |
| 53 | 20 |
| 54 | 51 |
| 55 | 72 |
| 56 | 77 |
| 57 | 28 |
| 58 | 63 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 59 | 75 |
| 60 | 207 |
| 61 | 649 |
| 62 | 165 |
| 63 | 62 |
| 64 | 33 |
| 65 | 12 |
| 66 | 2 |
| 67 | 4 |
| 68 | 5 |
| 69 | 6 |
| 70 | 21 |
| 71 | 14 |
| 72 | 1043 |
| 73 | 731 |
| 74 | 175 |
| 75 | 56 |
| 76 | 630 |
| 77 | 189 |
| 78 | 6919 |
| 79 | 78 |
| 80 | 206 |
| 81 | 652 |
| 82 | 38 |
| 83 | 929 |
| 84 | 616 |
| 85 | 732 |
| 86 | 95 |
| 87 | 196 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 88 | 566 |
| 89 | 274 |
| 90 | 45 |
| 91 | 312 |
| 92 | 667 |
| 93 | 498 |
| 95 | 638 |
| 96 | 425 |
| 97 | 224 |
| 98 | 281 |
| 99 | 170 |
| 100 | 772 |
| 101 | 638 |
| 102 | 242 |
| 103 | 37 |
| 104 | 830 |
| 105 | 475 |
| 106 | 979 |
| 107 | 190 |
| 108 | 101 |
| 109 | 16 |
| 110 | 93 |
| 111 | 27 |
| 112 | 92 |
| 113 | 20 |
| 114 | 537 |
| 115 | 817 |
| 116 | 270 |
| 117 | 47 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 118 | 528 |
| 119 | 31 |
| 120 | 814 |
| 121 | 127 |
| 122 | 189 |
| 123 | 850 |
| 124 | 547 |
| 125 | 442 |
| 126 | 821 |
| 127 | 348 |
| 128 | 568 |
| 129 | 434 |
| 130 | 661 |
| 131 | 810 |
| 132 | 381 |
| 133 | 224 |
| 134 | 623 |
| 135 | 882 |
| 136 | 344 |
| 137 | 779 |
| 138 | 549 |
| 139 | 540 |
| 140 | 539 |
| 141 | 600 |
| 142 | 695 |
| 143 | 338 |
| 144 | 616 |
| 145 | 891 |
| 146 | 889 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 147 | 868 |
| 148 | 930 |
| 149 | 722 |
| 150 | 905 |
| 151 | 736 |
| 152 | 756 |
| 153 | 227 |
| 154 | 321 |
| 155 | 746 |
| 156 | 707 |
| 157 | 690 |
| 158 | 799 |
| 159 | 612 |
| 160 | 463 |
| 161 | 348 |
| 162 | 358 |
| 163 | 388 |
| 164 | 776 |
| 165 | 969 |
| 166 | 507 |
| 167 | 292 |
| 168 | 268 |
| 169 | 511 |
| 170 | 625 |
| 171 | 421 |
| 172 | 455 |
| 173 | 606 |
| 174 | 422 |
| 175 | 578 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 176 | 965 |
| 177 | 599 |
| 178 | 245 |
| 179 | 157 |
| 180 | 275 |
| 181 | 662 |
| 182 | 352 |
| 183 | 317 |
| 184 | 313 |
| 185 | 546 |
| 186 | 748 |
| 187 | 383 |
| 188 | 412 |
| 189 | 994 |
| 190 | 652 |
| 191 | 917 |
| 192 | 460 |
| 193 | 463 |
| 194 | 413 |
| 195 | 612 |
| 196 | 434 |
| 197 | 528 |
| 198 | 361 |
| 199 | 284 |
| 200 | 531 |
| 201 | 99 |
| 202 | 142 |
| 203 | 27 |
| 204 | 91 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 205 | 53 |
| 206 | 60 |
| 207 | 12 |
| 208 | 37 |
| 209 | 29 |
| 210 | 32 |
| 211 | 53 |
| 212 | 366 |
| 213 | 980 |
| 214 | 787 |
| 215 | 959 |
| 216 | 421 |
| 217 | 5 |
| 218 | 8 |
| 219 | 4 |
| 220 | 13 |
| 221 | 4 |
| 222 | 4 |
| 223 | 471 |
| 224 | 338 |
| 225 | 312 |
| 226 | 603 |
| 227 | 709 |
| 228 | 28 |
| 229 | 60 |
| 230 | 638 |
| 231 | 888 |
| 232 | 49 |
| 233 | 553 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 234 | 171 |
| 235 | 45 |
| 236 | 12 |
| 237 | 233 |
| 238 | 7 |
| 239 | 533 |
| 240 | 117 |
| 241 | 33 |
| 242 | 108 |
| 243 | 127 |
| 244 | 49 |
| 245 | 506 |
| 246 | 1672 |
| 247 | 742 |
| 248 | 20 |
| 249 | 135 |
| 250 | 278 |
| 251 | 222 |
| 252 | 285 |
| 253 | 24 |
| 254 | 18 |
| 255 | 8 |
| 256 | 52 |
| 257 | 51 |
| 258 | 195 |
| 259 | 55 |
| 260 | 32 |
| 261 | 16 |
| 262 | 113 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 263 | 314 |
| 264 | 10 |
| 265 | 44 |
| 266 | 355 |
| 267 | 29 |
| 268 | 74 |
| 269 | 97 |
| 270 | 49 |
| 271 | 35 |
| 272 | 9 |
| 273 | 158 |
| 274 | 29 |
| 275 | 87 |
| 276 | 29 |
| 277 | 20 |
| 278 | 42 |
| 279 | 7143 |
| 280 | 103 |
| 281 | 105 |
| 282 | 120 |
| 283 | 32 |
| 284 | 63 |
| 285 | 28 |
| 286 | 100 |
| 287 | 25 |
| 288 | 15 |
| 289 | 9 |
| 290 | 39 |
| 291 | 18 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 292 | 15 |
| 293 | 6 |
| 294 | 20 |
| 295 | 3370 |
| 296 | 8 |
| 297 | 381 |
| 298 | 53 |
| 299 | 722 |
| 300 | 4 |
| 301 | 15 |
| 302 | 16 |
| 303 | 48 |
| 304 | 20 |
| 305 | 41 |
| 306 | 197 |
| 307 | 1384 |
| 308 | 1753 |
| 309 | 25 |
| 310 | 28 |
| 311 | 31 |

Sự tiết TNF-α trong các tế bào THP-1

Sử dụng xét nghiệm này, có thể xét nghiệm các chất về khả năng ức chế của chúng đối với sự tiết TNF-α (yếu tố hoại tử khối u alpha) trong các tế bào THP-1 (dòng tế bào ung thư bạch cầu cấp loại tế bào đơn nhân to ở người). TNF-α là một xytokin có liên quan đến các quá trình viêm. Trong xét nghiệm này, sự tiết TNF-α được khởi phát bằng cách ủ với lipopolysacarit vi khuẩn (LPS).

Các tế bào THP-1 được giữ trong môi trường nuôi cấy tế bào huyền phù liên tục [môi trường RPMI 1460 với L-Glutamax (Gibco, Cat No. 61870-044) được bổ sung bằng huyết thanh bào thai bê (FCS) 10% (Invitrogen, Cat No. 10082-147), 1% penicillin/streptomycin (Gibco BRL, Cat No. 15140-114)] và nồng độ tế bào không được cao hơn $1x10^6$ tế bào/ml.

Thử nghiệm được thực hiện trong môi trường nuôi cấy tế bào (mối trường RPMI 1460 với L-Glutamax được bổ sung bằng FCS 10%).

