



MD/EP 3517538 T2 2024.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3517538 (13) T2

- (51) Int. Cl: C07D 471/04 (2006.01.01)
A61K 31/437 (2006.01.01)
A61K 31/444 (2006.01.01)
A61K 31/4709 (2006.01.01)
A61K 31/4725 (2006.01.01)
A61K 31/496 (2006.01.01)
A61K 31/506 (2006.01.01)
A61K 31/5377 (2006.01.01)
A61K 31/5386 (2006.01.01)
A61P 1/16 (2006.01.01)
A61P 3/04 (2006.01.01)
A61P 3/06 (2006.01.01)
A61P 3/10 (2006.01.01)
A61P 9/10 (2006.01.01)
A61P 25/16 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)
C07D 519/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

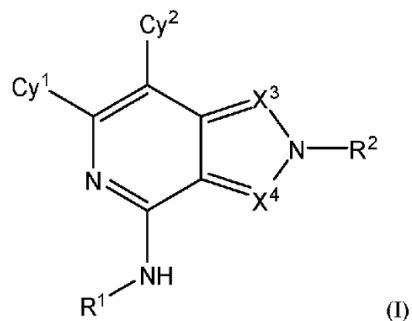
(21) Numărul de depozit: e 2019 0833 (22) Data de depozit: 2017.09.26 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17853220.6, 2017.09.26 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3517538, 2019.07.31 (31) Numărul cererii prioritare: 2016187605 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.09.26 (33) Țara cererii prioritare: JP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2024, 2024.09.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 11/2024, 2024.03.13 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2019, 2019.09.30
(71) Solicitant: CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, JP (72) Inventatori: YOSHINO Hitoshi, JP; TSUCHIYA Satoshi, JP; MATSUO Atsushi, JP; SATO Tsutomu, JP; NISHIMOTO Masahiro, JP; OGURI Kyoko, JP; OGAWA Hiroko, JP; NISHIMURA Yoshikazu, JP; FURUTA Yoshiyuki, JP; KASHIWAGI Hirotaka, JP; HORI Nobuyuki, JP; KAMON Takuma, JP; SHIRAIISHI Takuya, JP; YOSHIDA Shoshin, JP; KAWAI Takahiro, JP; TANIDA Satoshi, JP; AOKI Masahide, JP (73) Titular: CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, JP (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Derivat de pirazolopiridină având efect de agonistic al receptorului GLP-1

MD/EP 3517538 T2 2024.09.30

(57) Rezumat:

Prezenta invenție furnizează un compus care are structura de bază prezentată de Formula (I), în care inelul indol și structura pirazolopiridină sunt legate printr-un substituent, o sare a acestuia sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, precum și un agent de prevenire sau un agent terapeutic pentru diabetul zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2) sau obezitate, conținând un astfel de compus, sare sau solvat ca un ingredient activ.



Revendicări: 14
Figuri: 12

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)

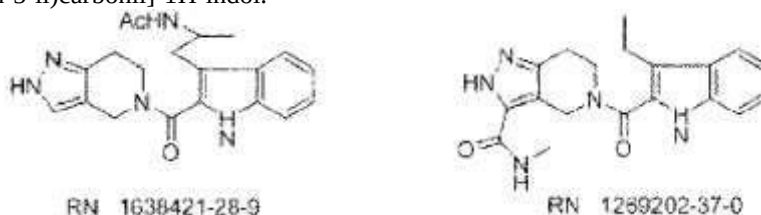
DOMENIUL TEHNIC

Prezenta invenție se referă la un compus care este un agonist al receptorului GLP-1, având același efect ca GLP-1, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului. Prezenta invenție se referă în plus la un agent preventiv sau la un agent terapeutic pentru diabetul zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2) sau pentru obezitate cuprinzând un astfel de compus, o sare sau un solvat, ca ingredient activ.

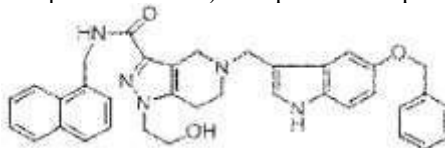
FUNDALUL DOMENIULUI

Peptida-1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) este o incretină secretată din celule L în intestinul subțire, când nutrienții trec prin tractul digestiv, și este cunoscut faptul că, GLP-1 demonstrează o largă varietate de efecte prin receptorul GLP-1, cum ar fi promovarea secreției de insulină dependentă de glucoză, inhibarea secreției de glucagon, întârzierea golirii gastrice, suprimarea hrănirii. Deși analogul GLP-1 este deja comercializat ca agent terapeutic pentru diabet, și văzut ca unul dintre cei mai eficienți agenți terapeutici pentru diabet din cauza efectului său potent în reducerea HbA1c și pierderea în greutate, toate acestea necesită o administrare subcutanată invazivă. Ca atare, se așteaptă dezvoltarea unui agonist al receptorului GLP-1 care să poată fi administrat neinvaziv. Au fost făcute încercări, de exemplu, pentru a îmbunătăți biodisponibilitatea la momentul administrării orale a unui analog GLP-1: semaglutida prin utilizarea unui absorbant (N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilat de sodiu: SNAC) (Documentația brevetului 1) și pentru a dezvolta un agonist al receptorului GLP-1 cu molecularitate scăzută (Documentația brevetelor 2 și 3), dar este necesară o îmbunătățire suplimentară a proprietăților medicinale, incluzând activitatea, stabilitatea metabolică și biodisponibilitatea.

Următorii doi compuși pentru o bibliotecă chimică, sunt cunoscuți ca 2-[(2,4,6,7-tetrahidro5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)carbonil]-1H-indol.



În plus, Documentația brevetului 4 descrie următorul derivat de pirazolopiridină ca un compus care este util în prevenirea/terapia bolii somnului, leishmaniozei sau a altora asemenea cauzate de eucariote: cum ar fi blastocritidia (de exemplu Tripanosomatidae) care parazitează pacientul.

**LISTĂ DE CITĂRI****LITERATURA DE BREVET**

Documentația brevetului 1: WO 2012/080471

Documentația brevetului 2: WO 2009/111700

Documentația brevetului 3: WO 2010/114824

Documentația brevetului 4: WO 2016/038045

REZUMAT AL INVENȚIEI**PROBLEMĂ TEHNICĂ**

Problema care trebuie să fie rezolvată de către prezenta invenție este de a furniza un compus care este un agonist al receptorului GLP-1, având același efect ca și peptida GLP-1, care poate fi administrat neinvaziv, și are o activitate, stabilitate metabolică și biodisponibilitate, îmbunătățite, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, și de asemenea de a furniza un agent preventiv sau un agent terapeutic pentru diabetul zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2) sau obezitate, cuprinzând un astfel de compus, sare sau solvat ca ingredient activ.

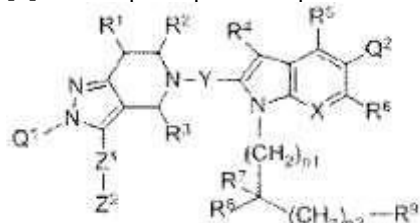
SOLUȚIE LA PROBLEMĂ

Prezenții inventatori au studiat pe larg pentru a rezolva această problemă, și au descoperit că un compus reprezentat prin Formula (I), în care inelul indol și structura pirazolopiridinei sunt legate între ele

printr-un substituent, are același efect ca peptida GLP-1, ca agonist al receptorului GLP-1, și astfel au finalizat prezenta invenție.

Cu alte cuvinte, următoarea invenție este furnizată ca un aspect al prezentei invenții.

[1] Un compus reprezentat prin Formula (I):



(I) în care, X este -N= sau -CR^a=; R^a este selectat dintre un atom de hidrogen, un atom de halogen, și alchil C₁₋₆;

Y este selectat dintre -C(=O)-, -CHR-, și -S(=O)₂-; R este un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆;

Q¹ este aril C₆₋₁₀ sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5 până la 10 membri sunt substituiți opțional cu unu până la cinci substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alchil C₁₋₆ (în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen), și alcoxi C₁₋₆;

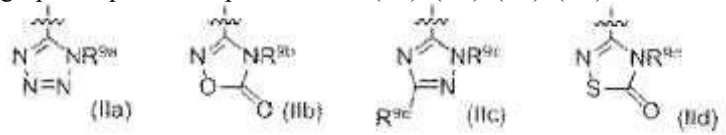
Q² este heterociclicul cu 3 până la 12 membri sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care heterociclicul cu 3 până la 12 membri și heteroarilul cu 5 până la 10 membri, sunt substituiți opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alchil C₁₋₆ (în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen), alcoxi C₁₋₆, și -NR^{Qa}R^{Qb}, și în plus, două grupări alchil C₁₋₆ împreună cu un atom de carbon la care ele sunt atașate pot forma un inel carbociclic C₃₋₈; și R^{Qa} și R^{Qb} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆, și (alchil C₁₋₆)carbonil;

R¹, R² și R³ sunt fiecare selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen și alchil C₁₋₆ (în care, alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alcoxi C₁₋₆, și hidroxi);

R⁴, R⁵ și R⁶ sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, un atom de halogen, și alchil C₁₋₆;

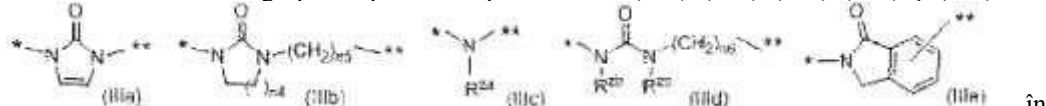
R⁷ și R⁸ împreună cu un atom de carbon la care ei sunt atașați formează un inel cicloalcan C₃₋₈, în care cicloalchilul C₃₋₈ astfel format este substituit opțional cu unul sau mai mulți alchil C₁₋₆, în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți hidroxi;

n₁ este un număr întreg de la 0 până la 3; n₂ este un număr întreg de la 0 până la 5; R⁹ este selectat dintre o grupare reprezentată prin Formula (IIa), (IIb), (IIc), (IId):



-CO₂R^{9f}, și -C(=O)-NR^{9g}R^{9h}; și R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, și R^{9g} sunt fiecare selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆ (în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen și alcoxi C₁₋₆), și (alchil C₁₋₆)carbonil, R^{9e} este un atom de hidrogen, sau alchil C₁₋₆ care este substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen, R^{9f} este un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆, R^{9h} este un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆, (alchil C₁₋₆)carbonil, ciano, sau -S(=O)_{n3}-R⁹ⁱ; n₃ este un număr întreg de la 0 până la 2, R⁹ⁱ este alchil C₁₋₆;

Z¹ este selectat dintre o grupare reprezentată prin Formula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), și (IIIe):



în care R^{2a} este selectat dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆, și (alchil C₁₋₆)carbonil, R^{2b} și R^{2c} sunt în mod independent un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆, n₄ este un număr întreg de la 1 până la 3, n₅ și n₆ sunt în mod independent un număr întreg de la 0 până la 10 (*represents a position of attachment with a pyrazolopyridine structure, **represents a position of attachment with Z²); Z² este selectat dintre:

i) cicloalchil C₃₋₁₅ care este substituit opțional cu unul sau mai mulți -NR^{2d}R^{2e},

ii) aril C₆₋₁₀ care este substituit opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent din Grupul C, și iii) heteroaril cu 5 până la 10 membri care este substituit opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent din Grupul D:

Grup C:

a) un atom de halogen,
b) $-NR^{zd2}R^{ze2}$; în care R^{zd2} și R^{ze2} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, alchil C_{1-6} și (alchil C_{1-6})carbonil, în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu unul sau mai mulți alcoxi C_{1-6} ,

c) $-S(=O)_{n7}-R^{zh1}$; în care $n7$ este un număr întreg de la 0 până la 2, R^{zh1} este alchil C_{1-6} , d) alchil C_{1-6} ;

e) alcoxi C_{1-6} ; în care alcoxi C_{1-6} este substituit opțional cu unul sau mai mulți hidroxi,

f) heteroaril cu 5 până la 10 membri; în care heteroarilul cu 5 până la 10 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre $NR^{zk1}R^{zl1}$, în care R^{zk1} și R^{zl1} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen și alchil C_{1-6} .

Grup D:

a) oxo,

b) un atom de halogen,

c) alchil C_{1-6} ; în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, hidroxi, alcoxi C_{1-6} , și heterocicil cu 3 până la 12 membri, în care heterocicilul cu 3 până la 12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți alchil C_{1-6} , și

d) heterocicil cu 3 până la 12 membri;

o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului.

[2] Compusul în conformitate cu [1], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care Q^1 este fenil sau piridil, și fenilul sau piridilul este substituit cu unu până la patru substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen și alchil C_1 .

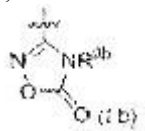
6.

[3] Compusul în conformitate fie cu [1] sau fie [2], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care Y este $-C(=O)-$.

[4] Compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [3], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care R^1 este un atom de hidrogen.

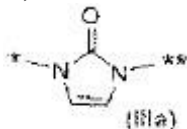
[5] Compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [4], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care $n1$ și $n2$ sunt ambele 0.

[6] Compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [5], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care R^9 este reprezentat prin Formula (IIb):



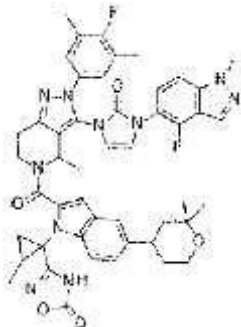
[7] Compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [6], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care X este $-N=$, $-CH=$, sau $-CF=$.

[8] Compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [7], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care Z^1 este reprezentat prin Formula (IIIa):

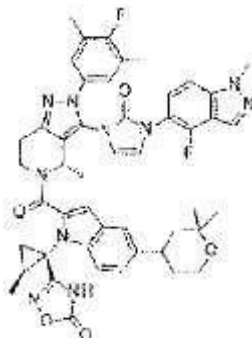


(*reprezintă o poziție de legare cu o structură de pirazolopiridină, **reprezintă o poziție de legare cu Z^2).

[9] Compusul în conformitate cu [1], o sare a acestuia sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, care este:



[10] Compusul în conformitate cu [9], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului reprezentat prin formula:



[11] Sarea hemicalcică hidrat a compusului în conformitate cu [10].

[12] O compoziție farmaceutică cuprinzând compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [11], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, ca ingredient activ.

[13] Compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [11], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, pentru utilizare în prevenirea sau tratamentul diabetului zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2), hiperglicemiei, toleranței scăzute la glucoză, diabetului zaharat dependent de insulină (diabet de tip 1), complicației diabetice, obezității, hipertensiunii, hiperlipidemie, arteriosclerozei, bolii coronariene, infarctului cerebral, steatohepatitei nealcoolice, bolii Parkinson, sau demenței.

[14] Compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [11], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, pentru utilizare în prevenirea sau tratamentul diabetului zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2) sau obezității.

Aici este divulgat un agent preventiv sau un agent terapeutic pentru diabetul zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2), hiperglicemie, toleranță scăzută la glucoză, diabet zaharat dependent de insulină (diabet de tip 1), complicație diabetică, obezitate, hipertensiune, hiperlipidemie, arterioscleroză, boală coronariană, infarct cerebral, steatohepatită nealcoolică, boală Parkinson, sau demență, în care agentul preventiv sau agentul terapeutic cuprinde compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [11], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului ca ingredient activ. Un exemplu de demență este boala Alzheimer.

Este divulgat aici un agent preventiv sau un agent terapeutic pentru diabetul zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2) sau obezitate cuprinzând compusul în conformitate cu oricare dintre [1] până la [11], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, ca ingredient activ.

Este divulgat aici un compus pentru utilizare într-o metodă pentru prevenirea sau tratarea diabetului zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2), hiperglicemiei, toleranței scăzute la glucoză, diabetului zaharat dependent de insulină (diabet de tip 1), complicației diabetice, obezității, hipertensiunii, hiperlipidemie, arteriosclerozei, bolii coronariene, infarctului cerebral, steatohepatitei nealcoolice, bolii Parkinson, sau demenței, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de compus în conformitate cu oricare dintre [1] până la [11], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului la un subiect. Un exemplu de demență este boala Alzheimer.

Este divulgat aici un compus pentru utilizare într-o metodă pentru prevenirea sau tratarea diabetului zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2) sau obezității, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de compus în conformitate cu oricare dintre [1] până la [11], o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului la un subiect.

EFECTE AVANTAJOASE ALE INVENȚIEI

Compusul, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului din prezenta invenție, are un efect similar cu peptida GLP-1 ca un agonist al receptorului GLP-1, și furnizează un agent nepeptidic pentru prevenirea sau tratarea diabetului zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2) sau obezității care este de așteptat să furnizeze o biodisponibilitate suficientă prin administrarea orală.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Fig. 1 prezintă rezultatul măsurării prin difractometrie cu raze X pe pulbere a cristalului unei săruri de sodiu hidrat a Compusului 1 obținut în Exemplul 163 (Mostra 160a). Axa verticală prezintă intensitatea de difracție și axa orizontală prezintă unghiul de difracție 2θ (°).

Fig. 2 prezintă rezultatul măsurării prin difractometrie cu raze X pe pulbere a cristalului unei săruri de sodiu hidrat a Compusului 1 obținut în Exemplul 163 (Mostra 160b). Axa verticală prezintă intensitatea de difracție și axa orizontală prezintă unghiul de difracție 2θ (°).

Fig. 3 prezintă rezultatul măsurării prin difractometrie cu raze X pe pulbere a cristalului din Compusul exemplificativ 66 obținut în Exemplul 163 (Mostra 161a). Axa verticală prezintă intensitatea de difracție și axa orizontală prezintă unghiul de difracție 2θ (°).

Fig. 4 prezintă rezultatul măsurării prin difractometrie cu raze X pe pulbere a cristalului din Compusul exemplificativ 66 obținut în Exemplul 163 (Mostra 161b). Axa verticală prezintă intensitatea de difracție și axa orizontală prezintă unghiul de difracție 2θ (°).

Fig. 5 prezintă rezultatul măsurării prin difractometrie cu raze X pe pulbere a cristalului unei săruri de calciu hidrat din Compusul exemplificativ 67 obținut în Exemplul 163 (Mostra 162a). Axa verticală prezintă intensitatea de difracție și axa orizontală prezintă unghiul de difracție 2θ (°).

Fig. 6 prezintă rezultatul măsurării prin difractometrie cu raze X pe pulbere a cristalului unei săruri de calciu hidrat din Compusul exemplificativ 67 obținut în Exemplul 163 (Mostra 162b). Axa verticală prezintă intensitatea de difracție și axa orizontală prezintă unghiul de difracție 2θ (°).

Fig. 7 prezintă rezultatul termogravimetric/analizei termice diferențiale al cristalului unei săruri de sodiu hidrat a Compusului 1 obținut în Exemplul 164. Axa orizontală prezintă temperatura (°C), și axa verticală dreaptă prezintă modificarea masei (%) mostrei în termogravimetrie. Axa verticală stângă prezintă fluxul termic observat în analiza termică diferențială.

Fig. 8 prezintă rezultatul termogravimetric/analizei termice diferențiale al cristalului unei săruri de calciu hidrat din Compusul exemplificativ 67 obținut în Exemplul 164. Axa orizontală prezintă temperatura (°C), și axa verticală dreaptă prezintă modificarea masei (%) mostrei în termogravimetrie. Axa verticală stângă prezintă fluxul termic observat în analiza termică diferențială.

Fig. 9 prezintă impactul Compusului exemplificativ 67 și al exenatidei asupra secreției de insulină după administrarea intravenoasă de glucoză la maimuțele cynomolguss masculi. Aria de sub curba de insulină este prezentată printr-o valoare medie $\pm$ eroarea standard

(n=6). Fiecare agent farmaceutic a fost administrat într-un concept încrucișat. *indică faptul că valoarea grupului prezintă o diferență semnificativă statistic versus cea a grupului cu vehicul la $P<0,025$, și **indică faptul că valoarea grupului prezintă o diferență semnificativă statistic versus cea a grupului cu vehicul la $P<0,005$ (test Williams). Concentrația din fiecare medicament este o valoare medie a concentrației plasmatice măsurate a medicamentului.

Fig. 10 prezintă impactul Compusului exemplificativ 67 și al exenatidei asupra nivelurilor de glucoză plasmatică după administrarea intravenoasă de glucoză la maimuțele cynomolguss masculi. Aria de sub curba de glucoză plasmatică este prezentată printr-o valoare medie $\pm$ eroarea standard (n=6). Fiecare agent farmaceutic a fost administrat într-un concept încrucișat. *indică faptul că valoarea grupului prezintă o diferență semnificativă statistic versus cea a grupului cu vehicul la $P<0,025$, și **indică faptul că valoarea grupului prezintă o diferență semnificativă statistic versus cea a grupului cu vehicul la $P<0,005$ (test Williams). Concentrația din fiecare medicament este o valoare medie a concentrației plasmatice măsurate a medicamentului.

Fig. 11 prezintă impactul Compusului exemplificativ 67 și al exenatidei asupra consumului alimentelor de către maimuțele cynomolguss masculi. Consumul alimentelor este prezentat printr-o valoare medie $\pm$ deviația standard (n=6). Fiecare agent farmaceutic a fost administrat într-un concept încrucișat. *indică faptul că valoarea grupului prezintă o diferență semnificativă statistic versus cea a grupului cu vehicul la $P<0,025$, și **indică faptul că valoarea grupului prezintă o diferență semnificativă statistic versus cea a grupului cu vehicul la $P<0,005$ (test Williams).

Fig. 12 prezintă profilul în timp al concentrațiilor plasmatice pentru medicament după administrarea orală a acestei substanțe la maimuțele cynomolguss masculi. Concentrațiile plasmatice sunt reprezentate prin valori medii de n=2 pentru fiecare dozaj.

DESCRIEREA REALIZĂRILOR

Prezenta invenție este descrisă în continuare mai jos.

Definiție

Termenul „un atom de halogen” înseamnă în prezenta invenție un atom de fluor, un atom de clor, un atom de brom, un atom de iod și altele asemenea. Un atom de halogen care este preferat ca substituent al arilului în prezenta invenție (de exemplu R^a când X în Formula (I) este $CR^a=$) este un atom de fluor și un atom de clor. Un atom de halogen care este preferat ca substituent al alchilului în prezenta invenție (de exemplu un substituent al alchilului C_{1-6} când arilul C_{6-10} sau heteroarilul cu 5 până la 10 membri de Q^1 este substituit cu alchil C_{1-6}) este un atom de fluor și un atom de clor. Exemplele specifice de alchil C_{1-6} având un atom de halogen ca substituent includ, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, clorometil,

pentafluoroetil, 2-fluoroetil, 2,2,2trifluoroetil, 2-cloroetil, heptafluoropropil, 3,3,3-trifluoropropil, 2,3-dicloropropil, 1-fluoro-3bromopropil, 4-bromobutil, 3,3,3,4,4-pentafluorobutil, 4,4-diclorobutil, 5-iodopentil, 5,5difluoropentil, 6-clorohexil, și 6,6,6-trifluorohexil.

Termenul „alchil C₁₋₆” în prezenta invenție, este o grupare alchil cu catenă liniară sau cu catenă ramificată cu 1 până la 6 atomi de carbon. Exemplele includ metil, etil, n-propil, i-propil, nbutil, i-butil, sec-butil, t-butil, 1-metilpropil, n-pentil, izopentil, 2-metilbutil, 1,1-dimetilpropil, 1etilpropil, n-hexil, 4-metilpentil, și 2-etilbutil.

Termenul „alcoxi C₁₋₆” în prezenta invenție, înseamnă o grupare: grupare alchil C₁₋₆ -O-, al cărei alchil C₁₋₆ este deja definit. Exemplele includ metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, ibutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, 1-metilpropoxi, n-pentiloxi, izopentiloxi, 2-metilbutoxi, 1,1dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentiloxi, și 2-etilbutoxi.

Termenul „(alchil C₁₋₆)carbonil” în prezenta invenție, înseamnă o grupare: grupare (alchil C₁₋₆)-C(O)-, al cărei alchil C₁₋₆ este deja definit. Exemplele includ metilcarbonil (acetil), etilcarbonil (propionil), n-propilcarbonil, i-propilcarbonil, n-butilcarbonil, i-butilcarbonil, sec-butilcarbonil, tbutilcarbonil, 1-metilpropilcarbonil, n-pentilcarbonil, izopentilcarbonil, 2-metilbutilcarbonil, 1,1dimetilpropilcarbonil, 1-etilpropilcarbonil, n-hexilcarbonil, 4-metilpentilcarbonil, și 2-etilbutilcarbonil.