Trong mỗi trường hợp, 2-2,5µl huyền phù tế bào (tương ứng với 4000 tế bào) cho mỗi một lỗ được phân phối vào trong một đĩa thử nghiệm 384 lỗ (Greiner, Cat No. 784076), trong đó mỗi mộ trường hợp, từ 40 đến 50nl chất đã được hòa tan trong DMSO 100%. Ở đây, trong mỗi trường hợp, 10 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20µM đến 0,073nM được sử dụng đối với mỗi một chất. Tế bào được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Sau đó, 2-2,5µl của 0,1µg/ml LPS (Sigma, Escherichia coli 055:B5, Cat. No. L5418) đã hòa tan trong môi trường nuôi cấy tế bào (nồng độ cuối 0,05µg/ml) được phân phối vào trong mỗi một lỗ. Để làm đối chứng trung tính, tế bào được xử lý bằng 0,05µg/ml LPS và 1% DMSO và để làm đối chứng ức chế, chỉ một lần bằng 1% DMSO.

Các đĩa được ly tâm với tốc độ 80g trong thời gian 30 giây và được ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% $CO_2$ và 95% độ ẩm môi trường trong thời gian 17 giờ. Lượng TNF-α được xác định sử dụng bộ kit phát hiện TNF-alpha HTRF (Cisbio, Cat No. 62TNFPEB/C). Về mặt này, trong mỗi trường hợp, 2µl dung dịch phát hiện bao gồm thể tiếp hợp kháng TNF-α-XL665 và thể tiếp hợp kháng TNF-α-cryptate, được hòa tan theo hướng dẫn của nhà sản xuất trong dung dịch đệm hoàn nguyên, được bổ sung cho thử nghiệm huỳnh quang phân giải thời gian đồng nhất HTRF (Homogeneous

Time-Resolved Fluorescence). Sau khi bổ sung, hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ hoặc ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Sau đó, các tín hiệu được đọc tại 620/665nm sử dụng dụng cụ xác định cho phép thực hiện HTRF như dụng cụ BMG PheraStar.

Hoạt tính của các chất được biểu diễn ở dạng tỷ lệ giữa đối chứng trung tính và đối chứng ức chế tính theo %. Các giá trị $IC_{50}$ được tính toán sử dụng phương trình 4 thông số.

Bảng 22: Giá trị $IC_{50}$ của các hợp chất minh họa về sự tiết TNF-α trong các tế bào THP-1

Bảng 22:

| Ví dụ | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 1 | 0,63 |
| 2 | 1,97 |
| 3 | ≥20,0* |
| 4 | 4,72 |
| 5 | 11,53 |
| 6 | 0,34 |
| 7 | 0,46 |
| 8 | 0,6 |
| 9 | 0,56 |
| 10 | 1,3 |
| 11 | 1,27 |
| 12 | 2,0 |
| 13 | 0,76 |
| 14 | 18,24 |
| 15 | 19,47 |
| 16 | 10,4 |
| 17 | 1,55 |
| 18 | 2,9 |
| 19 | 4,36 |
| 20 | ≥20,0* |
| 21 | 4,71 |
| 22 | 1,12 |
| 23 | 5,56 |
| 24 | 6,53 |
| 25 | 12,14 |
| 26 | 13,9 |
| 27 | 7,31 |
| 28 | 18,43 |
| 29 | 18,56 |
| 30 | 19,19 |
| 31 | ≥20,0* |
| 32 | 13,52 |
| 33 | 1,02 |
| 34 | 0,31 |
| 35 | 0,47 |
| 36 | 0,19 |
| 37 | 0,74 |
| 38 | 1,87 |
| 39 | 8,47 |
| 40 | 6,33 |
| 41 | 1,13 |
| 42 | 2,09 |
| 43 | 0,52 |
| 44 | 1,1 |
| 45 | 0,84 |
| 46 | 0,83 |
| 47 | 0,39 |
| 48 | 0,59 |
| 49 | ≥20,0* |
| 50 | 0,86 |
| 51 | 0,45 |
| 52 | 2,12 |
| 53 | ≥20,0* |
| 54 | 0,48 |
| 55 | 0,49 |
| 56 | 0,82 |
| 57 | 3,53 |
| 58 | 2,72 |
| 59 | 1,22 |
| 60 | 19,2 |
| 61 | ≥20,0* |
| 62 | ≥20,0* |
| 63 | 4,98 |
| 64 | 0,63 |
| 65 | 0,7 |
| 66 | 0,41 |
| 67 | 0,56 |
| 68 | 0,42 |
| 69 | 3,16 |
| 70 | 0,4 |
| 71 | 0,46 |
| 72 | ≥20,0* |
| 73 | 15,85 |
| 74 | 2,7 |
| 75 | 0,79 |
| 76 | 10,2 |
| 77 | 18,88 |
| 78 | 2,92 |
| 79 | 2,4 |
| 80 | 17,61 |
| 81 | 4,66 |
| 82 | 0,82 |
| 83 | ≥20,0* |
| 84 | 5,46 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 85 | ≥20,0* |
| 86 | 3,7 |
| 87 | 3,37 |
| 88 | 3,88 |
| 89 | 5,18 |
| 90 | 0,42 |
| 91 | 4,76 |
| 92 | 11,76 |
| 93 | 16,02 |
| 95 | 12,89 |
| 96 | 5,49 |
| 97 | 14,03 |
| 98 | ≥20,0* |
| 99 | 1,46 |
| 100 | 5,46 |
| 101 | 8,09 |
| 102 | 0,82 |
| 103 | 0,69 |
| 104 | 10,65 |
| 105 | - |
| 106 | 11,25 |
| 107 | ≥20,0* |
| 108 | 5,69 |
| 109 | 2,17 |
| 110 | 0,52 |
| 111 | 0,42 |
| 112 | 5,35 |
| 113 | 0,66 |
| 114 | ≥20,0* |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 115 | ≥20,0* |
| 116 | 13,05 |
| 117 | 6,51 |
| 118 | 6,95 |
| 119 | 4,61 |
| 120 | 18,3 |
| 121 | 17,28 |
| 122 | 2,9 |
| 123 | 11,89 |
| 124 | 7,26 |
| 125 | 10,55 |
| 126 | 13,82 |
| 127 | 9,78 |
| 128 | 11,57 |
| 129 | 1,41 |
| 130 | 9,07 |
| 131 | ≥20,0* |
| 132 | 4,38 |
| 133 | 3,7 |
| 134 | 10,87 |
| 135 | 10,86 |
| 136 | 7,3 |
| 137 | ≥20,0* |
| 138 | 12,94 |
| 139 | 10,81 |
| 140 | 6,89 |
| 141 | ≥20,0* |
| 142 | ≥20,0* |
| 143 | 12,51 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 144 | ≥20,0* |
| 145 | 18,22 |
| 146 | 17,54 |
| 147 | 19,01 |
| 148 | ≥20,0* |
| 149 | 17,12 |
| 150 | 17,49 |
| 151 | 17,6 |
| 152 | 11,43 |
| 153 | 5,97 |
| 154 | 7,22 |
| 155 | 14,26 |
| 156 | 9,39 |
| 157 | 19,3 |
| 158 | 17,85 |
| 159 | 9,87 |
| 160 | 10,27 |
| 161 | 13,67 |
| 162 | ≥20,0* |
| 163 | 12,61 |
| 164 | 15,1 |
| 165 | 7,75 |
| 166 | 10,0 |
| 167 | 11,25 |
| 168 | ≥20,0* |
| 169 | 9,23 |
| 170 | 13,7 |
| 171 | 7,55 |
| 172 | 18,92 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 173 | 16,12 |
| 174 | 5,2 |
| 175 | 16,36 |
| 176 | 11,34 |
| 177 | 9,03 |
| 178 | 5,31 |
| 179 | 10,28 |
| 180 | 6,95 |
| 181 | 11,8 |
| 182 | 11,59 |
| 183 | 10,79 |
| 184 | 9,67 |
| 185 | ≥20,0* |
| 186 | 11,9 |
| 187 | 8,75 |
| 188 | 7,74 |
| 189 | 19,17 |
| 190 | 18,08 |
| 191 | ≥20,0* |
| 192 | 14,68 |
| 193 | 19,24 |
| 194 | 14,51 |
| 195 | ≥20,0* |
| 196 | 13,1 |
| 197 | ≥20,0* |
| 198 | 15,09 |
| 199 | ≥20,0* |
| 200 | ≥20,0* |
| 201 | 1,68 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 202 | 4,59 |
| 203 | 0,63 |
| 204 | 1,25 |
| 205 | 0,94 |
| 206 | 0,75 |
| 207 | 4,58 |
| 208 | 0,55 |
| 209 | 1,47 |
| 210 | 3,57 |
| 211 | 12,02 |
| 212 | 15,22 |
| 213 | 18,81 |
| 214 | 17,19 |
| 215 | ≥20,0* |
| 216 | 8,51 |
| 217 | 0,33 |
| 218 | 0,24 |
| 219 | 0,13 |
| 220 | 0,33 |
| 221 | 0,26 |
| 222 | 0,22 |
| 223 | 15,34 |
| 224 | 12,25 |
| 225 | 2,36 |
| 226 | 4,96 |
| 227 | 19,82 |
| 228 | 2,45 |
| 229 | 1,18 |
| 230 | 13,82 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 231 | 16,34 |
| 232 | 1,22 |
| 233 | ≥20,0* |
| 234 | 14,66 |
| 235 | 3,36 |
| 236 | 0,7 |
| 237 | 19,1 |
| 238 | 1,16 |
| 239 | ≥20,0* |
| 240 | 2,87 |
| 241 | 0,64 |
| 242 | 0,57 |
| 243 | 6,89 |
| 244 | 0,88 |
| 245 | 14,66 |
| 246 | ≥20,0* |
| 247 | ≥20,0* |
| 248 | 1,27 |
| 249 | 1,06 |
| 250 | ≥20,0* |
| 251 | ≥20,0* |
| 252 | ≥20,0* |
| 253 | 0,67 |
| 254 | 0,31 |
| 255 | 0,34 |
| 256 | ≥20,0* |
| 257 | không được xác định |
| 258 | ≥20,0* |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 259 | 1,58 |
| 260 | 0,89 |
| 261 | ≥20,0* |
| 262 | 2,18 |
| 263 | ≥20,0* |
| 264 | 0,27 |
| 265 | 0,74 |
| 266 | không được xác định |
| 267 | ≥20,0* |
| 268 | 2,13 |
| 269 | 0,90 |
| 270 | 0,45 |
| 271 | 0,86 |
| 272 | 0,55 |
| 273 | 3,99 |
| 274 | 0,68 |
| 275 | 3,50 |
| 276 | 0,53 |
| 277 | 0,41 |
| 278 | 0,91 |
| 279 | ≥20,0* |
| 280 | ≥20,0* |
| 281 | ≥20,0* |
| 282 | 0,23 |
| 283 | 1,09 |
| 284 | 0,97 |
| 285 | 0,61 |
| 286 | 0,99 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 287 | 0,60 |
| 288 | 0,46 |
| 289 | 0,73 |
| 290 | 9,63 |
| 291 | ≥20,0* |
| 292 | 0,82 |
| 293 | 0,53 |
| 294 | không được xác định |
| 295 | ≥20,0* |
| 296 | 0,32 |
| 297 | ≥20,0* |
| 298 | ≥20,0* |
| 299 | ≥20,0* |
| 300 | 0,21 |
| 301 | 0,44 |
| 302 | 0,46 |
| 303 | 0,41 |
| 304 | 5,00 |
| 305 | 7,04 |
| 306 | 2,84 |
| 307 | 19,47 |
| 308 | ≥20,0* |
| 309 | 0,45 |
| 310 | 0,27 |
| 311 | 0,20 |

*: giá trị $IC_{50}$ cao nhất mà có thể được xác định do bởi những hạn chế của thử nghiệm

Sự sản xuất ra xytokin được kích thích bởi LPS (lipopolysacarit) in vitro trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi PBMC (peripheral blood mononuclear cells) của người

Tác dụng của hợp chất theo sáng chế lên việc sản xuất xytokin do kích thích ở các PBMC của người được khảo sát. Ở đây, việc sản xuất xytokin được kích thích bằng LPS, phối tử TLR4, phối tử này dẫn đến sự hoạt hóa con đường tín hiệu trung giản bởi IRAK4.

Các PBMC của người thu được từ máu toàn phần của người đã được chống đông. Về điểm này, 15ml Ficoll-Paque (Biochrom, Cat. No. L6115) đầu tiên được nạp vào trong các ống Leucosep và 20ml máu người được bổ sung vào đó. Sau khi ly tâm máu ở tốc độ 800g trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, huyết tương bao gồm cả tiểu cầu được lấy ra và loại bỏ. PBMC được chuyển vào các ống ly tâm và được kết hợp với dung dịch nước muối đệm phosphat PBS (phosphate-buffered saline) (Gibco, Cat. No. 14190). Huyền phù tế bào được ly tâm ở nhiệt độ trong phòng với tốc độ 250g trong thời gian 10 phút và lớp nổi trên bề mặt được lấy ra. PBMC được tái huyền phù trong môi trường đầy đủ (RPMI 1640, không có L-glutamin (PAA, Cat. No. E15-039), FCS 10%; 50 U/ml penicillin, 50µg/ml streptomycin (PAA, Cat. No. P11-010) và 1% L-glutamin (Sigma, Cat. No. G7513)).

Thử nghiệm cũng được thực hiện trong môi trường đầy đủ. PBMC được gieo vào trong các đĩa 96 lỗ với mật độ tế bào $2,5x10^5$ tế bào/lỗ. Hợp chất theo sáng chế được cho tiến hành pha loãng hàng loạt trong thể tích không đổi của DMSO 100% và được sử dụng trong thử nghiệm với 8 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 10µM đến 3nM, sao cho nồng độ DMSO cuối cùng là DMSO 0,4%. Trước khi kích thích thực, các tế bào được ủ sơ bộ với nó trong thời gian 30 phút. Để kích thích sự tiết xytokin, các tế bào được kích thích bằng 0,1µg/ml LPS (Sigma, Cat. No. L4516) trong thời gian 24 giờ. Khả năng sống của tế bào được xác định sử dụng thử nghiệm phát quang CellTiter-Glo (Promega, Cat. No. G7571 (G755/G756A)) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Lượng TNF-α tiết ra trong lớp bề mặt môi trường nuôi cấy tế bào được xác định sử dụng bộ dụng cụ nuôi cấy mô Human ProInflammatory 9-Plex Tissue Culture Kit (MSD, Cat. No. K15007B) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Ví dụ, hợp chất minh họa 1 có hoạt tính nằm trong khoảng từ 1 đến 10µM và các hợp chất minh

họa 47, 64 và 71 có hoạt tính ≤ 1μM được kể đến.

Hoạt tính thông báo NF-kB kết hợp khối u in vitro

Tác dụng của hợp chất theo sáng chế lên đường tín hiệu NF-kB được khảo sát trong các dòng tế bào u lympho tế bào B lớn lan tỏa DLBCL ở người (diffuse large B cell lymphoma). Các tế bào TMD-8, HBL-1, U2932 , HT và WSU-DLCL2 được tải nạp ổn định bằng bộ kit cấu trúc thông báo NF-kB của lentivirus (Cignal Lenti NFκB Reporter (luc): CLS-013L, Qiagen), theo cách đó tạo ra các dòng tế bào thông báo TMD-8-NF-kB-luc, HBL-1-NF-kB-luc, U2932-NF-kB-luc, HT-NF-kB-luc và WSU-DLCL2-NF-kB-luc. 10,000 tế bào được chuyển vào trong 30μl/lỗ trong môi trường sinh trưởng (RPMI (Biochrom, Cat. No. FG 1215), FCS 20% (Biochrom, Cat. No. S 0615)) hoặc vào trong môi trường RPMI 1640 được bổ sung bằng FCS 10% trong đĩa 384 lỗ (Perkin Elmer, màu trắng) và được ủ ở nhiệt độ 37°C qua đêm. Sau thời gian 24 giờ, các tế bào được xử lý bằng các chất thử nghiệm và được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 6 giờ và 24 giờ. Các hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào tế bào ở nồng độ pha loãng 7 lần – riêng biệt hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai chất thử nghiệm có nồng độ khác nhau (tỷ lệ chất 1 và chất 2: 1:0, 0,85:0,15; 0,7:0,3; 0,5:0,5; 0,3:0,7; 0,15:0,85; 0:1) sử dụng bộ định lượng số hóa HP D300 . Để làm đối chứng, tế bào được xử lý bằng chất mang (DMSO). Sau thời gian 6 giờ và 24 giờ, tế bào được xử lý bằng dung dịch One-Glo với lượng 30μl/lỗ (Promega, Cat. No. E6110) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và huỳnh quang được đo nhờ sử dụng dụng cụ VICTOR V (Perkin Elmer) để xác định hoạt tính thông báo NF-KB tại thời điểm kết thúc xử lý. Sự tác động lên hoạt tính thông báo NF-KB tính theo % và các giá trị $IC_{50}$ thu được từ đó được xác định đối với mỗi một chất thử nghiệm. Các giá trị $IC_{50}$ được tính toán sử dụng phương trình 4 thông số.