Termenul „aril C₆₋₁₀” în prezenta invenție, înseamnă o grupare carbociclică aromatică, și poate conține o porțiune nearomatică în plus față de porțiunea aromatică. Inelul poate fi monociclic, sau el poate fi un aril biciclic care este condensat cu un inel benzenic sau cu un inel arilic monociclic. Exemplele includ fenil, 1-naftil, 2-naftil, azulenil, izocromanil, 2,4-dihidro-1Hizochinolin-3-onil, și 1,3-dihidrobenzimidazol-2-onil. Un exemplu preferabil este fenilul.

Termenul „heteroaril” în prezenta invenție, înseamnă o grupare ciclică aromatică cu 5 până la 10 membri, care cuprinde, printre atomii care constituie un inel, unul sau mai mulți heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de oxigen și un atom de sulf, și poate conține o porțiune nearomatică în plus față de porțiunea aromatică. Inelul poate fi monociclic, sau el poate fi un heteroaril biciclic care este condensat cu un inel benzenic sau cu un inel heteroarilic monociclic. Exemplele includ furil, tienil, pirolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, izotiazolil, oxazolil, izooxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, piridil, pirimidil, piridazinil, pirazinil, triazinil, benzofuranil, benzotienil, benzotiadiazolil, benzotiazolil, benzooxazolil, benzooxadiazolil, benzoimidazolil, indolil, izoindolil, indazolil, chinolil, izochinolil, cinolinil, chinazolinil, chinoxalinil, benzodioxolil, indolizinil, imidazopiridil, benzoizoxazolil, și benzoizotiazolil.

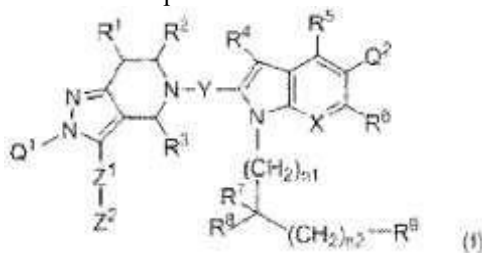
Termenul „heterociclic” în prezenta invenție, înseamnă o grupare ciclică nearomatică cuprinzând unul sau mai mulți heteroatomi selectați dintre atomi de azot, oxigen și sulf, și ea poate fi complet saturată sau parțial nesaturată. Inelul poate fi un inel monociclic, un inel biciclic sau un inel spiro cu 3 până la 12 membri, preferabil cu 3 până la 10 membri. Exemplele includ oxetanal, azetidil, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonanil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, pirolidinil, tetrahidropiridinil, tetrahidrofuranil, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptil, 2-azaspiro[3,3]heptil, 2,6diazaspiro[3,3]heptil, 2-tia-6-azaspiro[3,3]heptil, oxazolidinil, tiazolidinil, imidazolidinil, pirazolidinil, tianil, oxanil, tioxanil, indolinil, izoindolinil, tetrahidroindolinil, chinuclidinil, azepinil, și tropanil.

Termenul „cicloalchil C₃₋₁₅” din prezenta invenție, înseamnă o grupare monovalentă derivată prin îndepărtarea oricărui atom de hidrogen singur dintr-o hidrocarbură alifatică saturată ciclică având 3 până la 15 atomi de carbon. De asemenea, termenul „cicloalchil C₃₋₈” înseamnă un cicloalchil cu trei până la opt atomi de carbon. Exemplele includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, și ciclooctil. De asemenea, termenul „cicloalchil C₃₋₆” înseamnă un cicloalchil cu 3 până la 6 atomi de carbon. Când două grupări împreună, formează un inel cicloalcan C₃₋₁₅, gruparea rezultată este bivalentă. Exemplele includ ciclopropan-1,1-diil, ciclobutan-1,1-diil, ciclopentan-1,1-diil, ciclohexan-1,1-diil, cicloheptan-1,1-diil, și ciclooctan-1,1-diil.

Când două grupări pe doi atomi de carbon sunt combinate pentru a forma un inel carbociclic C₃₋₈, inelul rezultat formează un inel condensat. Exemplele includ structuri inelare astfel încât cei doi atomi de carbon sunt legați prin -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, și -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

În plus, inelul cicloalcan, inelul carbociclic, hidrocarbura ciclică în cicloalchil, pot fi un inel reticulat. Exemplele de inele reticulate în cicloalchilul C₃₋₁₅ includ, bicyclo[1,1,0]butan, bicyclo[3,2,1]octan, bicyclo[5,2,0]nonan, bicyclo[4,3,2]undecan, tricyclo[2,2,1,0^{2,6}]heptan, tricyclo[4,3,1,1^{2,5}]undecan, tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]decan (adamantan), tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-2-iliden (2-adamantiliden), pentacyclo[4,2,0,0^{2,5},0^{3,8},0^{4,7}]octan (cuban), și exemplele de cicloalchil C₃₋₁₅ includ bicyclo[1,1,0]butil, bicyclo[3,2,1]octil, bicyclo[5,2,0]nonil, bicyclo[4,3,2]undecil, tricyclo[2,2,1,0^{2,6}]heptil, tricyclo[4,3,1,1^{2,5}]undecil, adamantil, 2-adamantilidenil, și cubanil.

Prezenta invenție furnizează un compus reprezentat prin Formula (I), o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului.



X este -N= sau -CR^a=; R^a este selectat dintre un atom de hidrogen, un atom de halogen, și alchil C₁₋₆. X este preferabil -N=, -CH=, sau -CF=, mai preferabil -CH=.

Y este selectat dintre -C(=O)-, -CHR-, și -S(=O)₂-; R este un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆.

Q¹ este aril C₆₋₁₀ sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5 până la 10 membri sunt substituiți opțional cu unu până la cinci substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alchil C₁₋₆ (în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen), și alcoxi C₁₋₆. Q¹ este preferabil fenil sau piridil, în care fenilul sau piridilul este substituit cu unul până la patru substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen și alchil C₁₋₆. Mai preferabil Q¹ este fenil substituit cu doi până la trei substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen și alchil C₁₋₆.

Q² este heterociclic cu 3 până la 12 membri sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care heterociclicul cu 3 până la 12 membri și heteroarilul cu 5 până la 10 membri sunt substituiți opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alchil C₁₋₆ (în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen), alcoxi C₁₋₆, și -NR^{Qa}R^{Qb}, și două grupări alchil C₁₋₆ împreună cu un atom de carbon la care ele sunt atașate pot forma un inel carbociclic C₃₋₈; și R^{Qa} și R^{Qb} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆, și (alchil C₁₋₆)carbonil.

Preferabil, Q² este

i) heterociclic cu 6 membri, în care heterociclicul cu 6 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți alchil C₁₋₆, și două grupări alchil C₁₋₆ împreună cu un atom de carbon la care ele sunt atașate, pot forma un inel carbociclic C₃₋₈, sau ii) heteroaril cu 5 până la 6 membri, în care heteroarilul cu 5 până la 6 membri este substituit opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, și -NR^{Qc}R^{Qd}, și R^{Qc} și R^{Qd} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen și alchil C₁₋₆. Preferabil, Q² este heterociclic sau heteroaril cu 5 până la 6 membri, în care heterociclicul cu 5 până la 6 membri și heteroarilul cu 5 până la 6

memberi sunt substituiți opțional cu unu până la trei alchil C₁₋₆.

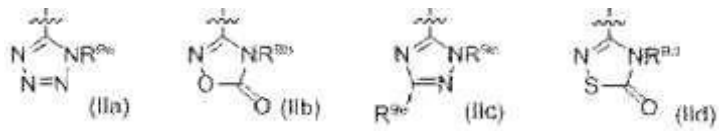
R¹, R² și R³ sunt fiecare selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen și alchil C₁₋₆ (în care, alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alcoxi C₁₋₆, și hidroxi). Preferabil, combinațiile de R¹, R² și R³ sunt selectate dintre: toți atomi de hidrogen; R¹ este un atom de hidrogen, R² este un atom de hidrogen, și R³ este alchil C₁₋₆; și R¹ este un atom de hidrogen, R² este alchil C₁₋₆, și R³ este alchil C₁₋₆.

R⁴, R⁵ și R⁶ sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, un atom de halogen, și alchil C₁₋₆. Este preferat ca R⁴, R⁵ și R⁶ să fie în mod independent un atom de hidrogen sau un atom de fluor. Mai preferabil, combinațiile de R⁴, R⁵, și R⁶ sunt: toți atomi de hidrogen; sau R⁴ este un atom de hidrogen, R⁵ este un atom de hidrogen, și R⁶ este un atom de fluor.

R⁷ și R⁸ împreună cu un atom de carbon la care ei sunt atașați formează un inel cicloalcan C₃₋₈, în care cicloalchilul C₃₋₈ astfel format este substituit opțional cu unul sau mai mulți alchil C₁₋₆, în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți hidroxi. Cicloalchilul C₃₋₈ este preferabil cicloalchil C₃₋₆. Un cicloalchil C₃₋₆ preferabil este, de exemplu, ciclopentilul.

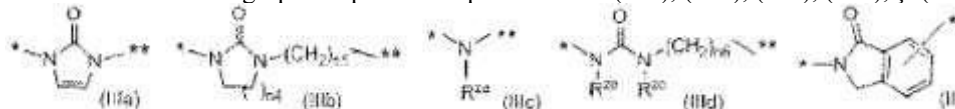
n₁ este un număr întreg de la 0 până la 3; n₂ este un număr întreg de la 0 până la 5. n₁ și n₂ sunt fiecare preferabil 0 până la 2, mai preferabil 0 până la 1, și chiar mai preferabil 0. De asemenea, combinația de n₁ și n₂ este preferabil 0 și 0, 0 și 1, 0 și 2, 1 și 0, 1 și 1, 2 și 0, mai preferabil 0 și 0, 0 și 1, 1 și 0, 2 și 0, și chiar mai preferabil 0 și 0.

R⁹ este selectat dintre o grupare reprezentată prin Formula (IIa), (IIb), (IIc), (IId):



-CO₂R^{9f}, și -C(=O)-NR^{9g}R^{9h}; și R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, și R^{9g} sunt fiecare selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆ (în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen și alcoxi C₁₋₆), și (alchil C₁₋₆)carbonil, R^{9e} este un atom de hidrogen, sau alchil C₁₋₆ care este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, R^{9f} este un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆, R^{9h} este un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆, (alchil C₁₋₆)carbonil, ciano, sau S(=O)_{n3}-R⁹ⁱ; n₃ este un număr întreg de la 0 până la 2, și R⁹ⁱ este alchil C₁₋₆.

Z¹ este selectat dintre o grupare reprezentată prin Formula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), și (IIIe):



în care R^{2a} este selectat dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆, și (alchil C₁₋₆)carbonil, R^{2b} și R^{2c} sunt în mod independent un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆, n₄ este un număr întreg de la 1 până la 3, n₅ și n₆ sunt în mod independent un număr întreg de la 0 până la 10.

*reprezintă o poziție de legare cu o structură pirazolopiridinică, **reprezintă o poziție de legare cu Z².

Z² este selectat dintre

i) cicloalchil C₃₋₁₅ care este substituit opțional cu unul sau mai mulți -NR^{zd}R^{ze},
ii) aril C₆₋₁₀ care este substituit opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent din Grupul C, și iii) heteroaril cu 5 până la 10 membri care este substituit opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent din Grupul D.

Mai preferabil, Z² este selectat dintre

i) aril C₆₋₁₀ care este substituit opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent din Grupul C, și ii) heteroaril cu 5 până la 10 membri care este substituit opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent din Grupul D.

Grupul C:

a) un atom de halogen,
b) -NR^{zd2}R^{ze2}; în care R^{zd2} și R^{ze2} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆ și (alchil C₁₋₆)carbonil, în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți alcoxi C₁₋₆,

c) -S(=O)_{n7}-R^{zh1}; în care n₇ este un număr întreg de la 0 până la 2, R^{zh1} este alchil C₁₋₆,

d) alchil C₁₋₆;

e) alcoxi C₁₋₆; în care alcoxi C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți hidroxi,

f) heteroaril cu 5 până la 10 membri; în care heteroarilul cu 5 până la 10 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre -NR^{zk1}R^{zl1}, în care R^{zk1} și R^{zl1} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen și alchil C₁₋₆.

Grupul D:

a) oxo,

b) un atom de halogen,

c) alchil C₁₋₆; în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, și heterocicil cu 3 până la 12 membri, în care heterocicilul cu 3 până la 12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți alchil C₁₋₆, și

d) heterocicil cu 3 până la 12 membri.

Compusul reprezentat prin Formula (I) din prezenta invenție este preferabil astfel încât Z¹ este o grupare reprezentată prin Formula (IIIa), Y este -C(=O)-, R⁹ este o grupare reprezentată prin Formula (IIb), R^{9b} este un atom de hidrogen, R⁷ și R⁸ împreună cu un atom de carbon la care ei sunt atașați formează un inel cicloalcan C₃₋₁₅ care este substituit cu unu până la trei alchil C₁₋₆, și unu până la trei alchil C₁₋₆ nesubstituiți.

În continuare, exemplele metodei de producere a unui compus reprezentat prin Formula (I), a unei săruri a acestuia, sau a unui solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, sunt explicate prin următoarele scheme.

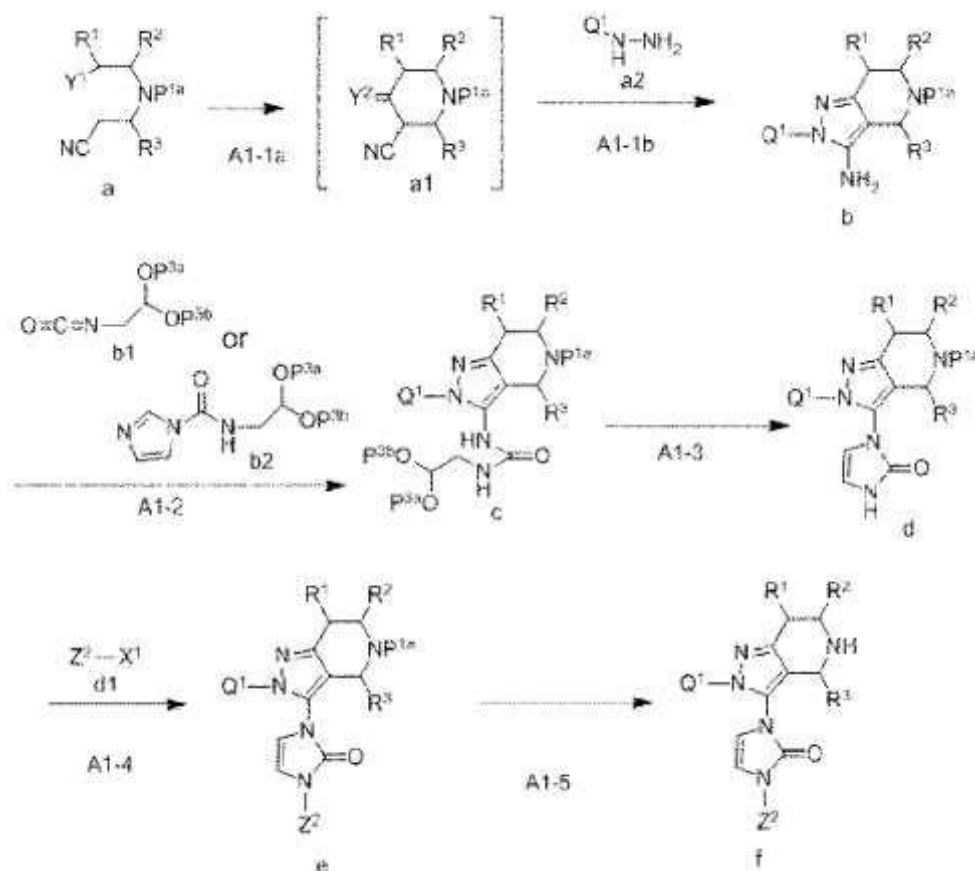
Compusul reprezentat prin Formula (I), o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, sunt produse prin efectuarea

i) metodei generale de producție A1 sau a metodei generale de producție A2, ii) metodei generale de producție B, și iii) metodei generale de producție C.

Această metodă de producție este un exemplu al unei metode preferabile de producție a unui compus cu Formula (I), în care Z^1 este o grupare reprezentată prin Formula (IIIa), Y este reprezentat prin -C(=O)-, R^9 este o grupare reprezentată prin Formula (IIb), și R^{9b} este un atom de hidrogen, care este, un compus reprezentat prin Formula (Ia). Este de asemenea un exemplu al unei metode preferabile de producție pentru un compus în care R^7 și R^8 împreună cu un atom de carbon la care ei sunt atașați formează un inel cicloalcan C_{3-15} substituit cu 1 până la 3 grupări alchil C_{1-6} , în care grupările alchil nu sunt substituite. De notat că în cazul în care o materie primă sau un produs țintă ale unei etape date suferă o transformare chimică nedorită sub condițiile de reacție ale acelei etape, este posibil să se obțină produsul țintă al acelei etape prin protejarea sau deprotejarea unei grupări funcționale. T.W.Greene, P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, ediția a patra, John Wiley&Sons, Inc., New York (2007) poate fi referită pentru a selecta gruparea de protecție și metoda de protejare și de deprotejare. Unele exemple de protejare și deprotejare ale unei grupări funcționale sunt prezentate în schema de mai jos.

<Metoda generală de producție A1>

Compusul f poate fi sintetizat prin metoda generală de producție A1 ilustrată prin următoarea schemă.



în care, P^2 este un atom de hidrogen sau alchil C_{1-6} , P^{1a} este o grupare de protecție amino, P^{3a} și P^{3b} sunt în mod independent alchil C_{1-6} , sau P^{3a} și P^{3b} împreună cu atomii de oxigen la care ei sunt atașați și un atom de carbon la care atomii de oxigen sunt atașați, pot forma un inel 1,3dioxacicloalcan cu 5 până la 7 membri, Y^1 este ciano sau -CO-OP², Y^2 este =O sau =NH, și X^1 este o grupare îndepărtabilă.

O grupare de protecție amino include de exemplu formil, (alchil C_{1-6})carbonil (acetil, propionil, butiril, izobutiril, valeril, izovaleril, pivaloil, etc.), carbamoil, alcocixarbonil C_{1-6} (metoxicarbonil, etoxicarbonil, izopropiloxicarbonil, sec-butoxicarbonil, t-butoxicarbonil, etc.), silil substituit (trimetilsilil, trietilsilil, triizopropilsilil, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil, etc.), aralchiloxicarbonil (benziloxicarbonil, 9-fluorenilmetiloxicarbonil, etc.), alil, și aralchil. Gruparea îndepărtabilă include, de exemplu, un atom de halogen, acetiloxi, trifluoroacetiloxi, metansulfoniloxi, paratoluensulfoniloxi.

Etapă A1-1a:

Compusul a1 poate fi obținut prin punerea în reacție a Compusului cu o bază.

Exemplele de baze includ hidruri metalice cum ar fi hidrura de sodiu, hidrura de potasiu, hidrura de litiu; și alcoxi metalici cum ar fi t-butoxid de potasiu, t-butoxid de sodiu, t-butoxid de litiu, t-pentoxid

de potasiu, t-pentoxid de sodiu, și t-pentoxid de litiu. Este preferat un alcoxid metalic cum ar fi t-butoxidul de potasiu.

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri, cum ar fi tetrahidrofuranul (THF), dietil eterul, și dioxanul, și THF este preferat.

5 Temperatura reacției este în mod normal de la -30°C până la 30°C, preferabil de la -10°C până la 10°C. Timpul de reacție este în mod normal de la 15 min. până la 5 ore, preferabil de la 30 min. până la 3 ore.

Compusul a1 poate fi izolat, sau el poate fi supus la etapa A1-1b fără a fi izolat.

10 Compusul a poate fi obținut ca produs comercial de la Aldlab Chemicals, LLC sau Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. El poate fi de asemenea sintetizat prin referire la Bioorganic Medicinal Chemistry, 1999, 7, 795-809, sau CN 103086955.

De notat că Compusul a1 poate fi obținut ca o sare de metal alcalin cum ar fi o sare de potasiu prin aducerea în contact cu o bază utilizată în reacție, și o astfel de sare poate fi supusă la etapa următoare. **Etapa A1-1b:**

15 Compusul a1 poate fi reacționat cu Compusul a2 pentru a obține Compusul b. Această reacție poate fi efectuată preferabil în prezența unui acid.

Exemplele de acid includ, de exemplu, acizi cum ar fi acidul clorhidric, acidul acetic, acidul metansulfonic, acidul p-toluensulfonic, și sărurile unei baze slabe și ale unui acid puternic cum ar fi sarea piridină a acidului clorhidric.

20 Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de hidrocarburi (hexan, heptan, benzen, toluen, xilen, etc.) și solvenți pe bază de alcool (metanol, etanol, etc.).

În plus, apa poate exista în amestecul de reacție.

Temperatura reacției este în mod normal de la 40°C până la 200°C, preferabil de la 60°C până la 150°C.

25 Timpul de reacție este în mod normal de la 6 min. până la 30 ore, preferabil de la 30 min. până la 3 ore.

Compusul a2 poate fi obținut comercial ca sare cu acidul clorhidric atașat la aceasta de la Alfa Aesar, etc. Cu referire la Synlett, 2011, 17, 2555-2558, Compusul a2 a cărui porțiune hidrazină este protejată cu t-butoxicarbonil poate fi utilizat după ce este deprotejat cu un acid cum ar fi acidul metansulfonic. De asemenea, cu referire la Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46, 1546-1553, Compusul a2 poate fi sintetizat prin utilizarea compusului: Q¹-NH₂ ca compus inițial.

Etapa A1-2:

Compusul b poate fi reacționat cu Compusul b1 sau cu Compusul b2 în prezența unei baze pentru a obține Compusul c.

35 Exemplele de baze includ amine terțiare (trietilamină, N-metilmorfolină, diizopropiletilamină, DBU, DABCO, etc.), compuși aromatici care conțin azot (piridină, dimetilaminopiridină, picolină, (2,6-)lutidină, pirazină, piridazină, etc.), hidruri metalice cum ar fi hidrura de sodiu, hidrura de potasiu, hidrura de litiu; și alcoxizi metalici cum ar fi t-butoxidul de potasiu, t-butoxidul de sodiu, t-butoxidul de litiu, t-pentoxidul de potasiu, t-pentoxidul de sodiu, și t-pentoxidul de litiu. Când se utilizează Compusul b2, un metal alcoxid cum ar fi t-butoxidul de potasiu este preferat.

40 Exemplele de solvenți care pot fi utilizați includ solvenți pe bază de alcool cum ar fi metanolul, și etanolul; solvenți pe bază de eteri cum ar fi THF, și dietil eterul; solvenți pe bază de esteri cum ar fi acetatul de etil, și acetatul de metil; solvenți pe bază de nitril cum ar fi acetonitrilul, benzonitrilul, și cianura de benzil; solvenți pe bază de amide cum ar fi N,N-dimetil acetamida (DMA), N,N-dimetilimidazolidinona (DMI), și DMF. Un solvent pe bază de amide cum ar fi DMA, este preferat. Temperatura reacției este în mod normal de la -50°C până la 70°C, preferabil de la -30°C până la 50°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 15 min. până la 72 de ore, preferabil de la 1 oră până la 30 de ore.

50 Compusul b1 poate fi obținut comercial de la Enamine LTD., etc. Cu referire la WO 2006/048727, Compusul b1 poate fi sintetizat prin punerea în reacție a compusului: H₂NCH₂CH(OP^{3a})(OP^{3b}) cu fosgenul sau trifosgenul. Compusul b2 poate fi obținut comercial de la UkrOrgSyntez Ltd., etc. Cu referire la WO 99/50262, Compusul b2 poate fi sintetizat prin punerea în reacție a compusului: H₂NCH₂CH(OP^{3a})(OP^{3b}) cu un diizocianat cum ar fi CDI.

Etapa A1-3:

55 Compusul c poate fi reacționat cu un acid pentru a obține Compusul d.

Exemplele de acizi includ acizi anorganici (acid clorhidric, acid bromhidric, acid iodhidric, acid sulfuric, acid fosforic, etc.), acizi sulfonici (acid metansulfonic, acid benzensulfonic, acid toluensulfonic, etc.), și acizi carboxilici (acid formic (FA), acid acetic, acid oxalic, acid maleic, acid fumaric, acid citric,

acid malic, acid succinic, acid malonic, acid gluconic, acid mandelic, acid benzoic, acid salicilic, acid fluoroacetic, acid trifluoroacetic (TFA), acid tartric, acid propionic, acid glutaric, etc.).

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de esteri (eter, tetrahidrofuran (THF), dioxan, dimetoxietan, ciclopentilmetil eter, etc.), solvenți pe bază de hidrocarburi aromatice (benzen, toluen, xilen, chinolină, clorobenzen, etc.), solvenți pe bază de hidrocarburi alifaticice (pentan, hexan, heptan, octan, ciclohexan, etc.), solvenți pe bază de amide (N,N-dimetil formamidă, N,N-dimetil acetamidă, N-metilpirolidonă), solvenți pe bază de alcool (metanol, etanol, 2,2,2-trifluoroetanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, sec-butanol, pentanol, hexanol, ciclopropanol, ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilen glicol, 1,3-propandiol, 1,4-butanediol, 1,5-pentandiol, etc.), solvenți pe bază de ester acetati (acetat de metil, acetat de etil, acetat de izopropil), acetonitril, și un solvent amestecat al acestora. Un solvent pe bază de eter, cum ar fi tetrahidrofuranul, este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la 0°C până la 100°C, preferabil de la 10°C până la 80°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 10 min. până la 20 de ore, preferabil de la 30 min. până la 5 ore.

Etapă A1-4:

a) Când Z^2 este alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-15} și heterociclic cu 3 până la 12 membri, Compusul d poate fi reacționat cu Compusul d1 în prezența unei baze pentru a obține Compusul e.

Exemplele de baze includ hidruri metalice cum ar fi hidrura de sodiu, hidrura de potasiu, și hidrura de litiu; alcoxizi metalici cum ar fi t-butoxidul de potasiu, t-butoxidul de sodiu, t-butoxidul de litiu, t-pentoxidul de potasiu, t-pentoxidul de sodiu, și t-pentoxidul de litiu; și alchili metalici cum ar fi butillitiu, și etillitiu.

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri (eter, tetrahidrofuran (THF), dioxan, dimetoxietan, ciclopentilmetil eter, etc.), solvenți pe bază de hidrocarburi aromatice (benzen, toluen, xilen, chinolină, clorobenzen, etc.), solvenți pe bază de hidrocarburi alifaticice (pentan, hexan, heptan, octan, ciclohexan, etc.), și solvenți pe bază de amide (N,N-dimetil formamidă, N,N-dimetil acetamidă, N-metilpirolidonă, etc.). Un solvent pe bază de amide, cum ar fi N,N-dimetil acetamida, este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la 0°C până la 150°C, preferabil de la 20°C până la 120°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 15 min. până la 24 de ore, preferabil de la 30 min. până la 5 ore.

b) Când Z^2 este aril C_{6-10} și heteroaril cu 5 până la 10 membri, Compusul d poate fi reacționat cu Compusul d1 în prezența unei baze, a unui catalizator de cupru și a unui ligand, pentru a obține Compusul e.

Exemplele de baze includ o sare anorganică bazică slabă (carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, fosfat de potasiu, carbonat de cesiu, etc.), și o bază organică (trietil amină, piridină, fluorură de tetrabutilamoniu, etc.). O sare anorganică bazică slabă, cum ar fi carbonatul de potasiu, este preferată.

Exemplele de catalizator de cupru includ iodură de cupru (I), bromură de cupru (I), clorură de cupru (I), acetat de cupru (I), oxid de cupru (II), și trifluorometansulfonat de cupru (I), și iodura de cupru (I) este preferată.

Exemplele de ligand includ fenantrolină, chinolin-8-ol, 2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-dionă, și diamine cum ar fi N,N'-dimetiletan-1,2-diamină, trans-ciclohexan-1,2-diamină, și trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamină, și trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina este preferată.

Exemplele de solvent includ solvenți pe bază de eteri (eter, tetrahidrofuran (THF), dioxan, dimetoxietan, ciclopentilmetil eter, etc.), solvenți pe bază de hidrocarburi aromatice (benzen, toluen, xilen, chinolină, clorobenzen, etc.), solvenți pe bază de hidrocarburi alifaticice (pentan, hexan, heptan, octan, ciclohexan, etc.), solvenți pe bază de amide (N,N-dimetil formamidă, N,N-dimetil acetamidă, N-metilpirolidonă, etc.), solvenți pe bază de alcool (metanol, etanol, 2,2,2-trifluoroetanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, sec-butanol, pentanol, hexanol, ciclopropanol, ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilen glicol, 1,3-propandiol, 1,4-butanediol, 1,5-pentandiol, etc.), solvenți pe bază de ester acetati (acetat de metil, acetat de etil, acetat de izopropil, etc.), și acetonitril, și un solvent pe bază de amide, cum ar fi N-metilpirolidona este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la 30°C până la 200°C, preferabil de la 60°C până la 160°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 1 oră până la 15 ore, preferabil de la 3 ore până la 9 ore.

Etapă A1-5:

Compusul e poate fi deprotejat pentru a obține Compusul f.

Când gruparea de protecție P^{1a} este alcoxycarbonil C_{1-6} cum ar fi t-butoxycarbonil, este preferabil să se utilizeze un acid pentru deprotejare.

Exemplele de acizi includ acizi anorganici (acid clorhidric, acid bromhidric, acid iodhidric, acid sulfuric, acid fosforic, etc.), acizi sulfonici (acid metansulfonic, acid benzensulfonic, acid toluensulfonic, etc.), și acizi carboxilici (acid formic, acid acetic, acid oxalic, acid maleic, acid fumaric, acid citric, acid malic, acid succinic, acid malonic, acid gluconic, acid mandelic, acid benzoic, acid salicilic, acid fluoroacetic, acid trifluoroacetic, acid tartric, acid propionic, acid glutaric, etc.).

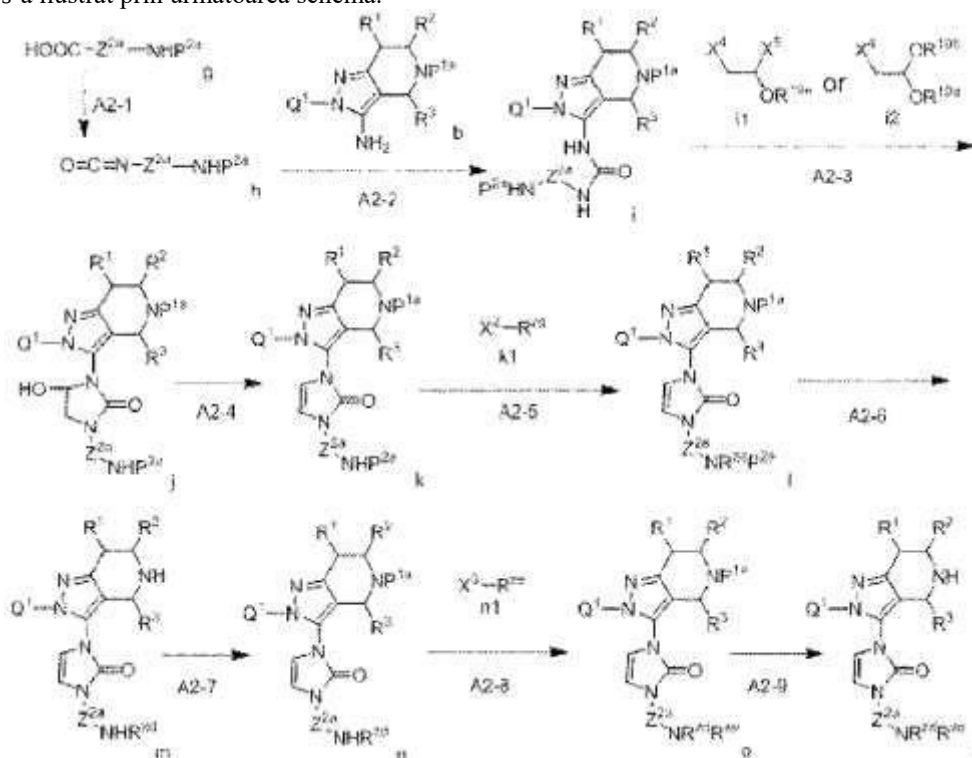
Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri (tetrahidrofuran, metiltetrahidrofuran, dietil eter, t-butilmetil eter, diizopropil eter, ciclopentilmetil eter, 1,2-dimetoxietan, etc.), solvenți pe bază de hidrocarburi (hexan, heptan, benzen, toluen, etc.), solvenți pe bază de amide (N,N-dimetil formamidă, N,N-dimetil acetamidă, N-metilpirolidonă, etc.), și solvenți pe bază de halogeni (diclorometan, cloroform, tetraclorură de carbon, etc.), și un solvent pe bază de amide, cum ar fi N-metilpirolidona, este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la 0°C până la 200°C , preferabil de la 10°C până la 120°C .

Timpul de reacție este în mod normal de la 30 min. până la 10 ore, preferabil de la 1 oră până la 6 ore.

De notat că, Compusul f poate fi obținut ca o sare cu acidul utilizat în reacție, și o astfel de sare poate fi supusă la etapa următoare. <Metoda generală de producție A2>

Când Z^2 este o grupare voluminoasă cum ar fi cicloalchilul C_{3-15} care este substituit cu $NR^{2d}R^{2e}$, este posibil să se sintetizeze Compusul p corespunzător cu Compusul f prin metoda generală de producție A2 cum s-a ilustrat prin următoarea schemă.



În formulă, Z^{2a} este cicloalchilul C_{3-15} nesubstituit sau heterociclicul cu 3 până la 12 membri.

P^{1a} și P^{2a} sunt grupări de protecție amino,

X^2 , X^3 , X^4 și X^5 sunt fiecare în mod independent o grupare îndepărtabilă,

R^{10a} și R^{10b} sunt în mod independent alchil C_{1-6} , sau R^{10a} și R^{10b} împreună cu atomii de oxigen la care ei sunt atașați și un atom de carbon la care atomii de oxigen sunt atașați, pot forma un inel 1,3-dioxacianalcan cu 5 până la 7 membri.

Exemplele de grupări de protecție amino includ formil, (alchil C_{1-6})carbonil (acetil, propionil, butiril, izobutiril, valeril, izovaleril, pivaloil, etc.), carbamoil, alcoxycarbonil C_{1-6} (metoxycarbonil, etoxycarbonil, izopropiloxycarbonil, sec-butoxycarbonil, t-butoxycarbonil, etc.), silil substituit (trimetilsilil, trietilsilil, triizopropilsilil, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil, etc.), aralchiloxycarbonil (benziloxycarbonil, 9-fluorenilmetiloxycarbonil, etc.), alil, aralchil.

Exemplele de grupări îndepărtabile includ un atom de halogen, acetiloxi, trifluoroacetiloxi, metansulfoniloxi, și paratoluensulfoniloxi.

Etapa A2-1:

Compusul g poate fi reacționat cu o azidă în prezența unei baze, pentru a obține Compusul h.

Exemplele de baze includ amine terțiare (trietilamină, N-metilmorfolină, diizopropiletilamină, DBU, DABCO, etc.).

Exemplele de azide includ azide metalice cum ar fi azidă de sodiu, azida de trimetilsilil, și azida de difenilfosforil, și azida de difenilfosforil este preferată.

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri (tetrahidrofuran, metiltetrahidrofuran, dietil eter, t-butilmetil eter, diizopropil eter, ciclopentilmetil eter, 1,2-dimetoxietan, etc.), solvenți pe bază de hidrocarburi (hexan, heptan, benzen, toluen, etc.), și solvenți pe bază de amide (N,N-dimetil formamidă, N,N-dimetil acetamidă, N-metilpirolidonă), și un solvent pe bază de hidrocarburi, cum ar fi toluenul, este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la 0°C până la 150°C, preferabil de la 10°C până la 100°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 1 oră până la 10 ore, preferabil de la 2 ore până la 6 ore.

Compusul g este descris în, de exemplu, Journal of the American Chimic Society, 2016, 138, 1698-1708 și WO 2009/152133. El poate fi de asemenea obținut comercial de la Enamine Ltd.

Etapa A2-2:

Compusul b obținut în Etapa A1-1b poate fi reacționat cu Compusul h în prezența unei baze, pentru a obține Compusul i.

Exemplele de baze includ amine terțiare (trietilamină, N-metilmorfolină, diizopropiletilamină, DBU, DABCO, etc.), și compuși aromatici care conțin azot (piridină, dimetilaminopiridină, picolină, (2,6-)lutidină, pirazină, piridazină, etc.).

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri cum ar fi tetrahidrofuran (THF), dietil eter, dioxan; și solvenți pe bază de hidrocarburi cum ar fi hexan, heptan, benzen, toluen, etc. O bază, cum ar fi piridina, poate fi de asemenea utilizată ca solvent.

Temperatura reacției este în mod normal de la 0°C până la 60°C, preferabil de la 5°C până la 45°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 30 min. până la 50 de ore, preferabil de la 2 ore până la 10 ore. **Etapa A2-3:**

Compusul i poate fi reacționat cu Compusul i1 sau cu Compusul i2 în prezența unei baze pentru a obține Compusul j.

Baza include o sare anorganică bazică slabă (carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, etc.), și hidruri metalice (hidrură de sodiu, hidrură de potasiu, etc.), și o sare anorganică bazică slabă, cum ar fi carbonatul de cesiu, este preferată.

Exemplele de Compus i1 includ 1,2-dicloro-1-metoxietan, 1,2-dicloro-1-etoxietan, și 1,2dicloro-1-i-propoxietan, și 1,2-dicloro-1-t-butoxietan, și 1,2-dicloro-1-etoxietanul este preferat. Compusul i1 poate fi obținut comercial de la Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. sau de la FCH Group.

Exemplele de Compus i2 includ 2-cloro-1,1-dimetoxietan, 2-cloro-1,1-dietoxietan, 2-bromo1,1-dimetoxietan, și 2-bromo-1,1-etoxietan. Compusul i2 poate fi obținut comercial de la Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de alcool cum ar fi metanol, etanol; solvenți pe bază de eteri cum ar fi THF, dietil eter; solvenți pe bază de esteri cum ar fi acetat de etil, acetat de metil; solvenți pe bază de nitril cum ar fi acetonitril, benzonitril, cianură de benzil; și solvenți pe bază de amide cum ar fi N,N-dimetil acetamidă (DMA), N,N-dimetil imidazolidinonă (DMI), DMF. Un solvent pe bază de amide, cum ar fi DMA, este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la 0°C până la 60°C, preferabil de la 20°C până la 45°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 1 oră până la 72 de ore, preferabil de la 12 min. până la 35 de ore. **Etapa A2-4:**

Compusul j poate fi reacționat cu acid pentru a obține Compusul k.

Exemplele de acizi includ un acid anorganic (acid clorhidric, acid bromhidric, acid iodhidric, acid sulfuric, acid fosforic, etc.), un acid sulfonic (acid metansulfonic, acid benzensulfonic, acid toluensulfonic, etc.), și un acid carboxilic (acid formic, acid acetic, acid oxalic, acid maleic, acid fumaric, acid citric, acid malic, acid succinic, acid malonic, acid gluconic, acid mandelic, acid benzoic, acid salicilic, acid fluoroacetic, acid trifluoroacetic, acid tartric, acid propionic, acid glutaric, etc.), și un acid sulfonic, cum ar fi acidul metansulfonic, este preferat.

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri cum ar fi tetrahidrofuran (THF), dietil eter, și dioxan, și THF este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la 0°C până la 100°C, preferabil de la 20°C până la 80°C.

5 Timpul de reacție este în mod normal de la 15 min. până la 6 ore, preferabil de la 30 min. până la 3 ore. **Etapa A2-5:**

Compusul k poate fi reacționat cu Compusul k1 în prezența unei baze, pentru a obține Compusul 1.

10 Exemplele de Compus k1 includ halogenuri alchil C₁₋₆ cum ar fi iodura de metil, și halogenuri de (alchil C₁₋₆)carbonil cum ar fi clorura de acetil. Când R^{zd} este (alchil C₁₋₆)carbonil, este preferată pentru utilizare o anhidridă acidă care este reprezentată ca ((alchil C₁₋₆)carbonil)₂O, de exemplu, o anhidridă acetică în locul Compusului k1.

15 Exemplele de baze includ hidruri metalice cum ar fi hidrură de sodiu, hidrură de potasiu, și hidrură de litium; și alcoxi metalici cum ar fi t-butoxidul de potasiu, t-butoxidul de sodiu, t-butoxidul de litium, t-pentoxidul de potasiu, t-pentoxidul de sodiu, și t-pentoxidul de litium. Un alcoxid metalic cum ar fi pentoxidul de potasiu, este preferat.

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri cum ar fi tetrahidrofuran (THF), dietil eter, dioxan; și solvenți pe bază de hidrocarburi cum ar fi hexan, heptan, benzen, toluen. THF este preferat.

20 Temperatura reacției este în mod normal de la -50°C până la 50°C, preferabil de la -40°C până la 40°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 1 min. până la 2 ore, preferabil de la 3 min. până la 30 de min.

Etapa A2-6:

Compusul l poate fi deprotejat pentru a obține Compusul m.

25 Un reactiv sau condiții de reacție adecvate pot fi selectate în conformitate cu tipul grupării de protecție din deprotejare. Când gruparea de protecție este t-butoxicarbonil, este preferată o reacție cu un acid.

30 Exemplele de acizi includ acizi anorganici (acid clorhidric, acid bromhidric, hidroiodic acid, acid sulfuric, acid fosforic, etc.), acizi sulfonici (acid metansulfonic, acid benzensulfonic, acid toluensulfonic, etc.), și acizi carboxilici (acid formic, acid acetic, acid oxalic, acid maleic, acid fumaric, acid citric, acid malic, acid succinic, acid malonic, acid gluconic, acid mandelic, acid benzoic, acid salicilic, acid fluoracetic, acid trifluoroacetic, acid tartric, acid propionic, acid glutaric, etc.), și acidul carboxilic, cum ar fi acidul trifluoroacetic, este preferat.

35 Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri cum ar fi dietil eter, THF, dimetoxietan, etc.; solvenți pe bază de halogeni cum ar fi diclorometan (CH₂Cl₂), cloroform, tetraclorură de carbon; N,N-dimetilformamidă; și acetonitril. Un solvent pe bază de halogen, cum ar fi CH₂Cl₂, este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la 0°C până la 60°C, preferabil de la 10°C până la 40°C.

40 Timpul de reacție este în mod normal de la 30 min. până la 10 ore, preferabil de la 1 oră până la 5 ore.

De notat că Compusul m poate fi obținut ca sare cu acidul utilizat în reacție, și o astfel de sare poate fi supusă la Etapa A2-7.

Etapa A2-7:

Un amino din Compusul m poate fi protejat pentru a obține Compusul n.

45 Un reactiv sau condiții de reacție adecvate pot fi selectate în conformitate cu tipul grupării de protecție din protecție. Când gruparea de protecție este alcovicarbonil C₁₋₆, este preferată o reacție cu o bază.

50 Exemplele de compus utilizat pentru protecție includ clorură de metoxicarbonil, clorură de etoxicarbonil, clorură de 2,2,2-tricloroetoxicarbonil, clorură de benzoil (Z-Cl), clorură de 9fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc-Cl), și dicarbonat de di-t-butil, și dicarbonatul de di-t-butil este preferat.

Exemplele de baze includ amine terțiare (triethylamină, N-metilmorfolină, diizopropiletilamină, DBU, DABCO, etc.), și compuși aromatici care conțin azot (piridină, dimetilaminopiridină, picolină, (2,6-)lutidină, pirazină, piridazină, etc.), și o amină terțiară, cum ar fi trietil amina, este preferată.

55 Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri cum ar fi dietil eter, THF, dimetoxietan, etc.; solvenți pe bază de halogeni cum ar fi diclorometan (CH₂Cl₂), cloroform, tetraclorură de carbon; N,N-dimetilformamidă; și acetonitril. Un solvent pe bază de halogeni, cum ar fi CH₂Cl₂, este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la 0°C până la 60°C, preferabil de la 15°C până la 40°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 30 min. până la 20 de ore, preferabil de la 1 oră până la 5 ore. **Etapă A2-8:**

Compusul n poate fi reacționat cu Compusul n1 în prezența unei baze pentru a obține Compusul o.

Exemplele de Compus n1 includ halogenuri alchil C₁₋₆ cum ar fi iodura de metil, și halogenuri de (alchil C₁₋₆)carbonil cum ar fi clorura de acetil. Când R^{ze} este alchil C₁₋₆, este preferat ca alchilul C₁₋₆ să fie nesubstituit sau substituit cu alcoxi C₁₋₆.

Această etapă este efectuată în mod similar cu Etapa A2-5, și baza, și solventul utilizate în reacție, și temperatura de reacție, timpul de reacție sunt similare cu cele din Etapa A2-5.

Etapă A2-9:

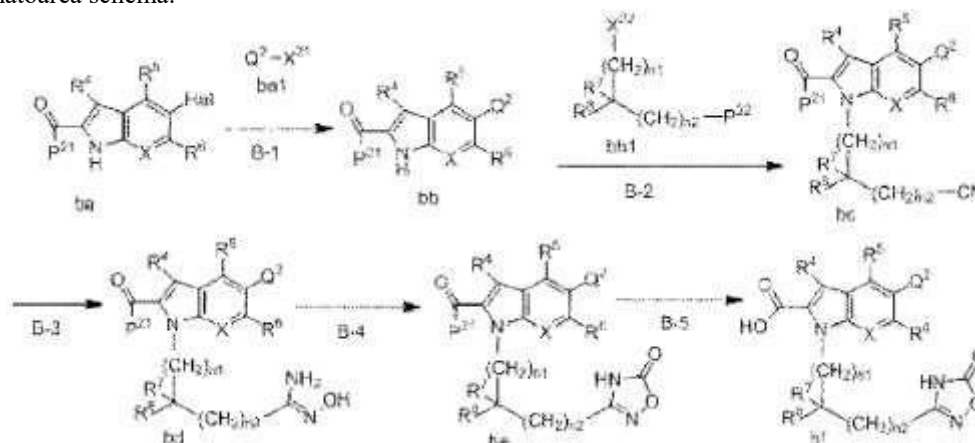
Compusul o poate fi deprotejat pentru a obține Compusul p.

Un reactiv sau condiții de reacție adecvate pot fi selectate în conformitate cu tipul grupării de protecție din deprotejare. Când gruparea de protecție P^{1a} este alcoxicarbonil C₁₋₆, cum ar fi tbutoxicarbonil, deprotejarea utilizând un acid este preferată.

Această etapă este efectuată în mod similar cu Etapa A1-5, și acidul, și solventul utilizate în reacție, și temperatura de reacție, timpul de reacție sunt similare cu cele din Etapa A1-5.

<Metoda generală de producție B>

Este posibil să se sintetizeze Compusul bf prin metoda generală de producție B cum s-a ilustrat prin următoarea schemă.



În formulă, P²¹ este hidroxi, alcoxi C₁₋₆, sau -NR^{21a}R^{21b}, și R^{21a} și R^{21b} sunt în mod independent un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆ sau aril C₆₋₁₀,

X²¹ este un atom de hidrogen, un atom de halogen, sau -Zn-X^{21a},

X^{21a} este un atom de brom sau un atom de iod, și

X²² este o grupare îndepărtabilă.

Gruparea îndepărtabilă include, de exemplu, un atom de halogen, acetiloxi, trifluoroacetiloxi, metansulfoniloxi, paratoluensulfoniloxi.

Etapă B-1:

Compusul ba poate fi reacționat cu Compusul ba1 în prezența unui catalizator de paladiu pentru a obține Compusul bb.