Theo cách minh họa, hợp chất minh họa 289 có hoạt tính nằm trong khoảng từ 1 đến 10μM với các dòng tế bào TMD-8-NF-kB-luc, HBL-1-NF-kB-luc, U2932-NF-kB-luc và WSU-DLCL2-NF-kB-luc được kể ra.

Sự tiết liên quan với khối u in vitro của interleukin-6 và interleukin-10

Tác dụng của hợp chất theo sáng chế lên sự tiết interleukin-6 và interleukin-10

được khảo sát trong các tế bào TMD-8 DLBCL ở người. 15000 tế bào/lỗ được cấy vào trong 100µl môi trường sinh trưởng tươi (RPMI (Biochrom, Cat. No. FG 1215), FCS 20% (Biochrom, Cat. No. S 0615)) trong đĩa 96 lỗ (Perkin Elmer). Các hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào tế bào với nồng độ pha loãng 7 lần sử dụng bộ định lượng số hóa HP D300 và được ủ trong thời gian 24 giờ. Sau khi kết thúc thờ gian ủ, lớp nổi trên bề mặt được tập hợp và nồng độ interleukin được xác định sử dụng bộ kit IL-6/IL-10 Elisa ở người, (Life Technologies, Cat. No. KHC0062, KHC0101) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tác dụng lên sự tiết interleukin tính theo % được xác định đối với mỗi một chất thử nghiệm.

Theo cách minh họa, hợp chất minh họa 289 có hoạt tính nằm trong khoảng từ 1 đến 10µM lên sự tiết interleukin-6 và interleukin-10 được nêu ra.

Tính thích hợp của hợp chất theo sáng chế trong điều trị các rối loạn viêm, rối loạn khối u và các rối loạn về mắt như thoái hóa điểm vàng do tuổi tác thể ướt (AMD - age-related macular degeneration) có thể được chứng minh trong các mẫu động vật sau:

Mẫu động vật gây viêm qua trung gian bởi TLR in vivo

Hợp chất theo sáng chế được khảo sát trong một mẫu động vật gây viêm qua trung gian bởi TLR in vivo về tính hiệu quả in vivo của chúng. Mẫu cơ học này chứng minh cụ thể tác dụng tiềm năng của hợp chất theo sáng chế lên các rối loạn trung gian bởi TLR4 khi mẫu động vật viêm trung giản bởi LPS được sử dụng. Ở đây, chuột cái Balb/c (khoảng 8 tuần tuổi; Charles River Laboratories, Germany) được phân thành các nhóm gồm 5 động vật mỗi nhóm. Nhóm đối chứng được xử lý bằng chất mang, trong đó hợp chất đã được hòa tan (chất mang) và cũng được xử lý bằng chất mang, trong đó LPS đã được hòa tan. 0,2mg LPS/kg thể trọng (Sigma, Cat. No. L4391) (lipopolysacarit từ E. coli 0111:B4) được sử dụng theo đường trong phúc mạc (i.p.) cho các nhóm được xử lý bằng hợp chất và cả cho nhóm đối chứng dương. Ngoài ra, nhóm đối chứng dương được xử lý bằng thể mang hợp chất mô tả ở trên. Hợp chất được sử dụng theo đường uống 8 giờ trước khi kích thích gây viêm bằng cách sử dụng LPS. Để khảo sát tác dụng của hợp chất theo sáng chế lên quá trình viêm, mẫu máu cuối cùng được lấy từ động vật sau thời gian 1,5 giờ. Nồng độ của các xytokin xác

định trong huyết tương được xác định sử dụng bộ kit Mouse ProInflammatory 7-Plex Tissue Culture (MSD, Cat. No. K15012B) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Fig. 1 thể hiện lượng TNF-α trong huyết tương, lượng này giảm theo cách phụ thuộc liều lượng bằng cách sử dụng hợp chất minh họa 64 so với nồng độ LPS cảm ứng.

Mẫu động vật gây viêm qua trung gian bởi IL-1β in vivo

Để đánh giá hiệu quả tiềm năng của hợp chất theo sáng chế trong các rối loạn trung gian bởi IL-1β, IL-1β được sử dụng theo đường trong phúc mạc cho chuột cái Balb/c (khoảng 8 tuần tuổi, Charles River Laboratories, Germany) và tác dụng của hợp chất theo sáng chế lên sự tiết xytokin trung gian bởi IL-1β được khảo sát. Trong mỗi trường hợp, kích thước nhóm là 5 động vật. Nhóm đối chứng được xử lý bằng thể mang sử dụng để hòa tan hợp chất và IL-1β. Trong mỗi trường hợp, 90μg IL-1β/kg thể trọng (R&D, Cat. No. 401-ML/CF) được sử dụng theo đường trong phúc mạc cho các nhóm xử lý bằng hợp chất và nhóm đối chứng dương. Hợp chất hoặc thể mang của nó ở nhóm đối chứng dương được sử dụng 4 giờ trước khi sử dụng IL-1β. Việc xác định TNF-α trong huyết tương sau khi lấy máu lần được tiến hành thực hiện 2 giờ sau khi sử dụng IL-1β nhờ sử dụng bộ kit Mouse ProInflammatory 7-Plex Tissue Culture (MSD, Cat. No. K15012B) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Việc sử dụng IL-1β dẫn đến nồng độ TNF-α huyết tương tăng cao, nồng độ này được ức chế với việc xử lý bằng hợp chất minh họa 64. Quá trình này được minh họa ở hình vẽ trên Fig. 2.

Mẫu động vật bị bệnh võng mạc cảm ứng bởi oxy in vivo (OIR)

Đã chứng minh được rằng, bệnh võng mạc cảm ứng bởi oxy là mẫu động vật hữu dụng trong nghiên cứu về quá trình tân tạo mạch võng mạc bệnh lý. Mẫu này là dựa vào việc quan sát, tình trạng tăng oxy trong thời gian phát triển sớm sau khi sinh ở võng mạc dẫn đến làm dừng hoặc làm chậm sự phát triển của các mạch máu võng mạc bình thường. Sau giai đoạn 7 ngày tăng oxy, khi động vật được đưa trở lại không khí trong phòng có nồng độ oxy bình thường, nồng độ này tương đương với tình trạng giảm oxy tương đối. Tình trạng thiếu oxy cục bộ gây ra theo cách này dẫn đến quá trình tân tạo mạch bất thường có những điểm tương tự như quá trình tân tạo mạch sinh bệnh học trong các rối loạn về mắt như thoái hóa điểm vàng do tuổi tác thể ướt (AMD

- age-related macular degeneration). Ngoài ra, tân tạo mạch máu gây ra là một thông số có thể tái tạo được, định lượng được và rất quan trọng để khảo sát cơ chế gây bệnh và điều trị có thể cho nhiều dạng rối loạn võng mạc khác nhau. Đó là lý do tại sao mẫu động vật này thích hợp để khảo sát tác dụng của hợp chất theo sáng chế lên quá trình bệnh lý này.