Complexul format în amestecul de reacție prin adăugarea separată a compusului paladiu și a ligandului, poate fi utilizat ca catalizator de paladiu. Complexul care a fost preparat separat poate fi utilizat. Exemplele de liganzi includ 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten, trimetilenbis(difenilfosfină), 2-(di-t-butilfosfino)bifenil, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil, 2-(di-t-butilfosfino)-2',4',6'-triizopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenil, și 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil. Exemplele de compuși de paladiu care pot fi combinați cu un ligand includ, de exemplu, di-μ-clorobis[(η-alil)paladiu(II)], tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0).

Exemplele de catalizatori de paladiu care pot fi utilizați cu prezenta etapă includ tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0), 5,10,15,20-tetrafenil-21H,23H-porfina de cobalt(II), acetat de paladiu(II), bis(di-t-butyl(4-dimetilaminofenil)fosfină) dicloropaladiu(II), aduct de diclorometan de diclorură de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferocen]paladiu(II), diclorobis(trifenilfosfin)paladiu(II), hidroxid de paladiu, tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0), și di-μ-clorobis[(η-alil)paladiu(II)]. Este preferat pentru utilizare un complex format dintr-un compus de paladiu de di-μ-clorobis[(η-alil)paladiu(II)] și un ligand de 2-(di-t-butilfosfino)-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil ca și catalizator în Etapa 11.

De notat că etapa poate fi efectuată în prezența unei baze.

Exemplele de baze includ o sare anorganică bazică slabă (carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, acetat de sodiu, acetat de potasiu, acetat de calciu, etc.), hidruri metalice (hidrură de sodiu, hidrură de potasiu, etc.), și alcoxizi metalici (t-butoxid de potasiu, tbutoxid de sodiu, t-butoxid de litiu, t-pentoxid de potasiu, t-pentoxid de sodiu, t-pentoxid de litiu, etc.).

Exemplele de solvenți de reacție includ solvenți pe bază de eteri cum ar fi tetrahidrofuran (THF), dietil eter, dioxan, etc.; solvenți pe bază de amide cum ar fi N,N-dimetil acetamidă (DMA), N,N-dimetilimidazolidinonă (DMI), DMF. Solventul poate fi un amestec cu apă.

Temperatura reacției este în mod normal de la 10°C până la 200°C, preferabil de la 40°C până la 130°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 1 min. până la 20 de ore, preferabil de la 10 min. până la 10 ore.

Compusul ba poate fi obținut comercial de la Aurora Fine Chemicals. El poate fi de asemenea sintetizat cu referire la Synthetic Communications, 39(14), 2506-2515, 2009. El poate fi de asemenea obținut prin esterificarea sau amidarea Compusului ba în care -COP²¹ este -COOH. Compusul ba1 al cărui X²¹ este -Zn-X^{21a} poate fi obținut comercial de la Focus Synthesis LLC. El poate fi sintetizat cu referire la WO 2014/201206.

Etapă B-2:

Compusul bb poate fi reacționat cu Compusul bb1 în prezența unei baze pentru a obține Compusul be.

Exemplele de baze includ hidruri metalice cum ar fi hidrura de sodiu, hidrura de potasiu, etc., și hidroxizi metalici alcalini cum ar fi hidroxidul de litiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, și hidroxidul de cesiu, și hidroxidul de potasiu este preferat.

Exemplele de solvenți de reacție includ solvenți pe bază de amide cum ar fi N,N-dimetil acetamidă (DMA), N,N-dimetilimidazolidinonă (DMI), și DMF, și DMI este preferat. Solventul poate fi un amestec cu apă.

Temperatura reacției este în mod normal de la -10°C până la 100°C, preferabil de la 0°C până la 45°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 30 min. până la 10 ore, preferabil de la 1 oră până la 5 ore.

Compusul bb poate fi obținut comercial de la Aquila Pharmatech LLC. El poate fi sintetizat cu referire la WO 2013/010904, Organic Letters, 7(18), 3965-3968, 2005, sau US 5998438.

Etapă B-3:

Compusul be poate fi reacționat cu hidroxiamine (H₂NOH) pentru a obține Compusul bd.

Exemplele de solvenți de reacție includ solvenți polari aprotici cum ar fi dimetilsulfoxid (DMSO), dimetilformamidă, dimetilacetamidă, și 1-metil-2-pirolidinonă, și solvenți pe bază de alcool cum ar fi metanol și etanol, și DMSO este preferat. Solventul poate fi un amestec cu apă.

Temperatura reacției este în mod normal de la -10°C până la 100°C, preferabil de la 20°C până la 45°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 2 ore până la 72 de ore, preferabil de la 3 ore până la 36 de ore.

Compusul bd poate fi supus la Etapa B-4 fără a fi izolat sau purificat.

Etapă B-4:

Compusul bd poate fi reacționat cu trifosgen, ester al acidului cloro-carbonic (clorocarbonat de metil, clorocarbonat de etil, clorocarbonat de izopropil, etc.), carbonil diimidazol, etc., preferabil carbonil diimidazol în prezența unei baze, pentru a obține Compusul be.

Exemplele de baze includ amine terțiare (triethyl amină, N-metilmorfolină, diizopropiletilamină, 1,8-diazabicycloundec-7-enă (DBU), DABCO, etc.), și hidroxizi metalici (hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu), și o amină terțiară cum ar fi DBU, este preferată.

Exemplele de solvenți includ solvenți polari aprotici cum ar fi dimetilsulfoxid (DMSO), dimetilformamidă, dimetilacetamidă, și 1-metil-2-pirolidinonă, solvenți pe bază de alcool cum ar fi metanol și etanol, și solvenți pe bază de eteri cum ar fi tetrahidrofuran (THF), dietil eter, și dioxan, și DMSO este preferat.

Temperatura reacției este în mod normal de la -10°C până la 100°C, preferabil de la 20°C până la 45°C.

Timpul de reacție este în mod normal de la 10 min. până la 10 ore, preferabil de la 15 min. până la 2 ore.

Etapă B-5:

Compusul care este protejat cu P²¹ poate fi deprotejat utilizând o bază pentru a obține Compusul bf.

Exemplele de baze includ hidroxizi metalici alcalini cum ar fi hidroxidul de litiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, și hidroxidul de cesiu; și alcoxizi metalici cum ar fi t-butoxidul de potasiu, t-butoxidul de sodiu, t-butoxidul de litiu, t-pentoxidul de potasiu, t-pentoxidul de sodiu, și t-pentoxidul de litiu.

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de alcool cum ar fi metanol, etanol, metoxi etanol, t-butilalcohol; solvenți pe bază de eteri cum ar fi THF, dietil eter; și solvenți pe bază de amide cum ar fi N,N-dimetil acetamidă (DMA), N,N-dimetilimidazolidinonă (DMI), și DMF. Solventul pot fi de asemenea un amestec cu apă.

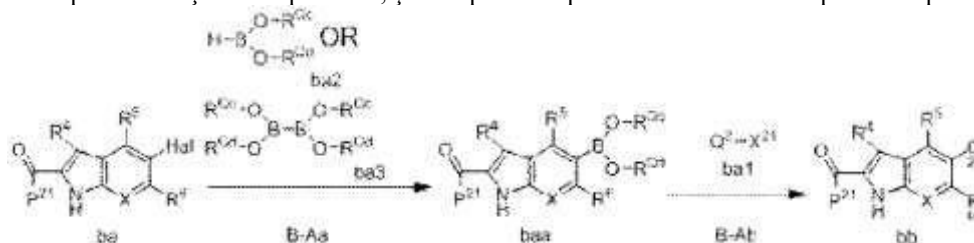
Temperatura reacției este în mod normal de la -20°C până la 120°C , preferabil de la 20°C până la 100°C .

Timpul de reacție este în mod normal de la 20 min. până la 10 ore, preferabil de la 30 min. până la 5 ore.

De notat că ordinea Etapelor B-1, B-2, B-3, B-4 și B-5 poate fi modificată. De exemplu, Compusul ba poate fi supus secvențial la Etapa B-2, și Etapa B-1 pentru a obține Compusul be. Compusul ba poate fi supus secvențial la Etapa B-2, Etapa B-3, Etapa B-4, Etapa B-5, și Etapa B1 pentru a obține Compusul bf. Compusul ba poate fi supus secvențial la Etapa B-2, Etapa B-3, Etapa B-4, Etapa B-1 și Etapa B-5 pentru a obține Compusul bf.

Etapa B-Aa și Etapa B-Ab:

În plus, când X^{21} este un atom de halogen, Compusul ba poate fi supus la următoarea Etapă B-Aa și Etapă B-Ab pentru a obține Compusul bb, și Compusul bb poate fi de asemenea supus la Etapa B-2.



În formulă, R^{Qc} și R^{Qd} sunt în mod independent un atom de hidrogen sau alchil C_{1-6} , sau R^{Qc} și R^{Qd} împreună cu atomii de oxigen la care ei sunt atașați și un atom de carbon la care atomii de oxigen sunt atașați pot forma 1,3,2-dioxaborolanil sau 1,3,2-dioxaborinanil.

Etapa B-Aa:

Compusul ba poate fi reacționat cu Compusul ba2 sau cu Compusul Ba3 în prezența unui catalizator de paladiu pentru a obține un Compus cu bor organic, baa. Această etapă poate fi efectuată în prezența unei baze.

Această etapă este efectuată în mod similar cu Etapa B-1, și catalizatorul de paladiu, baza, solventul utilizat în reacție, sau temperatura reacției, timpul de reacție sunt similare cu cele din Etapa B-1.

Exemplele de Compus ba2 includ boran pinacolat, 4,6,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan. Compusul ba3 include, de exemplu, acid diboronic, pinacol diboran(4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan)), bis(neopentil glicolato)diboron, și bis(hexilen glicolato)diboron. Acești compuși pot fi obținuți ca produse comerciale de la Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Cu referire la Journal of the American Chemical Society, 131(45), 16346-16347, 2009 sau la Organic Synthesis, 77, 176-185, 2000, ei pot fi de asemenea sintetizați utilizând i) pinacol și ii) diboran, $BH_3 \cdot$ complex THF sau $BH_3 \cdot$ complex de sulfură de dimetil.

Compusul bor organic baa poate fi supus la Etapa B-Ab fără a fi izolat.

Etapa B-Ab:

Un compus bor organic baa, poate fi reacționat cu Compusul ba1 în prezența bazei pentru a obține Compusul bb.

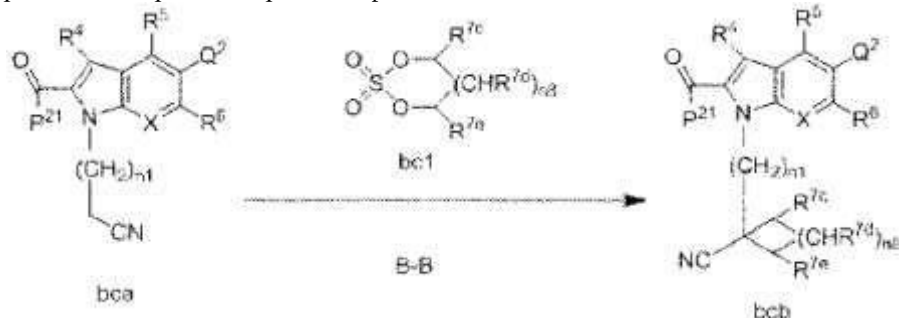
Exemplele de baze includ o sare anorganică bazică slabă (carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, carbonat acid de sodiu, carbonat acid de potasiu, etc.), și carbonatul de sodiu este preferat.

Solventul utilizat în reacție sau temperatura de reacție, timpul de reacție, sunt aceleași ca în Etapa B-1.

De notat că o transformare a Compusului ba1 la un compus bor organic similar cu transformarea Compusului ba în Compusul baa, urmată de o reacție a acestuia cu Compusul ba, furnizează de asemenea Compusul bb. **Etapa B-B:**

În plus, când Compusul bb1 este reprezentat prin $X^{21}-(CH_2)_n-CH_2-CN$, Compusul bca, corespunzător Compusului ce urmează să fie obținut în Etapa B-2, poate fi supus la Etapa B-B, adică reacționat cu Compusul bc1 în prezența unei baze pentru a da Compusul bcb corespunzător cu Compusul bc, în care R^7 și R^8 împreună cu un atom de carbon la care ei sunt atașați formează un inel cicloalcan C_{3-15} ,

și inelul cicloalcan C₃₋₁₅ format prin combinarea lui R⁷ și R⁸ poate fi substituit cu unu până la trei alchil C₁₋₆, și compusul rezultat poate fi supus la Etapa B-3.



În formulă, R^{7c}, R^{7e} și R^{7d} existente într-un număr de n8 sunt fiecare în mod independent un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆, și n8 este un număr întreg de la 0 până la 3.

Baza include, de exemplu, hidruri metalice, cum ar fi hidrura de sodiu, hidrura de potasiu, bis(trimetilsilil)amida de litiu (LiHMDS), și bis(trimetilsilil)amida de sodiu (NaHMDS), bis(trimetilsilil)amida de potasiu (KHMDS), diizopropilamida de litiu (LDA), și 2,2,6,6-tetrametilpirolidina de litiu, și KHMDS este preferată.

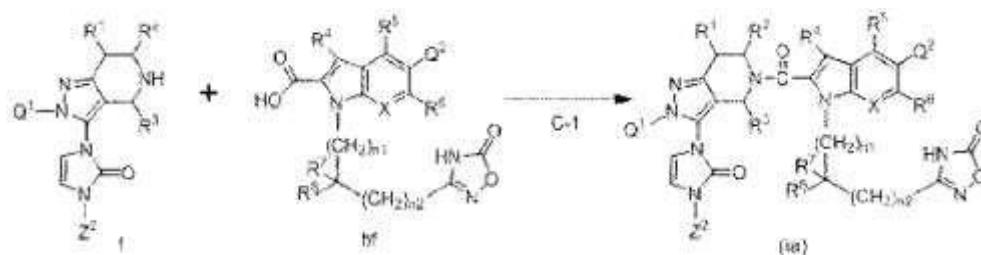
Solventul include, de exemplu, solvenți pe bază de eteri cum ar fi THF, dietil eter și dioxan, solvenți pe bază de amide cum ar fi N,N-dimetil acetamidă (DMA), N,N-dimetilimidazolidinonă (DMI), DMF, N,N'-dimetilpropileneuree (DMPU), și un solvent pe bază de amide, cum ar fi DMPU, este preferat. Temperatura reacției este, de exemplu, de la -20°C până la 40°C, preferabil de la -10°C până la 10°C.

Timpul de reacție este, de exemplu, de la 30 min. până la 8 ore, preferabil de la 1 oră până la 4 ore.

Compusul bc1 poate fi obținut ca produs comercial de la CGeneTech. Inc. El poate fi de asemenea sintetizat cu referire la Organic Letters, 12(17), 3938-3941, 2010.

<Metoda generală de producție C>

Etapa C-1:



Compusul f (sau Compusul p) și Compusul bf pot fi condensați utilizând un agent de condensare în prezența unei baze, și poate fi obținut Compusul (Ia).

Exemplele de agenți de condensare includ agenți de condensare pe bază de BOP, cum ar fi hexafluorofosfatul de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfoniu (BOP), hexafluorofosfatul de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolizino)fosfoniu (PyBOP (marcă înregistrată)), PyAOP, BroP, PyCloP, PyBroP (marcă înregistrată), DEPBT; clorură de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfoliniu n-hidrată (DMT-MM), tetrafluoroborat de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu (TBTU), hexafluorofosfat de [dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-dimetilazaniu (HATU), și (hidroxiimino)cianoacetat de etil (Oxima). HATU este preferat.

Exemplele de baze includ amine terțiare (triethyl amină, N-metilmorfolină, diizopropiletilamină, DBU, DABCO, etc.), și compuși aromatici care conțin azot (piridină, dimetilaminopiridină, picolină, (2,6-)lutidină, pirazină, piridazină, etc.), și o amină terțiară cum ar fi diizopropiletilamina este preferată.

Exemplele de solvenți includ solvenți pe bază de eteri cum ar fi THF, dietil eter și dioxan, solvenți polari aprotici, cum ar fi dimetilsulfoxid (DMSO), dimetilformamidă (DMF), dimetilacetamidă, și 1-metil-2-pirolidinonă, și un solvent polar aprotic, cum ar fi DMF, este preferat.

Temperatura reacției este, de exemplu, de la 0°C până la 80°C, preferabil de la 20°C până la 60°C.

Timpul de reacție este, de exemplu, de la 1 min. până la 10 ore, preferabil de la 30 min. până la 5 ore.

De notat că Compusul (Ia) poate fi obținut prin schimbarea ordinii etapelor, de exemplu, prin supunerea secvențială a Compusului d la Etapa A1-5, Etapa C-1, Etapa A1-4, supunerea secvențială a Compusului ba la Etapa B-2, Etapa B-3, Etapa B-4, Etapa B-5, Etapa C-1, și Etapa B-1.

În plus, compusul reprezentat prin Formula (I) poate fi adus în contact cu, sau reacționat cu, un acid sau bază care pot fi utilizate în producția de preparări farmaceutice pentru a obține sarea acestuia. Sarea

poate fi orice sare acceptabilă farmaceutic, și exemple de astfel de săruri includ săruri de acizi anorganici (sarea acidului clorhidric, sarea acidului bromhidric, sarea acidului iodhidric, sarea acidului sulfuric, sarea acidului fosforic, etc.), săruri de acizi sulfonici (sarea acidului metansulfonic, sarea acidului etansulfonic, sarea acidului benzensulfonic, sarea acidului toluensulfonic, etc.), săruri de acizi carboxilici (sarea acidului formic, sarea acidului acetic, sarea acidului oxalic, sarea acidului maleic, sarea acidului fumaric, sarea acidului citric, sarea acidului malic, sarea acidului succinic, sarea acidului malonic, sarea acidului gluconic, sarea acidului mandelic, sarea acidului benzoic, sarea acidului salicilic, sarea acidului fluoroacetic, sarea acidului trifluoroacetic, sarea acidului tartric, sarea acidului propionic, sarea acidului glutaric, sarea acidului adipic, sarea acidului nicotinic, etc.), săruri metalice alcaline (sare de litiu, sare de sodiu, sare de potasiu, sare de cesiu, sare de rubidiu, etc.), săruri metalice alcaline pământoase (sare de magneziu, sare de calciu, etc.), săruri de amoniu (sare de amoniu, sare de alchilamoniu, sare de dialchilamoniu, sare de trialchilamoniu, sare de tetraalchilamoniu, etc.), și săruri bazice de aminoacizi (sare de lizină, sare de arginină, etc.), și sărurile metalice alcaline și sărurile metalice alcaline pământoase sunt preferate, și sărurile de sodiu și sărurile de calciu sunt chiar mai preferate. De exemplu, forma liberă a unui compus reprezentat prin Formula (I) poate fi suspendată sau dizolvată în alcool, cum ar fi metanol, și etanol, sau acetonitril, acetonă, dimetilsulfoxid, etc. și o soluție bazică apoasă conținând ioni de sodiu din hidroxidul de sodiu, etc., o soluție metanol care conține metoxid de sodiu, sau o soluție etanol care conține etoxid de sodiu se adaugă la aceasta, pentru a obține o sare de sodiu dintr-un compus reprezentat prin Formula (I). Temperatura reacției este, de exemplu, de la 0°C până la 80°C, preferabil de la 20°C până la 60°C.

Compusul reprezentat prin Formula (I) sau o sare a acestuia poate fi un solvat, sau un nesolvat. Solventul conținut într-un solvat poate fi fie apă sau fie un solvent organic. Alcoolii (de exemplu metanol, etanol, n-propanol), dimetilformamida, acetonitrilul, acetona, dimetilsulfoxidul pot fi utilizați ca solvenți organici. Compusul reprezentat prin Formula (I) și o sare a acestuia pot fi preferabil utilizați sub forma unui hidrat, și sunt de asemenea preferabil utilizați sub forma unui nesolvat. Proporția de molecule solvent (preferabil o moleculă de apă) față de un compus cu o singură moleculă reprezentat prin Formula (I) sau o sare a acestuia este, de exemplu, de la 0,1 până la 10, și de la 0,5 până la 6 este mai preferată. În plus, proporția poate varia în funcție de umiditate, metoda de producție, și sezonul de producție.

Solvatul unui compus reprezentat prin Formula (I) sau o sare a acestuia, pot fi obținute printr-o metodă comună, cum ar fi precipitarea compusului reprezentat prin Formula (I) sau a unei săruri a acestuia dintr-un solvent. În plus, hidratul poate fi obținut prin precipitarea unui compus reprezentat prin Formula (I) sau a unei săruri a acestuia dintr-un solvent organic care conține apă.

Solvatul unui compus reprezentat prin Formula (I) sau o sare a acestuia pot fi transformate într-un compus reprezentat prin Formula (I) sau într-o sare a acestuia printr-o metodă comună cum ar fi încălzirea sub presiune redusă.

Un compus utilizat ca agent farmaceutic este preferabil compusul reprezentat prin Formula (I) per se (forma liberă), un hidrat al formei libere, o sare a formei libere, și un hidrat al sării, mai preferabil, o formă liberă, un hidrat al formei libere, o sare de sodiu a formei libere, un hidrat al unei săruri de sodiu, o sare de calciu a formei libere, și un hidrat al sării de calciu.

Compusul reprezentat prin Formula (I) sau o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, din prezenta invenție, pot fi utilizate într-o formă a unui cristal, sau într-o stare amorfă.

Prezenta invenție include toți stereoizomerii compusului reprezentat prin Formula (I) (de exemplu enantiomer, diastereomer (incluzând izomerii geometrici cis și trans)), forma racemică a izomerilor, și alte amestecuri. De exemplu, compusul prezentei invenții poate avea unul sau mai mulți centri asimetrici, și prezenta invenție include un amestec racemic, un amestec de diastereomeri, și enantiomeri ai unui astfel de compus.

Prezenta invenție include o realizare în care un atom constituind molecula compusului din prezenta invenție reprezentat prin Formula (I), este un izotop, și include o realizare în care cel puțin un atom este substituit cu un atom având același număr atomic (număr de protoni) și un număr de masă diferit (sumă de protoni și neutroni). Exemplele de izotopi incluși în compusul prezentei invenții, includ atom de hidrogen, atom de carbon, atom de azot, atom de oxigen, atom de fosfor, atom de sulf, atom de fluor, atom de clor, care includ respectiv ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . În particular, radioizotopii care emit radiații pe măsură ce se descompun, cum ar fi ^3H sau ^{14}C , sunt utili în preparări farmaceutice sau teste topografice in vivo ale compușilor. Izotopii stabili nici nu se descompun, și nici nu se modifică în cantitatea lor, și nici nu au radioactivitate, astfel încât ei pot fi utilizați în siguranță. Când atomul care constituie molecula compusului din prezenta invenție este un izotop, el poate fi transformat în conformitate cu metoda comună prin înlocuirea reactivului utilizat în sinteză cu un reactiv care conține izotopul corespunzător.

Compusul prezentei invenții, o sare a acestuia, sau un solvent al acestora are un efect al agonistului receptorului GLP1 și un efect de reducere al nivelului de glucoză din sânge, și poate fi utilizat pentru

prevenirea sau terapia diabetului zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2), hiperglicemiei, toleranței scăzute la glucoză, diabetului zaharat dependent de insulină (diabet de tip 1), complicației diabetice, obezității, hipertensiunii, hiperlipidemiei, arteriosclerozei, infarctului miocardic, bolii coronariene, infarctului cerebral, steatohepatitei nealcoolice, bolii Parkinson, sau demenței, prin administrarea acestuia la pacienți sub forma unei compoziții farmaceutice într-o cantitate eficientă farmacologic, printr-o metodă de administrare adecvată.

„Diabetul” în prezenta invenție, este o stare sau o boală în care metabolismul pentru generarea și utilizarea glucozei devine deficient din cauza eșecului de a menține un nivel adecvat al glucozei în sânge în corp, și cuprinde diabetul zaharat dependent de insulină (diabet de tip 1) și diabetul zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2). „Hiperglicemia” se referă la o stare în care nivelul plasmatic de glucoză în timpul repausului alimentar sau după administrarea de glucoză, este mai ridicat decât valoarea normală (de exemplu 80 până la 110 mg/dL la om în timpul repausului alimentar), și este un simptom tipic al diabetului.

„Toleranța scăzută la glucoză” include toleranța la glucoză afectată de rezistența la insulină și hiposecreția de insulină.

„Complicația diabetică” este o complicație cauzată de diabet sau hiperglicemie, și ea poate fi complexă acută sau complexă cronică. Termenul „complex acut” include ketoacidoza, și boala infecțioasă (de exemplu infecția pielii, infecția țesutului moale, infecția sistemului biliar, infecția sistemului respirator, infecția tractului urinar), și „complex cronic” include, de exemplu, microangiopatia (de exemplu nefropatia, retinopatia), neuropatia (de exemplu tulburarea nervoasă senzorială, tulburarea nervoasă motorie, tulburarea nervoasă autonomă), și gangrena. Complexele diabetice majore includ retinopatia diabetică, nefropatia diabetică, și neuropatia diabetică. „Boala coronariană” include infarctul miocardic și angina pectorală. „Demența” include, de exemplu, boala Alzheimer, demența vasculară, și demența diabetică.

Metodele de administrare pot fi administrarea sistemică, incluzând administrarea orală, administrarea rectală, administrarea intravenoasă, administrarea intramusculară, administrarea subcutanată, administrarea intravaginală, administrarea intraperitoneală, administrarea intravezicală, și aspirarea, precum și administrarea locală cu unguente, geluri, și creme.

Când se utilizează compusul prezentei invenții, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului sub forma unei compoziții farmaceutice, acesta este în mod normal formulat într-o anumită formulare farmaceutică (formă de dozare). Exemplele de astfel de formulări farmaceutice includ o tabletă, o capsulă, granule, pulberi, granule subtile, pilule, soluție sau suspensie apoasă sau neapoasă. În plus, compusul prezentei invenții, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, pot fi de asemenea utilizate sub formă de diferite preparări cu eliberare controlată. Exemplele de astfel de preparări cu eliberare controlată le includ, de exemplu, pe cele care trebuie să fie încorporate în corp, pe cele care au fost aplicate pe mucoasa orală sau pe mucoasa nazală. Soluția sau suspensia poate fi umplută în recipiente adecvate pentru împărțirea în respectivele cantități de administrare pentru a fi depozitate.

Diferitele formulări farmaceutice pot fi produse printr-o metodă bine cunoscută prin amestecarea compusului prezentei invenții, a unei săruri a acestuia, sau a unui solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, și un aditiv acceptabil farmaceutic. Exemplele de astfel de aditivi includ, de exemplu, un excipient, un lubrifiant (un agent de acoperire), un agent de legare, un dezintegrator, un stabilizator, agenți de corecție, o bază, un dispersant, un diluant, un surfactant, sau un emulgator.

Exemplele unui excipient includ amidon (amidon, amidon din cartofi, amidon din porumb, etc.), lactoză, celuloză cristalină, și fosfat dicalcic.

Exemplele unui lubrifiant (agent de acoperire) includ etil celuloză, hidroxipropil celuloză, hidroxipropilmetil celuloză, șelac, talc, ceară carnauba, și parafină. Exemplele unui agent de legare includ polivinil pirolidonă, macrogol, și compuși care sunt aceiași ca cei de la excipientul de mai sus.

Exemplele unui dezintegrator includ amidon și celuloză modificată chimic, cum ar fi croscarmeloză de sodiu, amidon carboximetil de sodiu, polivinil pirolidonă reticulată, și compuși care sunt aceiași ca cei de la excipientul de mai sus.

Exemplele unui stabilizator includ para-oxibenzoați cum ar fi metil paraben, și propil paraben; clorură de benalconiu; fenoli cum ar fi fenol, și cresol; timerosal; acid dehidroacetic; și acid sorbic.

Exemplele unui agent de corecție includ îndulcitor, acidulant, și aromă, care sunt utilizate în mod normal.

Exemplele unei baze includ grăsimi cum ar fi untura; ulei vegetal cum ar fi uleiul de măsline și uleiul de susan; alcoolii superiori cum ar fi alcoolul stearilic, și cetanolul; ulei animal; acid de lanolină; vaselină; parafină; bentonită; glicerină; și ulei de glicol.

Exemplele unui dispersant includ derivat de celuloză (cauciuc arabic, tragacant, metil celuloză, etc.), poliesteri ai acidului stearic, sorbitan seschioleat, aluminiu monostearat, alginat de sodiu, polisorbitat, și esteri sorbitan ai acidului gras.

Exemplele de solvent sau diluant într-o formulare lichidă includ fenol, clorocresol, apă purificată, apă distilată, etc.

Exemplele unui surfactant sau emulgator includ polisorbit 80, polioxil 40 stearat, lauramacrogol.

5 Conținutul compusului din prezenta invenție, a unei săruri a acestuia, sau a unui solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului în formularea farmaceutică, diferă prin forma de dozare, dar este în general de la 0,01 până la 100% din masă.

Formularea farmaceutică poate conține un tip sau două sau mai multe tipuri de compuși din prezenta invenție, o sare a acestora, sau un solvat al oricăroră dintre compuși sau o sare a compușilor.

10 Când se utilizează compusul prezentei invenții, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, ca agent preventiv sau ca un agent terapeutic pentru diabetul zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2) sau obezitate, cantitatea care urmează să fie administrată poate fi determinată adecvat în conformitate cu severitatea simptomului, vârsta, greutatea corporală, starea relativă de sănătate, dacă sunt combinate și alte medicamente, și metoda de administrare. De exemplu, când

15 subiectul administrării este un homeoterm, în special un om, dozajul pe zi este de la 0,01 până la 10000 mg, preferabil de la 0,1 până la 1000 mg, în administrarea orală, și de la 0,001 până la 3000 mg, preferabil de la 0,01 până la 300 mg într-o administrare neorală. De notat că dozajele de mai sus pot fi administrate o dată pe zi până la câteva săptămâni, sau acestea pot fi divizate în două sau mai multe ori pe zi.

20 Cantitatea eficientă a compusului din prezenta invenție, a unei săruri a acestuia, sau a unui solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, înseamnă o cantitate eficientă terapeutic sau o cantitate preventivă eficientă, și ea poate fi determinată adecvat în conformitate cu severitatea simptomului, vârsta, greutatea corporală, starea relativă de sănătate, dacă sunt combinate și alte medicamente, și metoda de administrare.

EXAMPLE

25 Conținutul din prezenta invenție este explicat mai detaliat prin următoarele Exemple și Exemple de referință. Toate materiile prime și reactivii au fost obținute de la furnizori comerciali sau au fost sintetizate prin metodele cunoscute obișnuite. O temperatură a camerei (rt) este o temperatură de la 5 până la 35°C. Gelurile de siliciu care au fost utilizate au fost SHOKO Scientific

30 Purif-Pack (marcă înregistrată) SI 60 μm (Shoko scientific Co., Ltd.), Biotage (marcă înregistrată) SNAP Ultra Silica Cartridge (Biotage), sau SNAP KP-Sil Cartridge (Biotage), gelul de siliciu cu fază inversă a fost Wakosil (marcă înregistrată) 25C18 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), sau Biotage (marcă înregistrată) SNAP Ultra C18 Cartridge (Biotage). Purificarea prin HPLC a compusului a fost efectuată utilizând sistemul HPLC/MS cu autopurificare (Waters) sau sistemul HPLC preparativ cu functionare cu injecție/fracționare (Gilson). Spectrul ¹H-RMN a fost măsurat utilizând sau neutilizând Me₄Si ca un material de referință interior, și utilizând ECP-400 (JEOL), Agilent 400-MR (Agilent

35 Technologies Japan, Ltd), AVANCE3 300MHz (Bruker) sau AVANCE3 600MHz Crio-TCI (Bruker) (s=singlet, brs=singlet mare, d=dublet, t=triplet, q=cvartet, dd=dublu dublet, ddd=dublu dublu dublet, m=multiplet). Deplasarea chimică a datelor RMN utilizează Me₄Si sau solvent deuterat ca referință, și este prezentată utilizând ppm (părți per milion, δ), și constanta de cuplare (J) a fost prezentată utilizând Hz (Hertz). LC/MS a fost efectuată prin măsurarea timpului de retenție și efectuarea spectrometriei de masă

40 utilizând dispozitivul și starea de analiză din Tabelul 1. Cuptorul cu microunde a fost iradiat utilizând InitiatorTM (Biotage). Spectrometria de masă în LC/MS a fost efectuată utilizând următoarele spectrometre de masă: SQD (Waters), SQD2 (Waters), 2020 (Shimadzu), sau 2010EV (Shimadzu).

[Tabelul 1]

45 Tabelul 1. Dispozitiv și starea de analiză utilizate pentru LC/MS

Nr. stare de analiză LC/MS	Dispozitiv	Coloană	Fază mobilă, gradient și debit
SMD-FA05-1	nexera/20 20	Speed Core C 18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7μm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,5 min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.
SMD-FA05-2	nexera/20 20	Metoric Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7μm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,5min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.

SMD-FA05-3	nexera/20 20	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm		0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,5 min.)→0/100(0,7 min.), 1 mL/min.
SMD-FA05-long	nexera/20 20	Speed Core C 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	18	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =05/95→0/100(4,5 min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.
SMD-FA10-1	UFLCXR /2020	Phenomenex kinetex C18 3,0 mmI.D.x50mm, 2,6µm		0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,2 min.)→0/100(0,5 min.), 1,5 mL/min.
SMD-FA10-2	UFLCXR /2020	Kinetex XB-C 3,0mmI.D.x50mm, 2,6µm	18	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,2 min.)→0/100(0,5 min.), 1,5 mL/min.
SMD-FA10-3	UFLCXR /2020	Kinetex XB-C 3,0mmI.D.x50mm, 2,6µm	18	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,1 min.)→0/100(0,7 min.), 1,5 mL/min.
SMD-FA10-4	UFLCXR /2020	Acquity BEH 2,1mmI.D.x50mm, 1,7µm	C18	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,1 min.)→0/100(0,5 min.), 0,7 mL/min.
SMD-FA10-5	Nexera/2 020	Accucore 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm		0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,1 min.)→0/100(0,5 min.), 1,0 mL/min.
SMD-FA1060-1	UFLCXR /2020	Kinetex XB-C 3,0mmI.D.x50mm,2. 6µm	18	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/1040/60(4,0 min.)→5/95(0,5 min.), 1,5 mL/min.

Nr. stare de analiză LC/MS	Dispozitiv	Coloană	Fază mobilă, gradient şi debit
SMD-FA10-long	UFLCXR /2020	Phenomenex kinetex C18 3,0mmI.D.x50mm,2. 6µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(4,5 min.)→0/100(1,3 min.), 1,1 mL/min.
SMD-TFA05-1	nexera/20 20	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O /0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.
SMD-TFA05-2	nexera/20 20	Metoric Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O /0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.
SMD-TFA05-3	nexera/20 20	Kinetex 1,7u C18 2,1mmI.D.x50mm, 1,7µm	0,05%TFA H ₂ O /0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.
SMD-TFA05-4	nexera/20 20	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O /0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,1 min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.

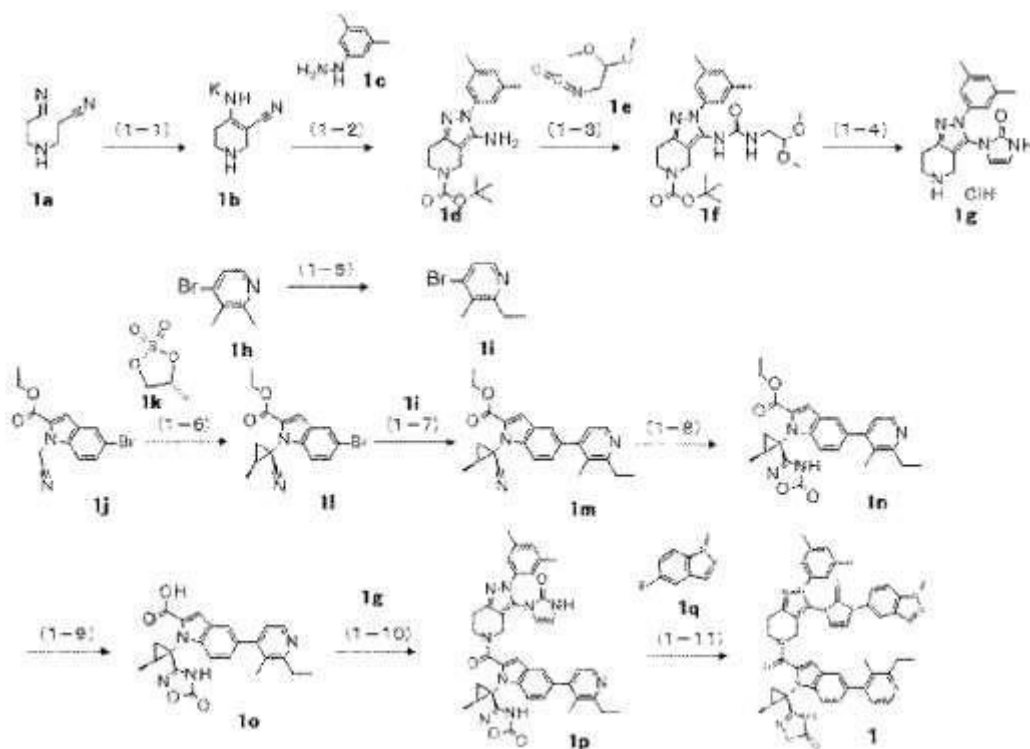
MD/EP 3517538 T2 2024.09.30

25

SMD-TFA05-5	UFLCXR /2020	Shim-pack XR-ODS 3,0mmI.D.x50mm, 2,2µm	0,05%TFA H ₂ O/0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,2 min.)→0/100(1,0 min.), 1 mL/min.
SMD-TFA05-6	UFLCXR /2020	Shim-pack XR-ODS 3,0mmI.D.x50mm,2. 2µm	0,05%TFA H ₂ O/0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(2,2 min.)→0/100(1,0 min.), 1 mL/min.
SMD-FA05RP	nexera/20 20	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,5 min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.
SMD-FA50RP	nexera/20 20	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =50/50→0/100(1,0 min.)→0/100(1,0 min.), 1 mL/min.
SMD-TFA05-RP	nexera/20 20	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O/0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.
SMD-TFA50-RP	nexera/20 20	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O/0,05%TFA MeCN =50/50→0/100(1 min.)→0/100(1 min.), 1ml/min.
SQD-FA05-1	Aquity UPLC-I-Clasă/SQ D	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,0 min.)→0/100(0,4 min.), 0,9 mL/min.
SQD-FA05-2	Aquity UPLC-I-Clasă/SQ D	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→0/100(1,0 min.)→0/100(0,4 min.), 1 mL/min.
Nr. stare de analiză LC/MS	Dispozitiv	Coloană	Fază mobilă, gradient şi debit
SQD-FA05-3	Aquity UPLC/S QD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,0 min.)→0/100(0,4 min.), 1 mL/min.
SQD-FA05-4	Aquity UPLC/S QD2	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,0 min.)→0/100(0,4 min.), 1 mL/min.
SQD-FA50-1	Aquity UPLC-I-Clasă/SQ D	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =50/500/100(0,7 min.)→0/100(0,7 min.), 1 mL/min.

SQD-AA05-1	Aquity UPLC-IClasă/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 5µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =95/5→0/100(1 min.)→100(0,4 min.), 1 mL/min.
SQD-AA05-2	Aquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =95/5→0/100(1 min.)→100(0,4 min.), 1 mL/min.
SQD-AA50-1	Aquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =50/50→0/100(0,7 min.)→100(0,7 min.), 1 mL/min.
SQD-FA05-long	Aquity UPLC-I-Clasă/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(4,5 min.)→0/100(0,5 min.), 1 mL/min.
SQD-FA0550-long	Aquity UPLC-I-Clasă/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→5/50(4,5 min.)→0/100(0,01 min.)→0/100(0,49 min.), 1 mL/min.
SQD-AA50-long	Aquity UPLC-I-Clasă/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 5µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O /MeOH =50/50→0/100(4,5 min.)→100(0,5 min.), 1 mL/min.
SQDAA0550-long	Aquity UPLC-IClasă/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 5µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O /MeOH =95/5→50/50(4,5 min.)→0/100(0,01 min.)→0/100(0,49 min.), 1 mL/min.

<Exemplul 1> Sinteza de 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oximidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 1)

**<Etapa 1-1>****[(5-Ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)amidă] de potasiu (Compusul 1b)**

La o soluție de tetrahidrofuran (THF) (179 mL) de 3-(2-cianoetilamino)propannitril (Compusul 1a, 22,0 g, 179 mmol), s-a adăugat o soluție THF (179 mL) de 1M terț-butoxid de potasiu și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost filtrat prin spălare cu THF (50 mL), și apoi filtratul a fost uscat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu 1b (23,8 g, randament 83%) ca solid maro deschis.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 124 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,14 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

¹H-RMN (400MHz, MeOH-d₄) δ:3,33 (2H, t, J=1,3 Hz), 2,90 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,21 (2H, tt, J=5,9, 1,3 Hz).

<Etapa 1-2>**3-amino-2-(3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolol4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil (Compusul 1d)**

La o soluție de etanol (57,9 mL) de clorhidrat de 3,5-dimetilfenilhidrazină (Compusul 1c, 5,00 g, 29,0 mmol) și Compusul 1b obținut în Etapa 1-1 (4,67 g, 29,0 mmol), s-a adăugat 2N acid clorhidric (23,2 mL, 46,3 mmol), și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. După ce amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, s-au adăugat 5M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (9,27 mL, 46,3 mmol) și dicarbonat de di-terț-butil (6,64 g, 30,4 mmol), și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat apă, și extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil, apoi stratul organic a fost spălat cu saramură și uscat cu sulfat de magneziu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat printr-o cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=0:1 la 1:1) pentru a obține compusul din titlu 1d (7,82 g, randament 79%) ca solid galben pal.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 343 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,99 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 1-3> 3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2-(3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolol4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil (Compusul 1f)

La o soluție de piridină (7,39 mL) a Compusului 1d (2,53 g, 7,39 mmol) obținut în Etapa 12, s-a adăugat 2-izocianato-1,1-dimetoxietan (Compusul 1e, 1,94 g, 14,8 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 3 ore și 15 minute, s-a adăugat dietilamină (1,08 g, 14,8 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 min., apoi s-a adăugat apă (50,6 mL), și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min. Amestecul de reacție care a devenit o suspensie, a fost filtrat, și solidul obținut a fost spălat cu apă (12,7 mL) apoi uscat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu 1f (3,20 g, randament 91%) ca solid galben pal.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 474 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,78 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 1-4>

3-[2-(3,5-Dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-onă

(Compusul 1g)

La Compusul 1f (158 mg, 0,334 mmol) obținut în Etapa 1-3, s-a adăugat acid formic (3,84 mL, 100 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 21 de ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, și s-a adăugat toluen, și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă. La reziduu s-a adăugat diclorometan (1 mL) pentru a dizolva reziduul, și apoi s-a adăugat acid clorhidric (4M soluție de dioxan, 0,835 mL, 3,34 mol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a

fost concentrat sub presiune redusă. S-a adăugat toluen, și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă pentru a obține un produs brut (176 mg) al Compusului 1g din titlu.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 310 ([M+H]⁺).
Timp de retenție LC/MS: 0,39 min. (stare de analiză: SQD-FA05-3).

<Etapa 1-5>

4-Bromo-2-etil-3-metilpiridină (Compusul 1i)

O soluție THF (75,0 mL) de 4-bromo-2,3-dimetilpiridină (Compusul 1h, 7,05 g, 37,9 mmol) a fost răcită la -78°C, și apoi s-a adăugat încet 1,11 M soluție de diizopropilamidă de litu n-hexanTHF (35,8 mL, 39,8 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 5 min., și apoi s-a adăugat iodometan (2,84 mL, 45,5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 5 min., și încălzit încet la temperatura camerei. Apoi, amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min. și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (diclorometan/acetat de etil), și compusul 1i din titlu (6,98 g, randament 92%) a fost obținut ca un material portocaliu asemănător cu un ulei.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 200 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,38 min. (stare de analiză: SQD-FA05-3).

<Etapa 1-6>

5-bromo-1-[(1S, 2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]indol-2-carboxilat de etil (Compusul 11)

Soluția N,N'-dimetilpropileneuree (117 mL) de 5-bromo-1-(cianometil)indol-2-carboxilat de etil (Compusul 1j, 3,60 g, 11,7 mmol) și 2,2-dioxid de (4R)-4-metil-1,3,2-dioxatiolan (Compusul 1k, 4,86 g, 35,2 mmol) a fost deaerată sub presiune redusă, apoi s-a introdus azot în vas, și amestecul a fost răcit la 0°C. Sub atmosferă de azot, s-a adăugat încet în picătură, soluție THF (46,9 mL, 46,9 mmol) de 1,0 M bis(trimetilsilil)amidă de potasiu. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 2,5 ore, apoi s-a adăugat acid formic (5,30 mL, 141 mmol) și extragerea a fost efectuată utilizând un amestec de hexan/acetat de etil (1:3). Stratul organic a fost spălat de trei ori cu apă, de două ori cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu, și o dată cu saramură, și apoi uscat cu sulfat de sodiu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan = 1:19 până la 1:4) pentru a obține compusul 11 din titlu (1,70 g, randament 42%) ca solid alb.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 347 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,69 min. (stare de analiză: SQD-AA50-1).

<Etapa 1-7>

1-(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-2-carboxilat de etil (Compusul 1m)

Suspensia dioxan (44 mL) a Compusului 11 (2,70 g, 7,78 mmol) obținut în Etapa 1-6, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,17 g, 8,55 mmol) și acetatul de potasiu (1,15 g, 11,7 mmol) au fost deaerate sub presiune redusă, și apoi s-a introdus azot în vas. Sub atmosferă de azot, s-a adăugat complex diclorură-diclorometan de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferocenpaladiu (II) (1,29 g, 1,56 mmol), și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 3 ore. După ce soluția a fost răcită la temperatura camerei, la soluție s-au adăugat 4-bromo-2-etil-3-metilpiridină (Compusul 1i, 2,33 g, 11,7 mmol), carbonat de sodiu (2,47 g, 23,3 mmol), și apă (7,4 mL), și apoi soluția a fost supusă la deaerare sub presiune redusă.

În vas s-a introdus azot, și soluția a fost agitată la 100°C timp de 2 ore. Soluția a fost răcită la temperatura camerei, și apoi s-au adăugat apă (5,4 mL), și N-acetil cisteină (0,635 g, 3,89 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 0,5 ore. Amestecul de reacție a fost supus la extragere cu acetat de etil, și stratul organic a fost spălat o dată cu saramură, și apoi uscat utilizând sulfat de sodiu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan = 1:19 până la 2:3) pentru a obține Compusul 1m din titlu (2,92 g, randament 97%) ca produs galben pal asemănător cu o gumă.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 388 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,06 min. (stare de analiză: SQD-AA05-2).

<Etapa 1-8>

5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxilat de etil (Compusul 1n)

La o soluție dimetilsulfoxid (DMSO) (2,9 mL) a Compusului 1m (0,225 g, 0,581 mmol) obținut în Etapa 1-7, s-a adăugat 50% soluție apoasă de hidroxiamină (0,356 mL, 5,81 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 17 ore. S-a adăugat acetat de etil (50 mL), amestecul a fost spălat cu apă (10 mL) și saramură (10 mL), și apoi uscat cu sulfat de magneziu. După ce amestecul a fost filtrat, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul obținut a fost dizolvat în DMSO (1,9 mL). Apoi, s-au adăugat carbonil diimidazol (188 mg, 1,16 mmol) și 1,8-diazabicycloundec-7-enă (0,219 mL, 1,45 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore. S-a adăugat acid formic la amestec, care a fost apoi purificat prin cromatografie cu fază inversă (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține Compusul 1n din titlu (169 mg, randament 65%) ca pulbere albă.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 447 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,80 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 1-9>

Acid 5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 1o)

La o soluție DMSO (40 mL) a Compusului 1n (3,61 g, 8,08 mmol) obținut în Etapa 1-8, s-a adăugat 2M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (10,1 mL, 20,2 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. S-a adăugat acid formic la amestec, care a fost apoi purificat prin cromatografie cu fază inversă (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține Compusul 1o din titlu (3,38 g, randament 100%) ca pulbere albă.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 419 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,83 min. (stare de analiză: SQD-AA05-2).