Về mặt này, chuột non 7 ngày tuổi, ví dụ chuột non C57Bl/6 được cho tiếp xúc với môi trường nồng độ oxy cao (70% oxy) trong thời gian 5 ngày. Từ ngày 12 đến ngày 17, chuột được giữ trong điều kiện nồng độ oxy bình thường. Nồng độ oxy bình thường nghĩa là không khí trong phòng với 21% oxy. Trong giai đoạn này, động vật sau đó được phân thành các nhóm xử lý bằng hợp chất và nhóm thể mang và được xử lý theo nhóm. Động vật được giết vào ngày 17 và mắt của chúng được lấy ra và cố định trong formalin 4%. Sau khi rửa trong nước muối đệm phosphat, võng mạc được cắt ra, chế phẩm dạng dẹt của nó được tạo ra và chế phẩm này được nhuộm bằng kháng thể isolectin B4 (Tual-Chalot, Allinson, et al., J. Vis. Exp., 2013). Việc định lượng tân tạo mạch máu được thực hiện sử dụng công cụ Zeiss ApoTome.

Mẫu động vật tân tạo mạch máu màng mạch cảm ứng bằng tia lade in vivo

Nghiên cứu này dùng để khảo sát tính hiệu quả của hợp chất thử nghiệm trong việc làm giảm tình trạng thoát mạch/sự hình thành phù và/hoặc sự tân tạo mạch máu màng mạch ở mẫu động vật chuột tân tạo mạch máu màng mạch cảm ứng bằng tia lade. Ở mẫu động vật, phương pháp quang đông trung gian bởi lade dẫn đến sự phá hủy màng Bruch với sự tổn thương đồng thời các mạch máu và sự tân tạo mạch kết hợp viêm. Cả hai quá trình đều tương ứng với cơ chế gây bệnh thoái hóa điểm vàng (Grossniklaus, Kang, Berglin, Prog Retin Eye Res., 2010).

Để xác định tác dụng của hợp chất theo sáng chế, chuột Na-uy màu nâu (Charles River Laboratories) được phân thành các nhóm thích hợp (hợp chất và thể mang) và được gây mê và tropicamide 0,5% được nhỏ giọt vào mắt để làm giãn đồng tử. Sau khi động vật đã được gây mê (15mg/kg xylazine và 80mg/kg ketamine), quá trình tân tạo mạch máu màng mạch được khởi phát bằng cách đốt 6 lỗ trong võng mạc ở mỗi một mắt của mỗi một động vật nhờ sử dụng thiết bị lade argon 532nm (kích thước tổn thương: 50µm - 75µm; cường độ tia lade: 150mW; thời gian: 100 miligiây). Việc điều

trị cho động vật bằng hợp chất theo sáng chế hoặc thể mang tương ứng được thực hiện từ ngày 1 hoặc từ ngày 7 trở đi và bao gồm cả ngày 23. Kỹ thuật chụp mạch máu được thực hiện vào ngày 21. Về điểm này, động vật trong mỗi trường hợp được gây mê, đồng tử được làm giãn và dung dịch natri floresxein 10% được tiêm theo đường dưới da. Hình ảnh chụp mạch máu được ghi tối đa 10 phút sau khi tiêm và được đánh giá bằng người quan sát mù không được biết trước (quan sát mù) sử dụng hệ thống ghi điểm (0= không nhuộm màu = không có tổn thương mô, 1= nhuộm màu ít = tổn thương mô nhẹ, 2= nhuộm màu trung bình = tổn thương mô trung bình, 3= nhuộm màu cực đại = tổn thương mô cực đại). Động vật được diết vào ngày 23, sau đó mắt động vật được lấy ra và được cố định trong dung dịch paraformaldehyt nồng độ 4% trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau một lần rửa, võng mạc được bóc ra một cách cẩn thận và phức củng mạc - màng mạch được nhuộm màu sử dụng kháng thể FITC isolectin B4 và sau đó, phủ phẳng lên lam kính hiển vi. Chế phẩm thu được theo cách này được đánh giá sử dụng kính hiển vi huỳnh quang (Apotom, Zeiss) tại bước sóng kích thích 488nm. Thể tích hoặc diện tích tân tạo mạch máu màng mạch được tính toán bằng phương pháp phân tích hình thái học sử dụng phần mềm Axiovision 4.6.

Ví dụ về dược phẩm

Các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển thành chế phẩm dược như sau:

Viên nén:

Thành phần:

100mg hợp chất trong ví dụ 64, 50mg lactoza (monohydrat), 50mg tinh bột ngô (tự nhiên), 10mg polyvinylpyrolidon (PVP 25) (từ BASF, Ludwigshafen, Germany) và 2mg magie stearat.

Khối lượng viên nén 212mg. Đường kính 8mm, bán kính cong 12mm.

Bào chế:

Hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế, lactoza và tinh bột được nghiền với dung dịch 5% (khối lượng/khối lượng) của PVP trong nước. Hạt được làm khô và sau đó, được trộn với magie stearat trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được nén ép trong máy tạo viên nén thông thường (xem dạng viên nén trên đây). Giá trị thiết lập được sử

dụng cho quá trình nén này là lực nén 15 kN.

Dung dịch dùng theo đường miệng:

Thành phần

500mg hợp chất trong ví dụ 64, 2,5g polysorbat và 97g polyetylen glycol 400. 20g dung dịch uống tương ứng với liều đơn 100mg của hợp chất theo sáng chế.

Bào chế

Hợp chất theo sáng chế được tạo huyền phù trong hỗn hợp polyetylen glycol và polysorbat, đồng thời khuấy. Tiếp tục khuấy cho đến khi hợp chất của sáng chế tan hết.

Thành phần:

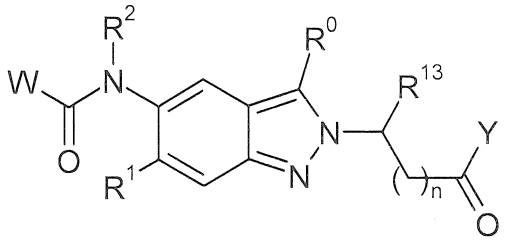
1mg hợp chất trong ví dụ 64, 15g polyetylen glycol 400 và 250g nước cất tiêm.

Bào chế:

Hợp chất theo sáng chế, cùng với polyetylen glycol 400, được hòa tan trong nước bằng cách khuấy. Dung dịch được vô trùng bằng cách lọc (đường kính lỗ 0,22μm) và được phân phối trong điều kiện vô khuẩn vào các chai truyền vô trùng bằng nhiệt. Các chai này được đậy kín bằng các nút chai truyền và nắp gập nếp.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó:

$R^0$ là hydro hoặc $C_1$-$C_4$-alkyl, trong đó gốc $C_1$-$C_4$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy và halogen;

$R^1$ là hydro, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)R^d$, hydroxy hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó gốc $C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm:

hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_6$-alkoxy mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, heteroxycloalkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$,

hoặc là $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó gốc $C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm:

hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-

alkyl, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_6$-alkoxy mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, heteroxycloalkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$, aryl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$, hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$,

hoặc là $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy hoặc heteroxycloalkoxy mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl,

hoặc là aryloxy hoặc heteroaryloxy 5 hoặc 6 cạnh trong đó aryloxy và heteroaryloxy 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_6$-alkyl và $C_1$-$C_6$-alkoxy,

hoặc là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl,

hoặc là $C_2$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$-alkynyl,

hoặc là aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_6$-

alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và $C_1$-$C_6$-alkoxy;

$R^a$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl,

trong đó alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl, $C_1$-$C_3$-alkoxy, heteroxycloalkyl, -C(=O)O-$C_1$-$C_6$-alkyl và S(=O)$_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl;