<Etapa 1-10>

3-1[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 1p)

La o soluție de N,N'-dimetilformamidă (DMF) (24,1 mL) a Compusului 1g (1,25 g, 3,61 mmol) obținut în Etapa 1-4, Compusului 1o (1,59 g, 3,80 mmol) obținut în Etapa 1-9, și hexafluorofosfatului de [dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-dimetilazaniu (1,51 g, 3,98 mmol), s-a adăugat diizopropiletilamină (3,15 mL, 18,1 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă pe coloană (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) și Compusul 1p din titlu (2,44 g, randament 95%) a fost obținut ca spumă maro deschis.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 710 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,85 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 1-11>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-Dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 1)

La o suspensie de N-metilpirolidonă (0,188 mL) a Compusului 1p (20 mg, 0,028 mmol) obținut în Etapa 1-10, 5-bromo-1-metilindazolului (Compusul 1q, 11,9 mg, 0,056 mmol), (1S,2S)-1-N,2-N-dimetilciclohexan-1,2-diaminei (1,6 mg, 0,011 mmol) și carbonatului de potasiu (11,7 mg, 0,085 mmol) s-a adăugat iodura de cupru (I) (1,1 mg, 0,0056 mmol) la temperatura camerei, și amestecul a fost agitat sub atmosferă de azot la 130°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă pe gel de siliciu (acetonitril/apă, 0,1% acid formic), și Compusul 1 din titlu (17,2 mg, randament 73%) a fost obținut ca spumă maro deschis.

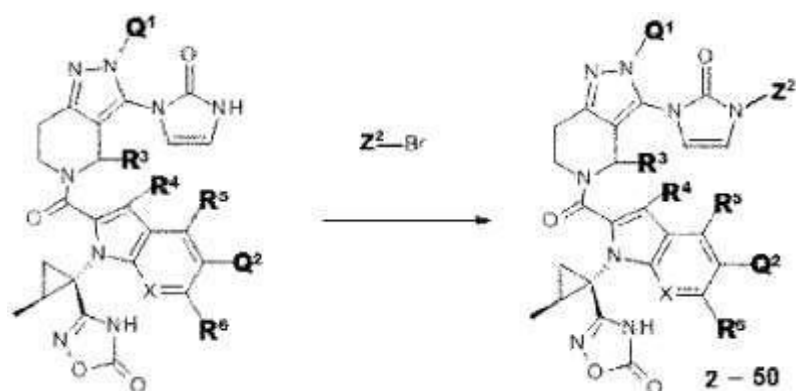
Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 840 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,12 min. (stare de analiză: SMD-TFA05-3).

<Exemplele 2 până la 50>

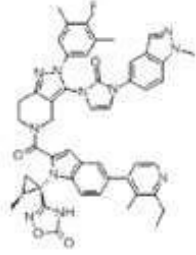
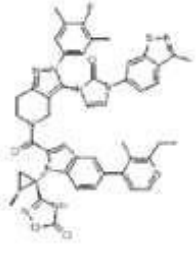
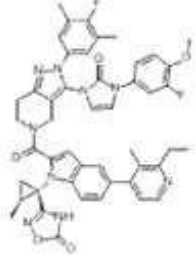
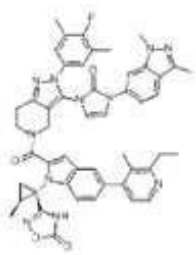
A fost efectuată o operație similară cu Etapa 1-11 din Exemplul 1, utilizând o combinație a compusului 2-oxoimidazol prezentat în Tabelul 2-2 și a compusului halogen prezentat în Tabelul

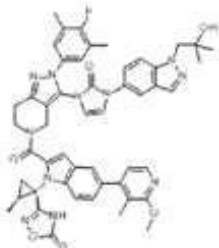
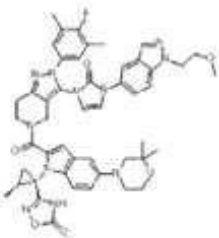
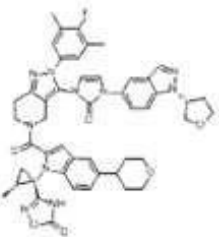
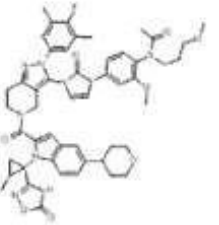
2-3 de mai jos, precum și un reactiv adecvat, și Compușii din Exemplele 2 până la 50 prezentați în Tabelul 2-1 au fost obținuți prin următoarea reacție.



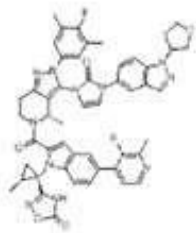
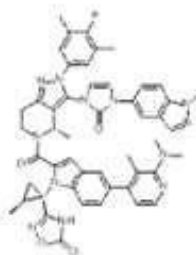
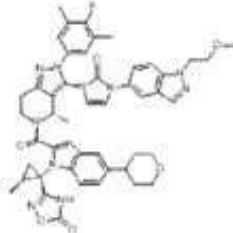
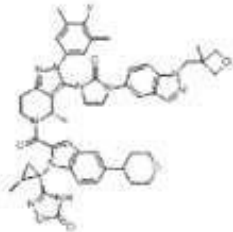
[Tabelul 2-1]

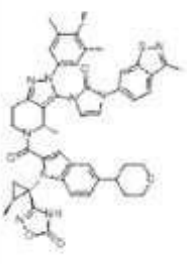
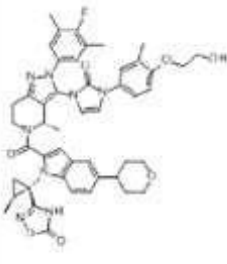
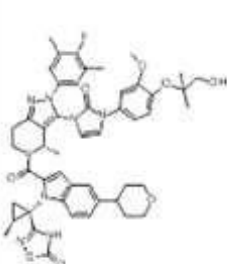
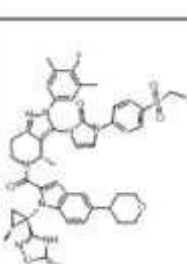
Tabelul 2-1. Compușii obținuți în Exemplele 2 până la 50

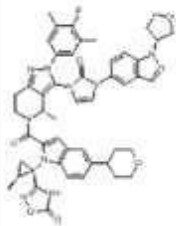
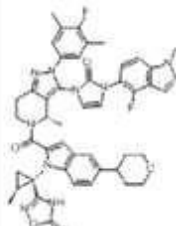
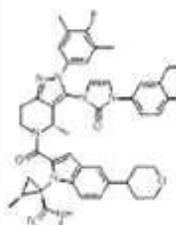
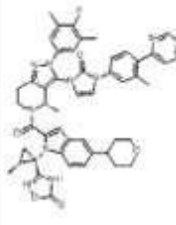
Nr. exemplu	Structură	Compus	Condiții analiză	Timp retenție LC/MS (min.)	Spectrom. de masă LC/MS (m/z)
2		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,15	858 ([M+H] ⁺)
3		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(3-metil-1,2-benzotiazol-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,22	875 ([M+H] ⁺)
4		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,21	852 ([M+H] ⁺)
5		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(1,3-dimetilindazol-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,18	872 ([M+H] ⁺)

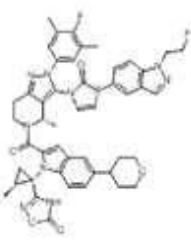
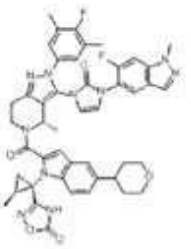
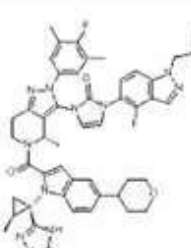
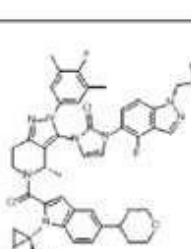
6		3-[[1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,40	919 ([M+H] ⁺)
7		3-[[1S,2S)-1-[5-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,32	896 ([M+H] ⁺)
8		3-[[1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[2-oxo-3-[1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,38	879 ([M+H] ⁺)
9		N-[4-[3-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-[1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carbonil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-metoxifenil]-N-(3-metoxipropil)acetamidă	SMD-TFA05-2	1,33	929 ([M+H] ⁺)

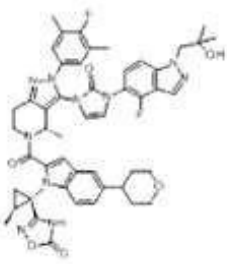
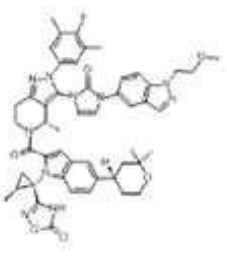
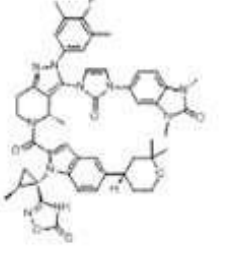
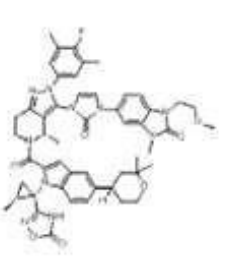
10		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[2-oxo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,47	891 ([M+H] ⁺)
11		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,49	919 ([M+H] ⁺)
12		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,45	874 ([M+H] ⁺)
13		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,42	932 ([M+H] ⁺)

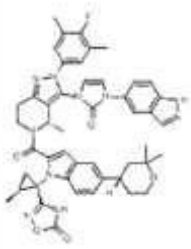
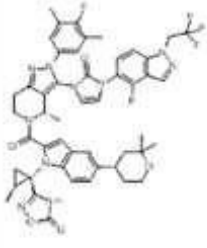
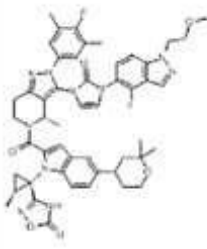
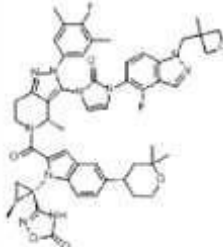
14		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(3-fluoror-2-metil-piridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,15	918 ([M+H] ⁺)
15		3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimetil-amino)-3-metilpiridin-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoror-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SQD-FA05-1	0,75	887 ([M+H] ⁺)
16		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,45	882 ([M+H] ⁺)
17		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-[1-[(3-metil-oxetan-3-il)metil]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,45	908 ([M+H] ⁺)

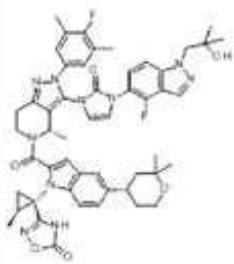
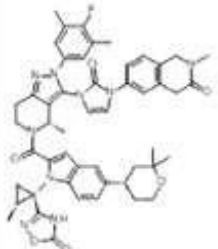
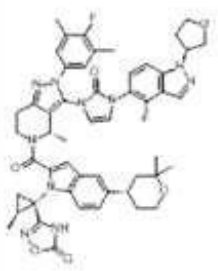
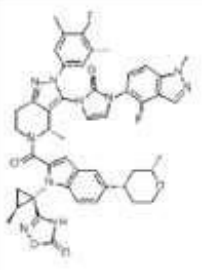
18		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(3-metil-1,2-benzotiazol-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,50	854 ([M+H] ⁺)
19		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metilfenil]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,36	857 ([M+H] ⁺)
20		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi-3-metoxifenil]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,40	901 ([M+H] ⁺)
21		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-etilsulfoniifenil)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,37	875 ([M+H] ⁺)

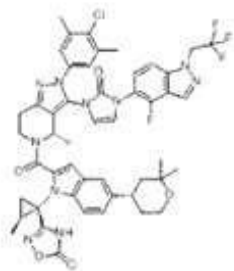
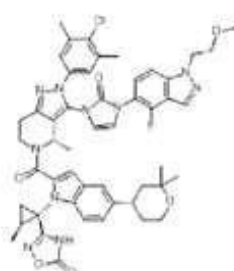
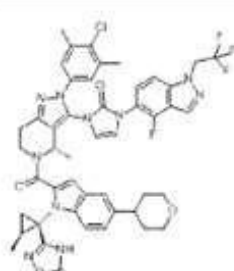
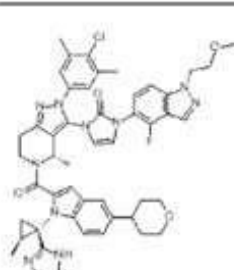
22		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,40	893 ([M+H] ⁺)
23		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,41	855 ([M+H] ⁺)
24		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,1-dimetil-3,4-dihidroizocromen-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,52	867 ([M+H] ⁺)
25		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-[6-dimetilamino]pirimidin-4-il]-3-metilfenil]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,12	918 ([M+H] ⁺)

26		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-fluoroetil)]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,39	869 ([M+H] ⁺)
27		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(6-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,39	855 ([M+H] ⁺)
28		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,44	923 ([M+H] ⁺)
29		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,40	925 ([M+H] ⁺)

30		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,36	913 ([M+H] ⁺)
31		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,48	909 ([M+H] ⁺)
32		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-3-[3-(1,3-dimetil-2-oxobenzoimidazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,39	895 ([M+H] ⁺)
33		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)-3-metil-2-oxobenzoimidazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,41	939 ([M+H] ⁺)

34		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)]-3-[3-(1H-indazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] ⁺)
35		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)]-3-[3-(4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,51	951 ([M+H] ⁺)
36		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)]-3-[3-(4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,46	927 ([M+H] ⁺)
37		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)]-3-[3-(4-fluoro-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,46	953 ([M+H] ⁺)

38		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)]-3-[3-[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,42	941 ([M+H] ⁺)
39		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)]-4-metil-3-[3-(2-metil-3-oxo-1,4-dihidroizochinolin-6-il)]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,33	894 ([M+H] ⁺)
40		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)]-3-[3-[4-fluoro-1-[(3S)-oxolan-3-il]]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,46	939 ([M+H] ⁺)
41		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)]-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,44	869 ([M+H] ⁺)

42		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,56	967 ([M+H] ⁺)
43		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,53	943 ([M+H] ⁺)
44		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,50	939 ([M+H] ⁺)
45		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,46	915 ([M+H] ⁺)

46		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,39	909 ([M+H] ⁺)
47		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,34	885 ([M+H] ⁺)
48		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,41	913 ([M+H] ⁺)
49		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,42	885 ([M+H] ⁺)
50		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] ⁺)

Compușii din Tabelul 2-1 au izomeri rotaționali, și cu titlu de exemplu, ¹H-RMN a compusului din Exemplul 2 este prezentat mai jos.

Izomer rotațional A

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,29 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,93 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J=9,0, 1,5 Hz), 7,38 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,28 (1H, m), 7,14 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,04 (2H, d, J_{HF}=5,9 Hz), 6,82 (1H, s), 6,59 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,08 (1H,

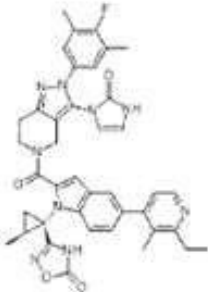
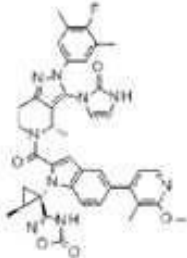
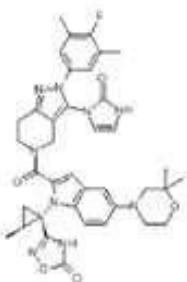
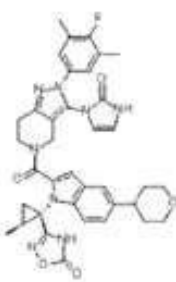
d, J=3,0 Hz), 4,96 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,92 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,69 (1H, ddd, J=13,1, 4,4, 4,4 Hz), 4,06 (3H, s), 3,75 (1H, ddd, J=13,1, 9,5, 5,0 Hz), 3,07 (2H, m), 2,97 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,26 (3H, s), 2,25 (6H, s), 1,88 (1H, s), 1,51 (2H, m), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,17 (3H, d, J=5,6 Hz).

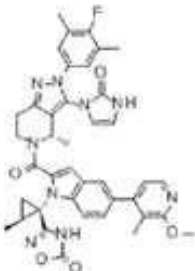
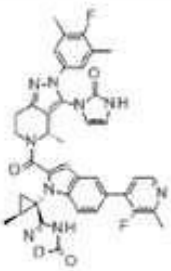
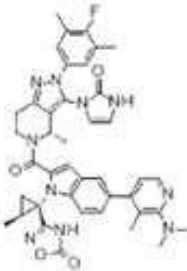
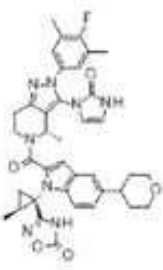
Izomer rotațional B

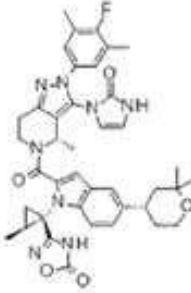
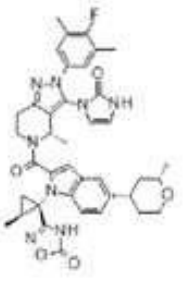
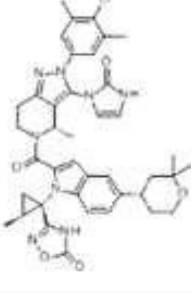
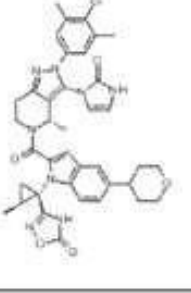
- 5 ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,29 (1H, s), 8,44 (1H, d, J=5,2 Hz), 8,04 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,73 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J=9,0, 1,4 Hz), 7,60 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,30 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,11 (2H, d, J_{HF}=6,0 Hz), 6,81 (1H, s), 6,71 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,22 (1H, d, J=3,0 Hz), 5,24 (1H, d, J=16,3 Hz), 4,64 (1H, d, J=16,3 Hz), 4,45 (1H, ddd, J=13,5, 4,6, 4,0 Hz), 4,12 (3H, s), 3,87 (1H, ddd, J=13,5, 10,2, 3,8 Hz), 3,17 (1H, ddd, J=15,5, 10,2, 4,6 Hz), 3,02 (1H, m), 3,00 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,30 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,96 (1H, dd, J=6,0 Hz), 1,64 (1H, m), 1,58 (1H, dd, J=9,4, 6,0 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,19 (3H, d, J=6,1 Hz).
- 10

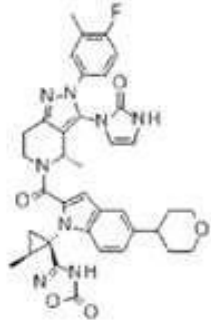
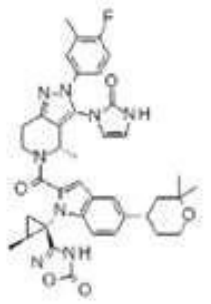
[Tabelul 2-2]

Tabelul 2-2. Compuși 2-oxoimidazol care au fost utilizați

Nr. exemplu	Compus 2-oxoimidazol	Compus	Condiții analiză	Timp retenție LC/MS (min.)	Spectr. de masă LC/MS (m/z)
2-5 (Compus 2g)		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-3	0,86	728 ([M+H] ⁺)
6 (Compus 6i)		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-2	1,33	730 ([M+H] ⁺)
7 (Compus 7c)		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-3	1,22	722 ([M+H] ⁺)
8-10 (Compus 8c)		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-1	1,19	693 ([M+H] ⁺)

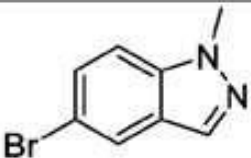
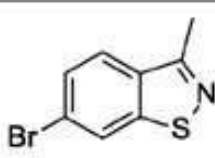
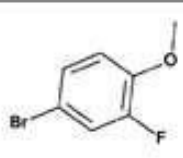
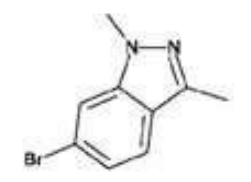
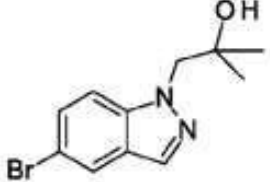
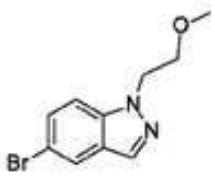
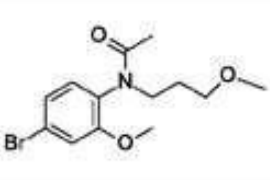
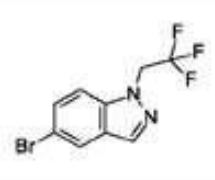
11- 13 (Compus 11m)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carbonyl]-5-(2-methoxy-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one	SMD-FA05-1	1,33	744 ([M+H] ⁺)
14 (Compus 14d)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-1	1,15	732 ([M+H] ⁺)
15 (Compus 15d)		3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimetilamino)-3-metilpiridin-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SQD-FA05-1	0,67	757 ([M+H] ⁺)
16- 30 (Compus 16a)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-1	1,21	707 ([M+H] ⁺)

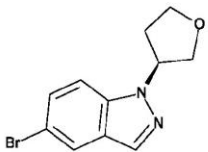
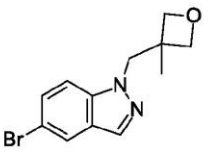
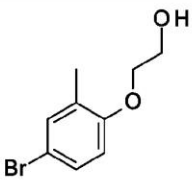
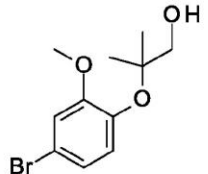
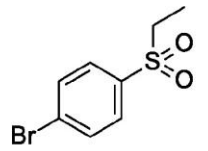
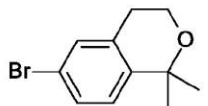
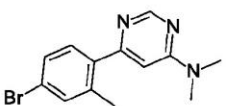
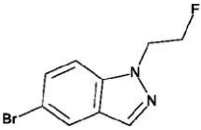
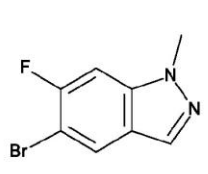
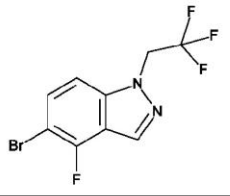
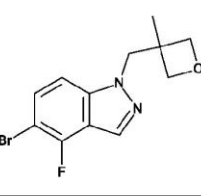
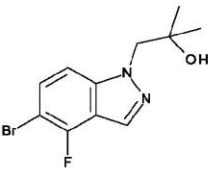
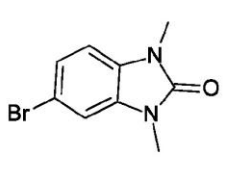
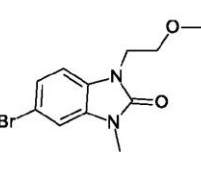
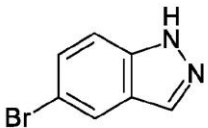
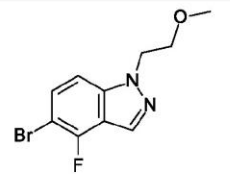
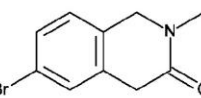
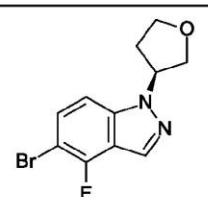
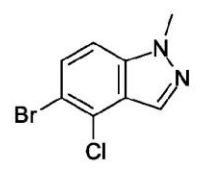
31- 40 (Compus 31f)		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-1	1,29	735 ([M+H] ⁺)
41 (Compus 41f)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SQD-FA05-1	0,96	722 ([M+H] ⁺)
42- 43 (Compus 42g)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-1	1,34	751 ([M+H] ⁺)
44- 45 (Compus 44a)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-1	1,27	723 ([M+H] ⁺)

46-47 (Compus 46f)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-1	1,16	693 ([M+H] ⁺)
48-50 (Compus 48a)		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-1	1,24	721 ([M+H] ⁺)

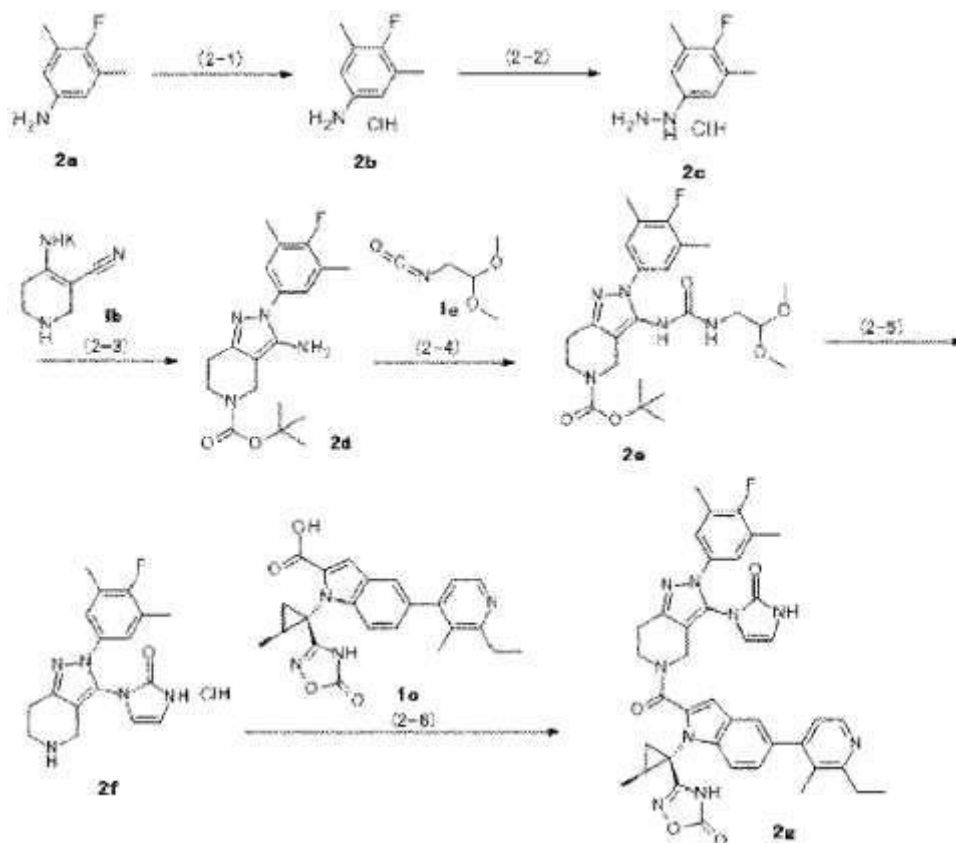
[Tabelul 2-3]

Tabelul 2-3. Compușii halogen care au fost utilizați

Nr. exemplu	Compus halogen	Nr. exemplu	Compus halogen	Nr. exemplu	Compus halogen
2 12 15 50		3 18		4	
5		6 13		7 11 16 31	
8		9		10	

14 22		17		19	
20		21		23 41 50	
24		25		26	
27		28 35 42 44 46		29 37	
30 38		32		33	
34		36 43 45 47 48		39	
40		49			

Compusul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 2g utilizat în sinteza din Compușilor din Exemplele 2 până la 5, a fost sintetizat cu următorul proces.

**<Etapa 2-1>****Clorhidrat de 4-fluoro-3,5-dimetilanilină (Compusul 2b)**

4-Fluoro-3,5-dimetilanilina (Compusul 2a, 3,97 g, 28,5 mmol) a fost adăugată la temperatura camerei în timp ce acidul clorhidric concentrat (20 mL) și apa (20 mL) au fost agitate. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la aceea temperatură, apoi solidul din amestecul de reacție a fost colectat prin filtrare și uscat. La solidul obținut, s-a adăugat metoxiciclopentan (20 mL), și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră, apoi la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Precipitatul solid a fost colectat prin filtrare și spălat cu metoxiciclopentan (12 mL). Solidul obținut a fost uscat sub presiune redusă pentru a obține Compusul 2b (4,88 g, randament 97%) din titlu ca un solid alburiu.

Compusul a fost utilizat direct în etapa următoare, <Etapa 2-2>.

<Etapa 2-2>**Clorhidrat de (4-fluoro-3,5-dimetilfenil)hidrazină (Compusul 2c)**

La Compusul 2b (1,00 g, 5,69 mmol) obținut în Etapa 2-1, s-a adăugat acid clorhidric concentrat (10 mL), și o soluție apoasă (2,4 mL de apă) de nitrit de sodiu (511 mg, 7,40 mmol) a fost adăugată într-o perioadă de 1 min. în timp ce amestecul a fost agitat viguros la 0°C, apoi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min. Apoi, o soluție apoasă (2,4 mL de apă) de clorură de staniu(II) (2,27 g, 12,0 mmol) a fost adăugată într-o perioadă de 2 min. Suplimentar, s-a adăugat apă (7 mL), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solidul din amestecul de reacție a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă (2 mL). Apoi, el a fost uscat pentru a obține compusul din titlu 2c (1,75 g, randament 77%, conținut 48%) ca solid gri.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 155 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,54 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 2-3> 3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 2d)

Compusul din titlu a fost obținut din Compusul 1b obținut în Etapa 1-1 și Compusul 2c obținut în Etapa 2-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-2 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 361 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/S: 1,04 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 2-4>**3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 2e)**

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 2d obținut în Etapa 2-3 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-3 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 492 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,07 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 2-5>

Clorhidrat de 3-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1Himidazol-2-onă (Compusul 2f)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 2e obținut în Etapa 2-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-4 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 328 ($[M+H]^+$).

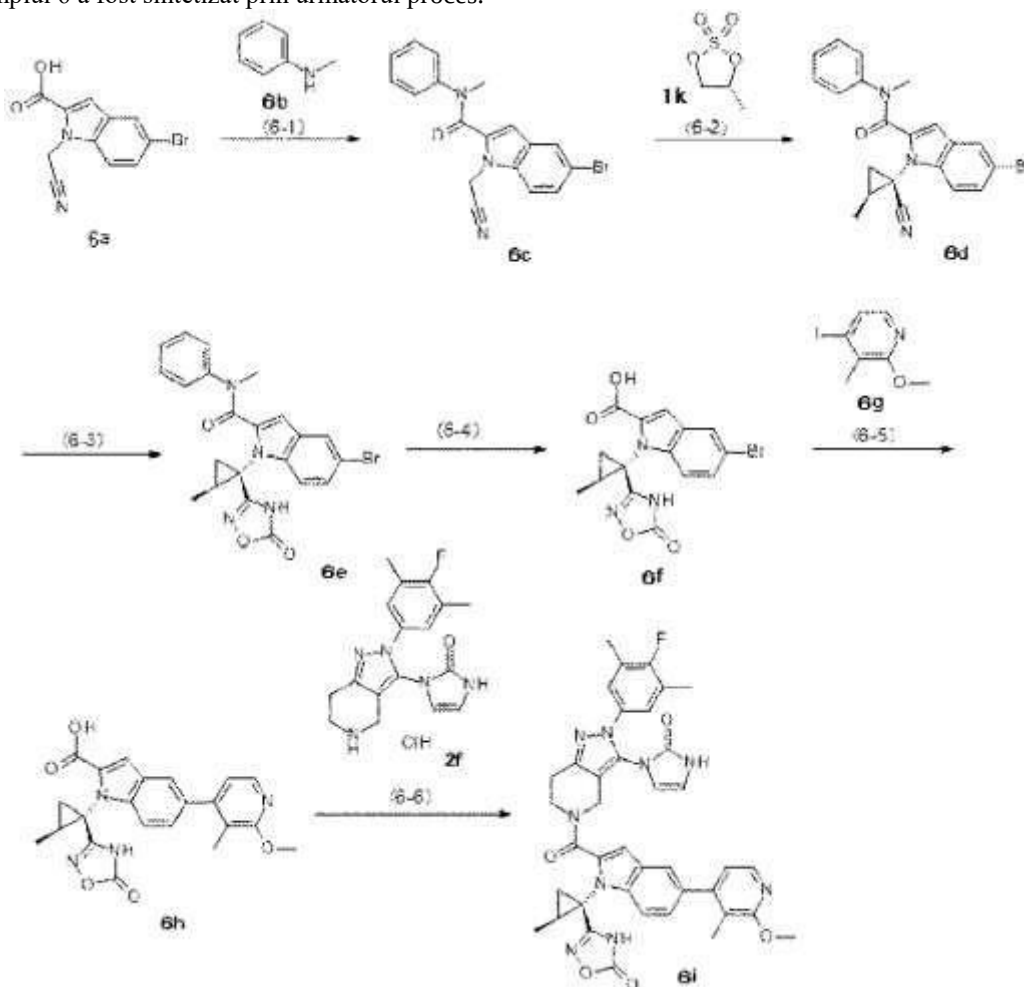
Timp de retenție LC/MS: 0,61 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 2-6>

3-[(1S,2S)-1-[5-(2-Etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1Himidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 2g)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 2f obținut în Etapa 2-5 și Compusul 1o obținut în Etapa 1-9 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Compusul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1Himidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 6i utilizat în sinteza din Compusul din Exemplul 6 a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 6-1>

5-Bromo-1-(cianometil)-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 6c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din acid 5-bromo-1-(cianometil)indol-2-carboxilic (Compusul 6a) și N-metilanilină (Compusul 6b) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 110 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 368 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,25 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 6-2>

5-Bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamidă

5 **(Compusul 6d)**

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 6c obținut în Etapa 6-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-6 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Timp de retenție LC/MS: 1,37 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,69 (1H, s), 7,65-7,25 (7H, m), 6,02 (1H, brs), 3,44 (3H, s), 3,31 (3H, d, J=9,5 Hz), 2,04-1,74 (3H, m).

<Etapa 6-3>

5-Bromo-N-metil-1-[(1S,2S)-2-metil-1-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il]ciclopropil]-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 6e)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 6d obținut în Etapa 6-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-8 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 467 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,33 min. (stare de analiză: SMD-FA05-01).

<Etapa 6-4>

Acid 5-bromo-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil] indol-2-carboxilic (Compusul 6f)

Un amestec de Compus 6e (9,70 g, 20,8 mmol) obținut în Etapa 6-3, hidroxid de potasiu (11,7 g, 208 mmol), și metoxietanol (41,5 mL) a fost agitat la 100°C timp de 4 ore. S-a adăugat 6N acid clorhidric (51,9 mL) sub condiții de gheață rece, și suspensia a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min. Solidul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă (29,1 mL), apoi uscat sub presiune redusă pentru a obține Compusul 6f din titlu (7,42 g, randament 95%) ca solid maro deschis.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 376 ([M-H]⁻).

Timp de retenție LC/MS: 1,10 min. (stare de analiză: SMD-FA05-2).

<Etapa 6-5>

Acid 5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 6h)

Suspensia DMSO (34,7 mL) a Compusului 6f (3,00 g, 7,93 mmol) obținut în Etapa 6-4, acetatul de paladiu(II) (0,178 g, 0,793 mmol), diciclohexilul (2',4',6'-triizopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfan (0,756 g, 1,587 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolanul) (3,02 g, 11,9 mmol), și fosfatul de potasiu (10,1 g, 47,6 mmol) au fost deaerate la temperatura camerei sub presiune redusă, apoi, în vas a fost introdus azot. Sub atmosferă de azot, suspensia a fost agitată la 100°C timp de 0,5 ore, apoi a fost răcită la temperatura camerei. La soluție, s-au adăugat 4iodo-2-metoxi-3-metilpiridină (Compusul 6g, 1,98 g, 7,93 mmol), și apă (4,96 mL), și soluția a fost supusă la deaerare sub presiune redusă. În vas s-a introdus azot, și soluția a fost agitată la 100°C timp de 0,5 ore. După răcire la temperatura camerei, la soluție s-au adăugat apă (12,4 mL) și acid formic (6 mL). După filtrare, filtratul a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține Compusul 6h din titlu (1,83 g, randament 55%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 421 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,10 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 6-6>

3-1(1S,2S)-1-[2-[2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 6i)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 2f obținut în Etapa 2-5 și Compusul 6h obținut în Etapa 6-5 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Compusul halogen (1-(5-bromoindazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, Compusul 6l) utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 6, a fost sintetizat prin următorul proces.

<Etapa 6-7>

1-(5-Bromoindazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Compusul 6k)



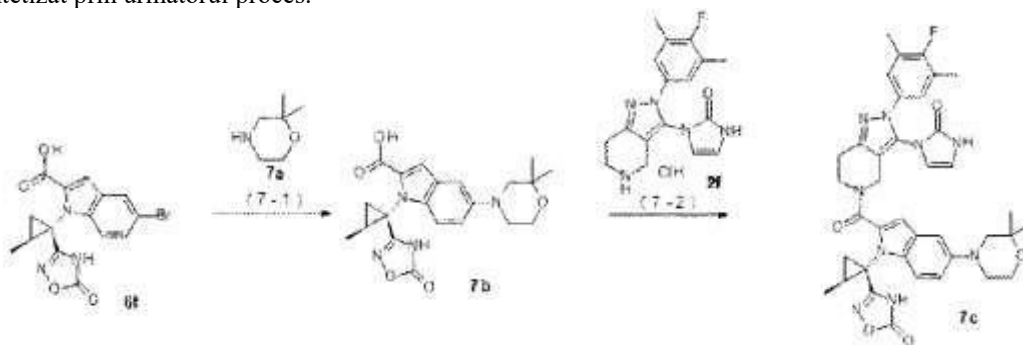
5-Bromoindazolul (Compusul 6j, 150 mg, 0,761 mmol) și 2,2-dimetiloxiranul (Compusul 6k, 274 mg, 3,81 mmol) au fost dizolvate în 1-metilpirolidin-2-onă (NMP) (1,52 mL), la care s-a adăugat carbonat de potasiu (526 mg, 3,81 mmol). Soluția a fost agitată într-un cuptor cu microunde la

180°C timp de 30 min. S-a adăugat apă la amestecul de reacție, și extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă, și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă. Produsul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=1:1) pentru a obține compusul 6l din titlu (115 mg, randament 56%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 269 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,00 min. (stare de analiză: SMD-FA05-2).

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 7c utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 7, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 7-1>

Acid 5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il]ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 7b)

Suspensia NMP (44 mL) de 2,2-dimetilmorfolină (Compusul 7a, 1,98 g, 17,2 mmol), tris (dibenzilidenacetoni)dipaladiu(0) (0,121 g, 0,132 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'bifenil (0,123 g, 0,264 mmol), și terț-butoxidul de sodiu (5,08 g, 529 mmol) au fost deaerate la temperatura camerei sub presiune redusă, apoi, în vas s-a introdus azot. Sub atmosferă de azot, Compusul 6f (5,0 g, 13,2 mmol) obținut în Etapa 6-4 a fost adăugat la suspensie, și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 0,5 ore, apoi a fost răcit la temperatura camerei. La amestec s-a adăugat acid formic, și produsul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține Compusul 7b din titlu (5,26 g, randament 96%).

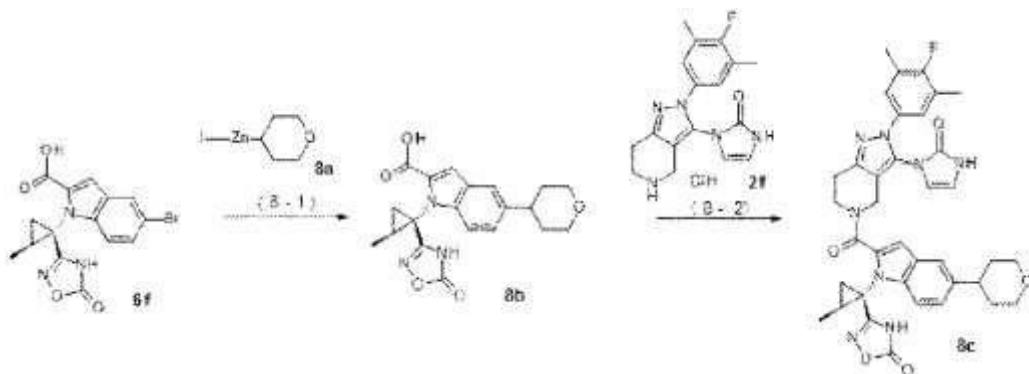
Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 413 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,00 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 7-2>

3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-Dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 7c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 7b obținut în Etapa 7-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat. Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il) indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 8c utilizat în sinteza Compusurilor din Exemplurile 8 până la 10, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 8-1>

Acid 1-1(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il) indol-2carboxilic (Compusul 8b)

Suspensia de N,N-dimetilacetamidă (DMA) (2,64 mL) a Compusului 6f (0,30 g, 0,793 mmol) obținut în Etapa 6-4, acetatul de paladiu(II) (35,6 mg, 0,159 mmol), și 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenilul (0,148 g, 0,317 mmol) au fost deaerate sub presiune redusă, apoi, în vas s-a introdus azot, și suspensia a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 min. Sub atmosferă de azot, s-a adăugat o soluție DMA (7,9 mL, 7,93 mmol) de 1M iodură de (tetrahidro-2H-piran-4il)zinc (II) (Compusul 8a), și amestecul a fost agitat la 80°C timp de 15 min., și apoi amestecul a fost răcit la temperatura camerei. La amestec s-a adăugat acid formic, și produsul rezultat a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă (metanol/apă) pentru a obține Compusul 8b din titlu (0,19 g, randament 61%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 382 ([M-H]).

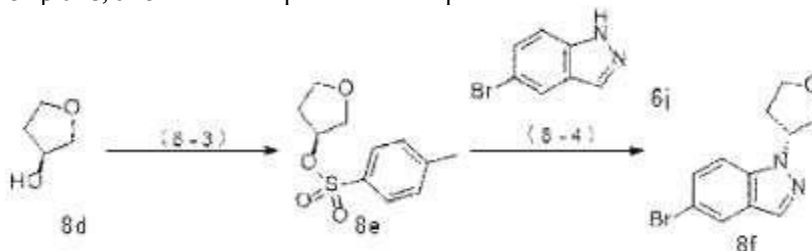
Timp de retenție LC/MS: 1,00 min. (stare de analiză: SMD-FA05-2).

<Etapa 8-2>

3-1(1S,2S)-1-[2-[2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4Hpirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4oxadiazol-5-onă (Compusul 8c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 8b obținut în Etapa 8-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Compusul halogen (5-bromo-1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol, Compusul 8f) utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 8, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 8-3>

Acid 4-metilbenzensulfonic [(3S)-oxolan-3-il] (Compusul 8e)

La o soluție de diclorometan (3,78 mL) de (3S)-oxolan-3-ol (Compusul 8d, 500 mg, 5,68 mmol), s-au adăugat piridină (1,28 mL, 15,9 mmol) și clorură de 4-metilbenzensulfonil (1,51 g, 7,95 mmol) la 0°C. Soluția a fost agitată la temperatura camerei, apoi 15 ore mai târziu, s-au adăugat apă și 1N acid clorhidric pentru a separa stratul organic. Stratul organic a fost spălat secvențial cu soluție de carbonat acid de sodiu saturat, și saramură. Solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă pentru a obține Compusul 8e din titlu (1,36 g, randament 99%).

Timp de retenție LC/MS: 0,96 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (2H, d, J=8 Hz), 7,35 (2H, d, J=8 Hz), 5,12 (1H, m), 3,933,76 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,13-2,05 (2H, m).

<Etapa 8-4>

5-Bromo-1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol (Compusul 8f)

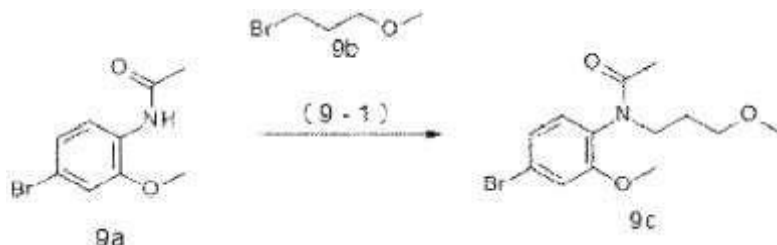
La o soluție DMF (3,8 mL) de 5-bromo-1H-indazol (Compusul 6j, 300 mg, 1,52 mmol), s-au adăugat carbonat de cesiu (992 mg, 3,05 mmol) și Compusul 8e (369 mg, 1,52 mmol) obținut în Etapa 8-3, și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat apă la soluția de reacție și extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă, și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă. Produsul rezultat a fost purificat prin

cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=1:1) pentru a obține Compusul 8f din titlu (198 mg, randament 49%) ca produs asemănător cu un ulei incolor.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 267 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,07 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul halogen (N-(4-bromo-2-metoxifenil)-N-(3-metoxipropil) acetamidă, Compusul 9c utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 9, a fost sintetizat prin următorul proces. <Etapa 9-1>



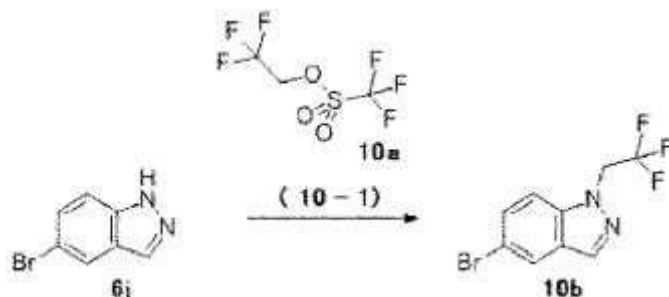
La o soluție DMF (0,8 mL) de N-(4-bromo-2-metoxifenil)acetamidă (Compusul 9a, 80 mg, 0,33 mmol), s-au adăugat secvențial hidruură de sodiu (50% din masă dispersie de ulei) (18,9 mg, 0,39 mmol) și 1-bromo-3-metoxipropan (75 mg, 0,49 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore. La soluția de reacție s-a adăugat acid formic, și produsul rezultat a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă pe gel de siliciu (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține Compusul 9c din titlu (103 mg, randament 99%) ca produs incolor asemănător cu o gumă.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 316 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,02 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul halogen (5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol, Compusul 10b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 10, a fost sintetizat prin următorul proces.