$R^b$ là $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl;

hoặc $R^a$ và $R^b$ cùng với nguyên tử nitơ tạo ra dị vòng 5 hoặc 6 cạnh mà dị vòng này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, và $C_1$-$C_6$-alkyl;

$R^c$ là hydroxy, halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl hoặc $C_1$-$C_3$-alkoxy;

$R^d$ là hydro, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl;

$R^2$ là hydro, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_6$-xycloalkyl;

$R^{13}$ là hydro hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl;

W là heteroaryl 5 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S và tùy ý có thể được thế một lần bằng $R^3$ và tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau $R^4$ hoặc

W là pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần bằng $R^3$ và tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau $R^4$;

$R^3$ là hydro, halogen, xyano, C(=O)$R^a$, $NH_2$, $NHR^a$, N($R^a$)$R^b$, N(H)C(=O)$R^a$ hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)$R^a$, C(=O)OH, C(=O)O$R^a$, S(=O)$_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NH_2$, $NHR^a$, N($R^a$)$R^b$, $C_1$-$C_6$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy,

trong đó, $C_1$-$C_6$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau;

hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $C_3$-$C_6$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl,

trong đó, $C_3$-$C_6$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl tùy ý có thể được một lần, hai lần hoặc ba lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được một lần, hai lần hoặc ba lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc

$R^3$ là $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy,

hoặc là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl hoặc $C_5$-$C_{11}$-spiroxycloalkyl, trong đó:

xycloalkyl, heteroxycloalkyl và spiroxycloalkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)R^a$,

$C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_6$-alkyl và $C_1$-$C_4$-alkoxy;

hoặc là aryl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $NO_2$, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_3$-alkoxy và $C_1$-$C_3$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_3$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau;

$R^4$ là halogen, hydroxy, xyano hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó $C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó $C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, $C_2$-$C_6$-alkenyl, $C_2$-$C_6$-alkynyl, $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl 3 đến 10 cạnh và aryl, trong đó aryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc R giống nhau hoặc khác nhau,

hoặc

$R^4$ là aryl hoặc heteroaryl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc R giống nhau hoặc khác nhau,

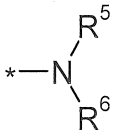
hoặc

$R^4$ là $C(=O)R^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)OR^a$, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^a)C(=O)R^a$, $N(H)C(=O)NH_2$, $N(H)C(=O)NHR^a$, $N(H)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(=O)NH_2$, $N(R^a)C(=O)NHR^a$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)OR^a$, $N(R^a)C(=O)OR^a$, $NO_2$, $N(H)S(=O)R^a$, $N(R^a)S(=O)R^a$, $N(H)S(=O)_2R^a$, $N(R^a)S(=O)_2R^a$, $N=S(=O)(R^a)R^b$, $OC(=O)R^a$, $OC(=O)NH_2$, $OC(=O)NHR^a$, $OC(=O)N(R^a)R^b$, $SH$, $SR^a$, $S(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ hoặc $S(=O)(=N\text{-}R^a)R^b$;

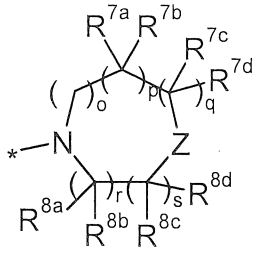
R là halogen, xyano, $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_2$-$C_6$-alkenyl,$C_2$-$C_6$-alkynyl, $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl 3 đến 10 cạnh, aryl, heteroaryl, $C(=O)R^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)OR^a$, $NH_2$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^a)C(=O)R^a$, $N(H)C(=O)NH_2$, $N(H)C(=O)NHR^a$, $N(H)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(=O)NH_2$, $N(R^a)C(=O)NHR^a$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)OR^a$, $N(R^a)C(=O)OR^a$, $NO_2$, $N(H)S(=O)R^a$, $N(R^a)S(=O)R^a$, $N(H)S(=O)_2R^a$, $N(R^a)S(=O)_2R^a$, $N=S(=O)(R^a)R^b$, OH, $C_1$-$C_6$-alkoxy, $OC(=O)R^a$, $OC(=O)NH_2$, $OC(=O)NHR^a$, $OC(=O)N(R^a)R^b$, SH, $SR^a$, $S(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ hoặc $S(=O)(=NR^a)R^b$;

n là 0 hoặc 1;

Y là nhóm được chọn từ:



và



(II)

trong đó, kí hiệu * là điểm gắn kết của nhóm với phần còn lại của phân tử;

$R^5$ là hydro, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkyl;

$R^6$ là hydro hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy,

halogen, xyano, $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, $C(=O)R^a$, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy,

hoặc là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

$C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế bằng hydroxy,

hoặc là heteroxycloalkyl, trong đó:

heteroxycloalkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc là aryl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl, $C_1$-$C_3$-alkoxy, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$ và $S(=O)_2N(R^a)R^b$;

$R^{7a}$ là hydro, halogen, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{7b}$ là hydro, halogen hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc $R^{7a}$ và $R^{7b}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra $C_3$-$C_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl,

hoặc $R^{7a}$ và $R^{7b}$ cùng là nhóm oxo;

$R^{7c}$ là hydro, halogen, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{7d}$ là hydro, halogen hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc $R^{7c}$ và $R^{7d}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra $C_3$-$C_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và $C_1$-$C_6$-alkyl,

hoặc $R^{7c}$ và $R^{7d}$ cùng là nhóm oxo;

$R^{8a}$ là hydro, halogen, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_6$-alkyl hoặc $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{8b}$ là hydro, halogen hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy,

halogen, xyano, C(=O)OH, C(=O)OR$^a$, S(=O)$_2$-C$_1$-C$_6$-alkyl, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_4$-alkoxy, C$_3$-C$_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc R$^{8a}$ và R$^{8b}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra C$_3$-C$_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và C$_1$-C$_6$-alkyl,

R$^{8c}$ là hydro, halogen, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_6$-alkyl hoặc C$_3$-C$_{10}$-xycloalkyl, trong đó:

C$_1$-C$_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, C(=O)OR$^a$, S(=O)$_2$-C$_1$-C$_6$-alkyl, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_4$-alkoxy, C$_3$-C$_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R$^{8d}$ là hydro, halogen hoặc C$_1$-C$_6$-alkyl, trong đó:

C$_1$-C$_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, C(=O)OH, C(=O)OR$^a$, S(=O)$_2$-C$_1$-C$_6$-alkyl, N(R$^a$)R$^b$, C$_1$-C$_4$-alkoxy, C$_3$-C$_8$-xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc R$^{8c}$ và R$^{8d}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra C$_3$-C$_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano và C$_1$-C$_6$-alkyl,

hoặc R$^{8c}$ và R$^{8d}$ cùng là nhóm oxo;

o là 0, 1 hoặc 2,

p là 0, 1 hoặc 2,

q là 0, 1 hoặc 2,

r là 0, 1 hoặc 2,

s là 0, 1 hoặc 2,

trong đó o, p, q, r và s không đồng thời là 0;

Z là nhóm được chọn từ C(=O), CR$^9$R$^{10}$, NR$^{11}$, O, S, S(=O) và S(=O)$_2$;

$R^9$ là hydro hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl,

$R^{10}$ là hydro, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^b)C(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, hydroxy, $N(R^a)R^b$ và $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy,

hoặc là $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_4$-alkoxy, $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

aryl và heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc là aryloxy hoặc heteroaryloxy 5 hoặc 6 cạnh trong đó:

aryloxy và heteroaryloxy 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_3$-alkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy,

hoặc là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl, mà tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $C_1$-$C_6$-alkyl và $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau hoặc nhóm oxo;

hoặc là $C_2$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$-alkynyl,

hoặc là aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $NHR^a$, $N(R^a)R^b$, $C_1$-$C_3$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy;

hoặc $R^9$ và $R^{10}$ cùng với nguyên tử cacbon tạo ra $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc dị vòng 4 đến 6 cạnh, trong đó:

gốc $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc dị vòng 4 đến 6 cạnh tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C_1$-$C_6$-alkyl, $C(=O)R^a$ và nhóm oxo;

$R^{11}$ là hydro, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ hoặc $C_1$-$C_6$-alkyl, trong đó:

$C_1$-$C_6$-alkyl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $S(=O)_2$-$C_1$-$C_6$-alkyl, $N(R^a)R^b$, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy, trong đó:

$C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_4$-alkoxy và $C_3$-$C_8$-xycloalkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy và halogen;

hoặc là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-$C_1$-$C_4$-alkyl mà nhóm này tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng

các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, xyano, $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_1$-$C_6$-alkoxy, trong đó alkyl và alkoxy tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen và nhóm oxo,

hoặc là $C_2$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_2$-$C_6$-alkynyl,

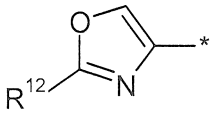
hoặc là aryl, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, aryl-$C_1$-$C_4$-alkyl hoặc heteroaryl-$C_1$-$C_4$-alkyl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

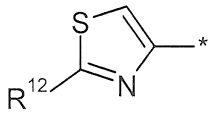
aryl và heteroaryl tùy ý có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C(=O)OH, C(=O)$OR^a$, $C_1$-$C_3$-alkyl, $C_3$-$C_8$-xycloalkyl và $C_1$-$C_3$-alkoxy;

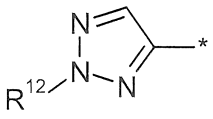
và các chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, muối của chúng, solvat hoặc solvat của các muối của chúng.

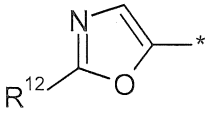
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $R^1$ là hydro, halogen, hydroxy, xyano, $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_1$-$C_5$-alkyl được thế bằng hydroxy, $C_1$-$C_6$-alkoxy, $C_1$-$C_6$-alkoxy được thế bằng $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, $C_1$-$C_6$-alkoxy được thế lên tới 3 nguyên tử flo, $C_1$-$C_6$-alkoxy được thế bằng aryl, mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$ hoặc là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc $R^c$ giống nhau hoặc khác nhau.

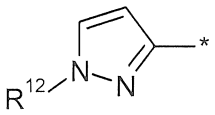
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó W là nhóm được chọn từ các công thức từ (III) đến (IX):

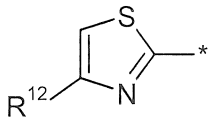

III

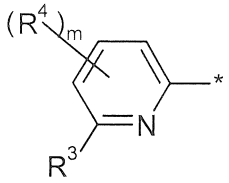

IV


V


VI


VII


VIII


IX

trong đó:

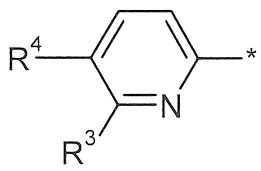
$R^{12}$ là hydro, halogen, $C_1$-$C_6$-alkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau, $C_3$-$C_6$-xycloalkyl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc halogen giống nhau hoặc khác nhau, aryl mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$ hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh mà nhóm này tùy ý được thế một lần hoặc nhiều lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm $R^c$ hoặc là $NHR^a$;

m là 0, 1, 2 hoặc 3 và

$R^3$ và $R^4$ có ý nghĩa như đã nêu ở trên và

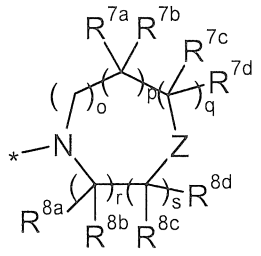
kí hiệu * là điểm gắn kết của nhóm với phần còn lại của phân tử.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó W là nhóm có công thức chung (X):


(X)

và $R^3$ và $R^4$ có ý nghĩa như được xác định trong điểm 1.

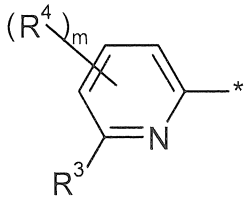
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là nhóm có công thức chung (II), trong đó $R^{7a}$, $R^{7b}$, $R^{7c}$, $R^{7d}$, $R^{8a}$, $R^{8b}$, $R^{8c}$ và $R^{8d}$ như được xác định trong điểm 1:



(II)

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là gốc $NR^5R^6$, trong đó $R^5$ và $R^6$ là như được xác định trong điểm 1.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó W là nhóm có công thức chung (IX):



(IX)

trong đó:

m là 0 và tất cả các gốc $R^2$, $R^0$ và $R^{13}$ đều là hydro và $R^3$ là triflometyl, etyl, metyl, xyclopropyl, 2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl hoặc 1-hydroxyetyl; Y là 4-metylpiperazin-1-yl, 4-etylpiperazin-1-yl hoặc morpholin-4-yl, n là 0 và $R^1$ là xyclopropylmetoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, clo, etoxy, metoxy, 2-hydroxypropan-2-yl hoặc 3-hydroxypentan-3-yl.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó $R^1$ là xyclopropylmetoxy, metoxy, etoxy hoặc 2-hydroxypropan-2-yl.

9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó $R^3$ là gốc triflometyl hoặc gốc xyclopropyl.

10. Hợp chất theo điểm 1, cụ thể là:

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metyl-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-etyl-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

5-flo-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(metoxyaxetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-xyclopropylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

tert-butyl 3-{[4-({2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-

yl]amino}azetidin-1-carboxylat

N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxamit

tert-butyl 3-{[4-({6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}azetidin-1-carboxylat

2-(azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{6-xyano-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6'-metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

5'-metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

4'-metyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

6'-metoxy-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

6'-axetamido-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6'-nitro-

2,3'-bipyridin-6-carboxamit

6'-amino-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,3'-bipyridin-6-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-flo-2H-indazol-5-yl}-6-

(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-flo-2H-indazol-5-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-flo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-isobutoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-isobutoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-isobutoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-isobutoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyclopropylmetoxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyclopropylmetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-

indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-(pyridin-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-clo-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

etyl 4-{[6-clo-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxylat

N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[3-(dimetylamino)azetidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[3-(piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-

2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-etoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-etoxy-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-etoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-etoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-etoxy-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-etoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-metyl-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[3-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-

5-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-(azetidin-3-ylamino)-N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxamit

6-etyl-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-etyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-

metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-clopyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-metyl-1,3-oxazol-5-carboxamit

6-amino-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-metyl-1,3-oxazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metoxypyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-phenyl-

2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1-etyl-1H-pyrazol-3-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2,4'-bipyridin-6-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-5-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(3-

metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-etoxypyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-etylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(4-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(4-flophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-flopyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-bromopyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(4-flobenzoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-

(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(metoxyaxetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-xyclopentyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-oxo-2-(3-oxo-4-phenylpiperazin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2,2-dimetylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-oxo-2-(pyridazin-4-ylamino)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-3-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-isonicotinoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(morpholin-4-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(metylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-

indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(1-hydroxyetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(6-axetyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-oxo-2-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.5]non-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[2-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-carbamoylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[3-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-

(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[3-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(xyclopropylcacbonyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[3-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{[3-(dimetylsulphamoyl)phenyl]amino}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(1,2-oxazol-4-ylamino)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(metylsulphonyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-

6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-oxo-2-{4-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]piperazin-1-yl}etyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(phenylsulphonyl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[(3-sulphamoylphenyl)amino]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[isonicotinoyl(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(isopropylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(metoxyaxetyl)(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

etyl 4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxylat

N-(2-{2-[4-(xyclohexylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(xyclopropylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[2-(2-hydroxyetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-

(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(1H-pyrol-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(2-oxopyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-amino-2-oxoetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(2-thienylcacbonyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-xyclopropyl-2-oxoetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)cacbonyl]piperazin-1-yl}-2-

oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N,N-dietyl-4-{[5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-2-yl]axetyl}piperazin-1-carboxamit

N-{2-[2-oxo-2-(thiomorpholin-4-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-furylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(3-thienylmetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4'-metyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-xyclopentylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(dimetylsulphamoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(metylsulphonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-

6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

axit formic N-[2-(2-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (1:1)

N-(2-{2-[4-(dietylsulphamoyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyridin-3-yl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-oxo-2-[4-(piperidin-1-ylsulphonyl)piperazin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)sulphonyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-etoxy-2H-

indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-xyclopropyl-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(1-hydroxyetyl)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-[(azetidin-2-ylmetyl)amino]-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-2-carboxamit

6-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-metyl-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]piperidin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-oxo-2-[(3R)-piperidin-3-ylamino]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopropylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-isopropoxy-2H-indazol-

5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-isopropoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-isopropoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-isopropoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclobutylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(xyclopentylcacbonyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[3-(metylsulphonyl)benzoyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[2-(2-{4-[2-metoxy-5-(metylsulphonyl)benzoyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-bromo-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

2-(4-metoxyphenyl)-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

2-(4-flophenyl)-N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-(6-metyl-2-{2-oxo-2-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-

yl}pyridin-2-carboxamit

6-bromo-N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-(triflometoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxamit

2-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit

N-{6-hydroxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[6-(benzyloxy)-2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl]-6-metylpyridin-2-carboxamit

6-bromo-N-{6-bromo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

2-(azetidin-3-ylamino)-N-{2-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit

6-axetamido-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(dimetylamino)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(dimetylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-axetamido-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-

oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(dimetylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-[3-(metylsulphonyl)phenyl]pyridin-2-carboxamit

N-{2-[1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-[6-clo-2-(2-{[trans-4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl]amino}-2-oxoetyl)-2H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-(2-hydroxypropan-2-yl)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-(6-clo-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl}-2H-indazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-(diflometyl)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-

indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-carboxamit

N-{2-[2-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-2-oxoetyl]-6-metoxy-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-etyl-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-isobutyl-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

metyl 2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-carboxylat

metyl 5-{[(6-metylpyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-6-carboxylat

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-

(morpholin-4-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(xyclopropylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(butylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(propylamino)pyridin-2-carboxamit

6-(isobutylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

R-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit

S-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit

6-(1-hydroxyetyl)-N-{6-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(xyclopropylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(propylamino)pyridin-2-carboxamit

6-(isobutylamino)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

6-(1-hydroxyetyl)-N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}pyridin-2-carboxamit

N-{6-metoxy-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-

4-metyl-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(benzyloxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

6-(xyclopropylamino)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

6-(butylamino)-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-[(2-metoxyetyl)amino]pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(propylamino)pyridin-2-carboxamit

N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-(isobutylamino)pyridin-2-carboxamit

5-flo-N-(2-{2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-6-metoxy-2H-indazol-5-yl)-6-metylpyridin-2-carboxamit

N-{6-hydroxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(3-xyanopropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-(2,2,2-trifloetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyclohexylmetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(2,2-dimetylpropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-

5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyclopentyloxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(xyanometoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

Axit ({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)axetic

N-{6-(xyclobutylmetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-[2-(pyrolidin-1-yl)etoxy]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-6-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(3-hydroxypropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(2-hydroxypropoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(2-hydroxyetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-(2-metoxyetoxy)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-

yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

etyl ({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)axetat

metyl 4-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)butanoat

etyl 2-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)propanoat

etyl 3-metyl-2-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)butanoat

axit 2-({2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-2H-indazol-6-yl}oxy)propanoic

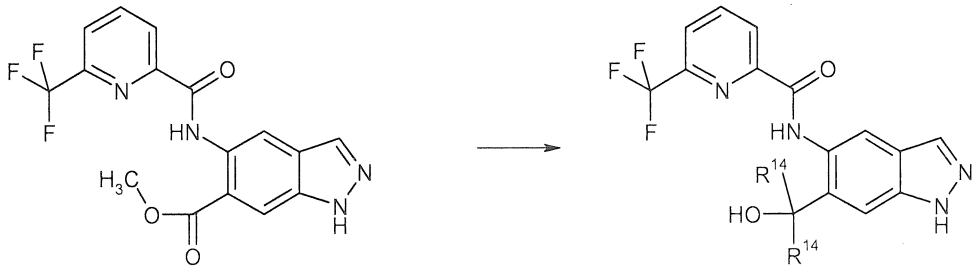
N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(diflometyl)pyridin-2-carboxamit

N-{6-clo-2-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(diflometyl)pyridin-2-carboxamit.

11. Thuốc chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 kết hợp với tá dược trơ, không độc, dược dụng.

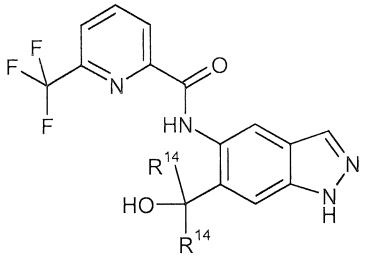
12. Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (III) từ hợp chất có công thức chung (II):



(II) (III)

trong đó, $R^{14}$ là gốc metyl hoặc etyl bằng phản ứng Grignard với metyl- hoặc etylmagie bromua.

13. Hợp chất có công thức chung (III):



(III)

trong đó, $R^{14}$ là gốc metyl hoặc etyl.

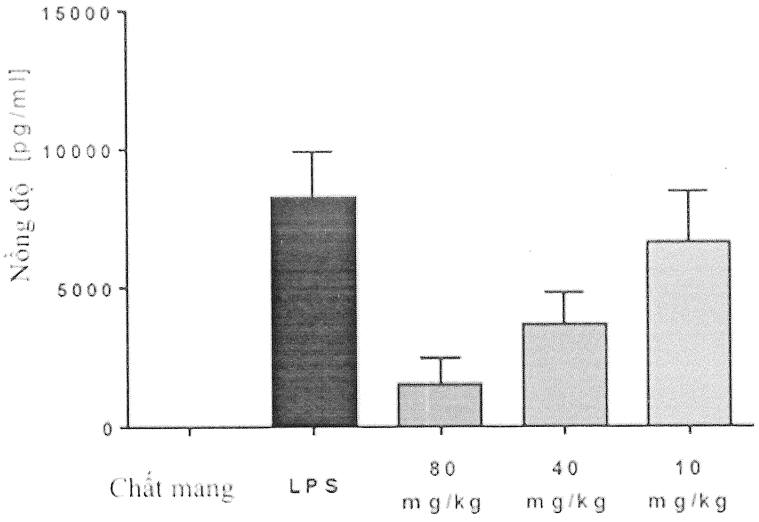



Fig.1: Điều trị viêm cảm ứng bởi LPS bằng hợp chất minh họa 64 dẫn đến lượng TNF-α bài tiết giảm

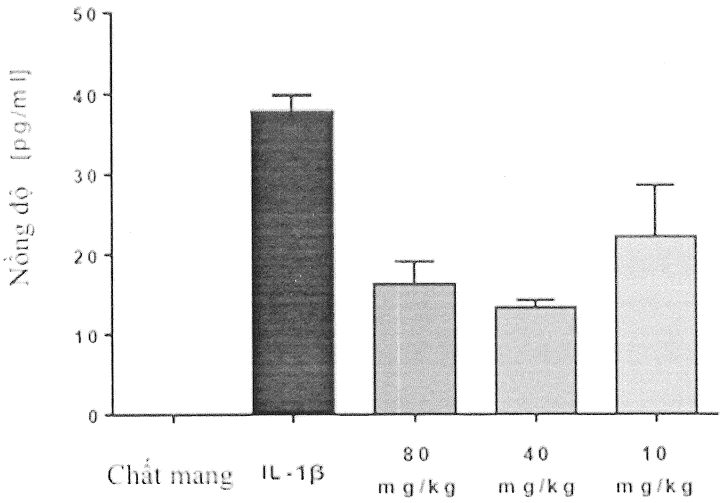



Fig.2: Điều trị viêm cảm ứng bởi IL-1β bằng hợp chất minh họa 64 dẫn đến lượng TNF-α bài tiết giảm