<Etapa 10-1>

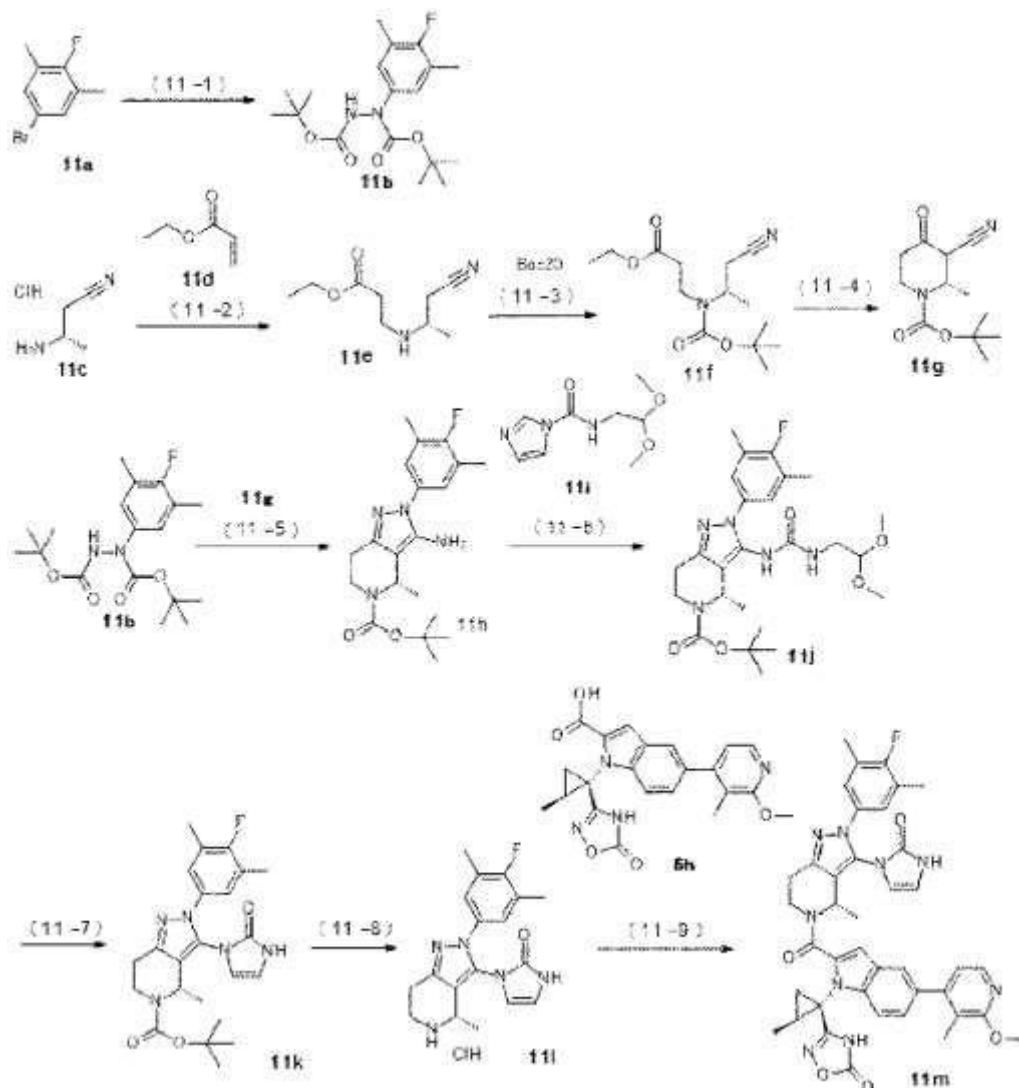


Compusul din titlu a fost sintetizat din trifluorometansulfonat de 2,2,2-trifluoroetil (Compusul 10a) și 5-bromo-1H-indazol (Compusul 6j) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-4 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 279 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,17 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 11m utilizat în sinteza Compusilor din Exemplele 11 până la 13, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 11-1>

N-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-N-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]carbamat de tert-butil (Compusul 11b)

5 5-Bromo-2-fluoro-1,3-dimetilbenzenul (Compusul 11a, 4,66 g, 22,6 mmol) a fost dizolvat în THF (47,6 mL) și răcit sub o temperatură externă de -70°C. S-a adăugat în picătură 1,55M n-butil litu (13,1 mL, 20,4 mmol) la o temperatură de -70°C sau mai scăzută și s-a agitat timp de 1 oră. S-a adăugat în picătură o soluție de toluen (25,0 g, 21,7 mmol) de 20% din masă azodicarboxilat de di-tert-butil, la o temperatură internă de -40°C sau mai scăzută, și amestecul a fost agitat timp de 30 min. Apoi, amestecul a fost încălzit la temperatura camerei într-o perioadă de 1 oră, și s-au adăugat heptan (23,8 mL) și 20% soluție de clorură de amoniu (47,6 mL) pentru a efectua extragerea. Stratul organic a fost concentrat și s-a adăugat heptan (7,14 mL) la stratul organic concentrat, și amestecul a fost încălzit la o temperatură externă de 70°C pentru a favoriza dizolvarea. Apoi, soluția a fost răcită într-o perioadă de 1 oră, pentru a induce precipitarea cristalelor. Cristalele au fost colectate prin filtrare și spălate cu heptan (2,38 mL). Cristalele au fost uscate pentru a obține un produs brut (3,53 g, randament 44%) al Compusului 11b din titlu.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 9,64-9,51 (0,8H, m), 9,24-9,07 (0,2H, m), 7,09-6,91 (2H, m), 2,29-2,09 (6H, m), 1,53-1,32 (18H, m).

Timp de retenție LC/MS: 1,40 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapale 11-2, 3, și 4>

(2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilat de tert-butil (Compusul 11g)

20 Clorhidratul de (3S)-3-aminobutanenitril (Compusul 11c, 10,0 g, 82,9 mmol) a fost dizolvat în etanol (50,0 mL), și trietil amină (13,9 mL, 99,5 mmol) și, la amestec, s-a adăugat acrilat de etil (10,8 mL, 99,5 mmol) la temperatura camerei. Soluția a fost agitată la o temperatură externă de

25 70°C timp de 3 ore., apoi a fost răcită la temperatura camerei pentru a obține un amestec conținând 3-[[[(2S)-1-cianopropan-2-il]amino]propanoat de etil (Compusul 11e). La soluția de reacție s-a adăugat

dicarbonat de di-terț-butil (21,7 mL, 99,5 mmol) la temperatura camerei. Soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 14 ore, apoi s-a adăugat N-metilpiperazină (2,76 mL, 24,9 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 4 ore. Apoi, s-a adăugat 1N acid clorhidric (50 mL) și extragerea a fost efectuată utilizând toluen (50 mL). Stratul organic a fost spălat cu 15% soluție apoasă de clorură de sodiu (50,0 mL).

Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține un amestec conținând 3-[[[(2S)-1-cianopropan-2-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxycarbonil]amino]propanoat de etil (Compusul 11f).

La amestec s-a adăugat THF (50,0 mL), apoi s-a adăugat terț-butoxid de potasiu (10,2 g, 91,2 mmol) la o temperatură internă de 30°C sau mai scăzută. Apoi, amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La o temperatură internă de 15°C, s-a adăugat 2N acid clorhidric (82,9 mL, 99,5 mmol) și extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat după ce el a fost spălat de două ori cu 15% soluție apoasă de clorură de sodiu (50,0 mL) pentru a obține compusul 11g din titlu (15,8 g, randament 80%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 237 ([M-H]).

Timp de retenție LC/MS: 0,92 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapă 11-5>

(4S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-carboxilat de terț-butil (Compusul 11h)

Compusul 11b (2,13 g, 6,01 mmol) obținut în Etapa 11-1 a fost dizolvat în NMP (6,39 mL), la care s-a adăugat acid metansulfonic (1,30 g, 13,2 mmol) și amestecul a fost agitat la o temperatură externă de 80°C timp de 7 ore. După ce soluția de reacție a fost răcită la temperatura camerei, la aceasta au fost adăugate toluen (12,8 mL), carbonat de potasiu (0,914 g), și apă (12,8 g), și soluția de reacție a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 min. După îndepărtarea stratului de apă, s-au adăugat o soluție de toluen (6,3 mL) a Compusului 11g (1,43 g, 6,01 mmol) obținut în Etapa 11-4, clorhidrat de piridină (71,0 mg, 0,60 mmol) și toluen (4,2 mL), și soluția de reacție a fost agitată la o temperatură externă de 90°C timp de 1 oră. Soluția de reacție a fost răcită, apoi spălată cu 1M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (12,6 mL). Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă pentru a sintetiza Compusul 11h din titlu (1,68 g, randament 75%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 375 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,08 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapă 11-6>

(4S)-3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil (Compusul 11j)

La o soluție DMA (0,53 mL) a Compusului 11h (106 mg, 0,283 mmol) obținut în Etapa 11-5, s-a adăugat N-(2,2-dimetoxietil)imidazol-1-carboxamidă (Compusul 11i, 62,0 mg, 0,311 mol), apoi s-a adăugat terț-butoxid de potasiu (95,0 mg, 0,849 mmol) sub o atmosferă de azot, și amestecul a fost agitat la o temperatură externă de 25°C timp de 4 ore. La soluția de reacție s-a adăugat apă, și extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă, și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă. Produsul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=3:2) pentru a obține Compusul 11j din titlu (105 mg, randament 73%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 506 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,09 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapă 11-7>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil (Compusul 11k)

Compusul 11j (4,45 g, 8,79 mmol) obținut în Etapa 11-6 a fost suspendat prin adăugare de THF (44,5 mL), apoi s-a adăugat acid metilsulfonic (0,676 g, 7,03 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat la o temperatură externă de 60°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, sa adăugat o soluție de trifosfat de potasiu (1,87 g, 8,79 mmol) în apă (17,8 mL), s-a adăugat dicarbonat de di-terț-butil (0,768 g, 3,52 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La soluția de reacție s-a adăugat apă, și extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, apoi uscat utilizând sulfat de magneziu. După filtrare, stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă, și purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=3:7) pentru a obține compusul 11k din titlu (3,43 g, randament 88%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 442 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,09 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapă 11-8>

Clorhidrat de 3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-onă (Compusul 11l)

La o soluție de diclorometan (8,38 ml) a Compusului 11k (1,85 g, 4,19 mmol) obținut în Etapa 11-7, s-a adăugat o soluție dioxan 4M de acid clorhidric (10,5 mL, 41,9 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, și amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține un produs brut (1,63 g) conținând Compusul 11l din titlu ca solid maro.

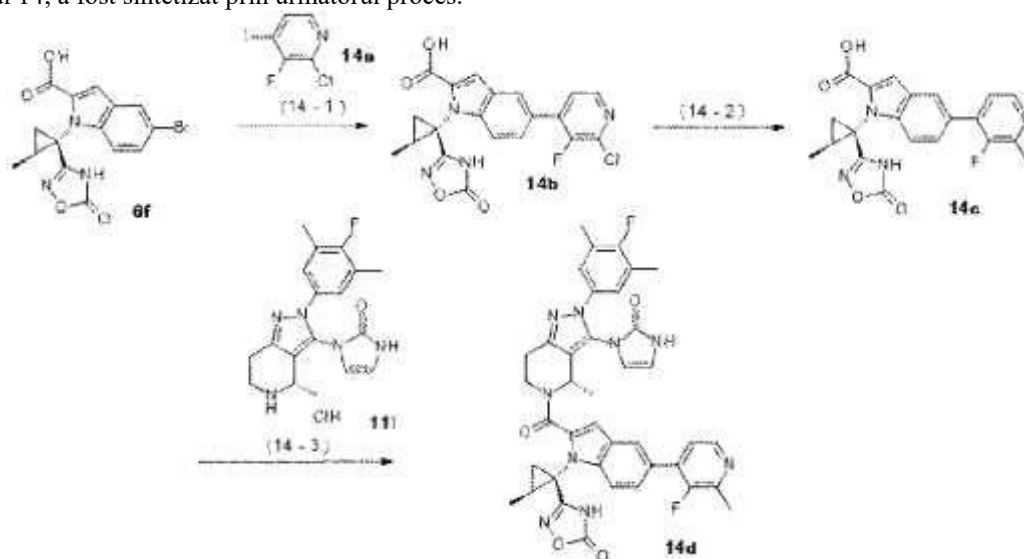
Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 342 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,63 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 11-9> 3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 11m)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 11l obținut în Etapa 11-8 și Compusul 6h obținut în Etapa 6-5 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 14d utilizat în sinteza Compusului din exemplul 14, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 14-1>

Acid 5-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 14b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 6f obținut în Etapa 6-4 și 2-cloro-3-fluoro-4-iodopiridină (Compusul 14a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 6-5 din Exemplul 6 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 429 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,14 min. (stare de analiză: SMD-TFA05-3).

<Etapa 14-2>

Acid 5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 14c)

O suspensie amestecată de DMSO/apă la 7:1 (13,2 mL) conținând Compusul 14b (810 mg, 1,32 mmol) obținut în Etapa 14-1, diclorură de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferocenpaladiu(II) (48 mg, 0,066 mmol), carbonat de potasiu (2,74 g, 19,8 mmol), acid metilboronic (792 mg, 13,2 mmol), a fost deaerată sub presiune redusă la temperatura camerei, apoi în vas s-a introdus azot. Sub o atmosferă de azot, amestecul a fost agitat la 100°C timp de 0,5 ore, apoi a fost răcit la temperatura camerei. La amestec s-a adăugat acid formic, care a fost purificat direct prin cromatografie cu fază inversă (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține Compusul 14c din titlu (124 mg, randament 23%) ca solid galben pal.

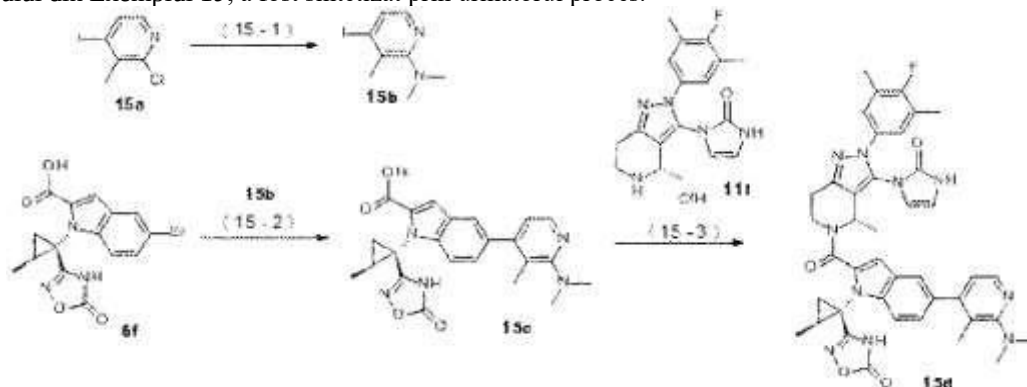
Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 409 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,85 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 14-3> 3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 14d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 111 obținut în Etapa 11-8 și Compusul 14c obținut în Etapa 14-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimetilamino)-3-metilpiridin-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 15d utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 15, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 15-1>

4- Iodo-N,N,3-trimetilpiridin-2-amină (Compusul 15b)

O soluție DMF (7,9 mL) de 2-cloro-4-iodo-3-metilpiridină (Compusul 15a, 500 mg, 1,97 mmol), N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amină (0,515 mL, 2,96 mmol), și o soluție THF (2,96 mL, 5,92 mmol) de 2M dimetilamină a fost agitată la 130°C timp de 17 ore, apoi soluția a fost răcită la temperatura camerei și s-a adăugat acid formic (0,4 mL). Soluția a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține Compusul 15b din titlu (258 mg, randament 50%) ca soluție maro deschis.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 263 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,52 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 15-2>

Acid 5-[2-(dimetilamino)-3-metilpiridin-4-il]-1-[(1S,2S)-2-metil-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il]ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 15c)

Compusul din titlu a fost obținut din Compusul 6f obținut în Etapa 6-4 și Compusul 15b obținut în Etapa 15-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 6-5 din Exemplul 6 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 432 ([M-H]⁻).

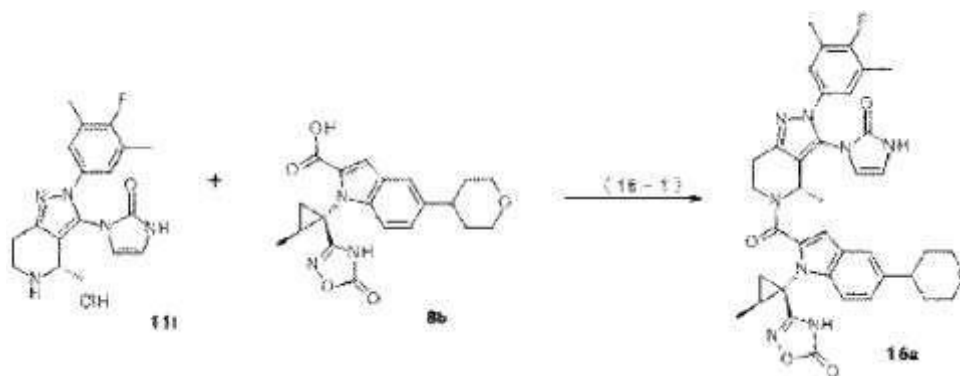
Timp de retenție LC/MS: 0,51 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 15-3>

3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(Dimetilamino)-3-metilpiridin-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 15d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 15c obținut în Etapa 15-2 și Compusul 111 obținut în Etapa 11-8 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 16a utilizat în sinteza Compușilor din Exemplele 16 până la 30, a fost sintetizat prin următorul proces.



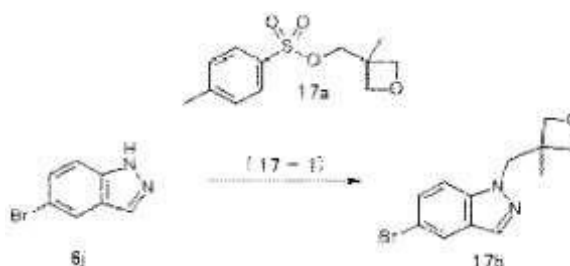
<Etapa 16-1>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 16a)

Compusul din titlu a fost obținut din Compusul 111 obținut în Etapa 11-8 și Compusul 8b obținut în Etapa 8-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Compusul halogen (5-bromo-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol, Compusul 17b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 17, a fost sintetizat prin următorul proces.

<Etapa 17-1>



Compusul din titlu a fost sintetizat din 3-metil-3-[(4-metilfenil) sulfonilmetil]oxetan (Compusul 17a) și 5-bromo-1H-indazol (Compusul 6j) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 9-1 din Exemplul 9 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 281 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,10 min. (stare de analiză: SMD-FA05-2).

Compusul halogen (2-(4-bromo-2-metoxifenoxi)-2-metilpropan-1-ol, Compusul 20b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 20, a fost sintetizat prin următorul proces.

<Etapa 20-1>

2-(4-Bromo-2-metoxifenoxi)-2-metilpropan-1-ol (Compusul 20b)

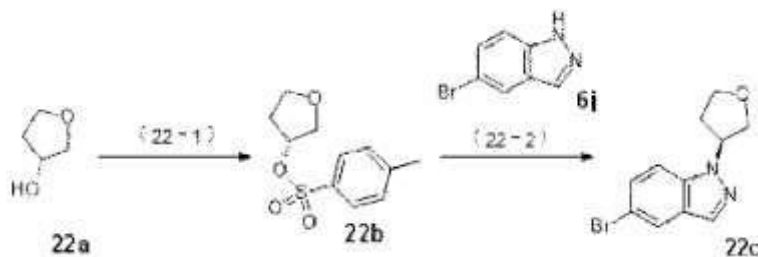


Sub o atmosferă de azot, o soluție THF (0,95M, 4,37 mL, 4,15 mmol) de boran a fost adăugată în picătură la 0°C la o soluție THF (1,38 mL) de acid carboxilic 2-(4-bromo-2-metoxifenoxi)-2-metilpropan (Compusul 20a, 400 mg, 1,38 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 24 de ore. După ce 1M soluție apoasă de hidroxid de sodiu a fost adăugată la amestec și amestecul a fost agitat, s-a adăugat 1N acid clorhidric pentru neutralizare. Apoi, s-a adăugat acetat de etil pentru a efectua extragerea. Stratul organic a fost spălat cu apă și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă pentru a obține Compusul 20b din titlu (339 mg, randament 89%).

Timp de retenție LC/MS: 1,04 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,04-7,01 (2H, m), 6,90-6,86 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,44 (2H, m), 3,34 (1H, m), 1,28 (6H, s).

Compusul halogen (5-bromo-1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol, Compusul 22c) utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 22, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 22-1>

(3R)-Oxolan-3-il 4-metilbenzensulfonat (Compusul 22b)

Compusul din titlu a fost sintetizat prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-3 din Exemplul 8 utilizând (3R)-oxolan-3-ol și un reactiv adecvat.

Timp de retenție LC/MS: 0,95 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 22-2>

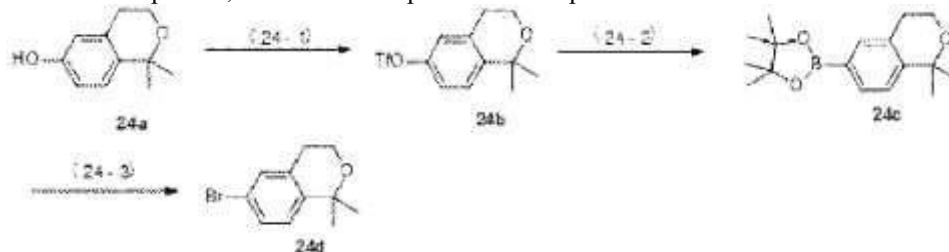
5-Bromo-1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol (Compusul 22c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 22b obținut în Etapa 22-1 și 5-bromo-1Hindazol prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-4 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 267 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,06 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

Compusul halogen (6-bromo-1,1-dimetil-3,4-dihidroisocromen, Compusul 24d utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 24, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 24-1>

(1,1-Dimetil-3,4-dihidroisocromen-6-il) trifluorometansulfonat (Compusul 24b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din 1,1-dimetil-3,4-dihidroisocromen-6-ol (Compusul 24a) și trifluorometansulfonat de trifluorometilsulfonil (triflat anhidridă) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-3 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Timp de retenție LC/MS: 0,96 min. (stare de analiză: SQD-FA05-01).

<Etapa 24-2>

2-(1,1-Dimetil-3,4-dihidroisocromen-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (Compusul 24c)

După soluția de 1,4-dioxan (2,58 mL) a Compusului 24b (120 mg, 0,387 mmol) obținut în Etapa 24-1, 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (147 mg, 0,580 mmol), trietil amina (0,162 mL, 1,16 mmol), [1,1'-bis

(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiul(II) (14,2 mg, 0,019 mmol) au fost deaerate sub presiune redusă, în vas a fost introdus azot și soluția a fost agitată la 100°C timp de 14 ore. Soluția a fost răcită la temperatura camerei, apoi s-a adăugat acid formic și produsul rezultat a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține un amestec (134 mg) conținând Compusul 24c din titlu ca lichid maro deschis.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 289 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,03 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 24-3>

6-Bromo-1,1-dimetil-3,4-dihidroisocromen (Compusul 24d)

La o soluție de metanol (1,9 mL) a Compusului 24c (111 mg, 0,385 mmol) obținut în Etapa 24-2, s-a adăugat o soluție apoasă (1,9 mL) de bromură de cupru(II) (258 mg, 1,16 mmol) și amestecul a fost agitat la 60°C timp de 6 ore. După ce amestecul a fost răcit la temperatura camerei, s-a adăugat o soluție saturată de clorură de amoniu, apoi a fost efectuată de două ori extragerea utilizând diclorometan, și apoi stratul organic a fost uscat cu sulfat de magneziu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=1:4) pentru a obține Compusul 24d din titlu (47,7 mg, randament 51%) ca lichid incolor.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,29 (1H, dd, $J=2,0$, 8,4 Hz), 7,24-7,22 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 3,92 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 2,80 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 1,50 (6H, s).

Timp de retenție LC/MS: 0,96 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

Compusul halogen (6-(4-bromo-2-metilfenil)-N,N-dimetilpirimidin-4-amină, Compusul 25b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 25, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 25-1>

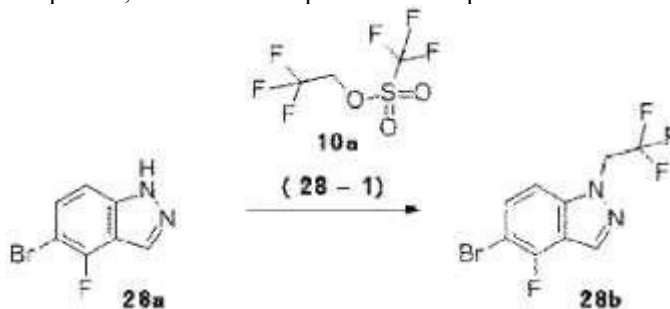
6-(4-Bromo-2-metilfenil)-N,N-dimetilpirimidin-4-amină (Compusul 25b)

La o soluție de metanol (0,2 mL) de 4-(4-bromo-2-metilfenil)-6-cloropirimidină (Compusul 25a, 12,9 mg, 0,045 mmol), s-a adăugat 2M soluție TMF de dimetilamină (0,227 mL, 0,455 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă pe coloană cu gel de siliciu (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a sintetiza Compusul 25b din titlu (9,2 mg, randament 69%) ca un solid alburiu.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 292 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 0,67 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

Compusul halogen (5-bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol, Compusul 28b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 28, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 28-1>

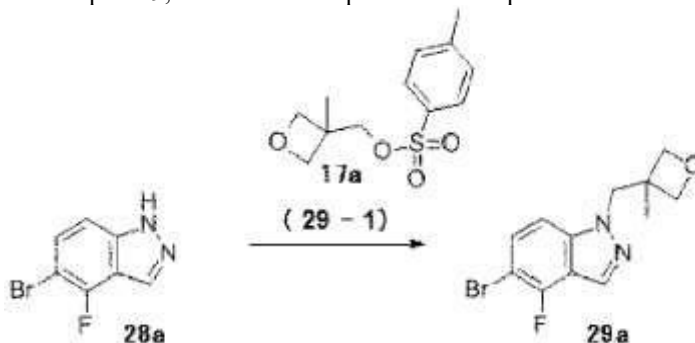
5-Bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol (Compusul 28b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din trifluorometansulfonat de 2,2,2-trifluoroetil (Compusul 10a) și 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (Compusul 28a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-4 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 297 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,20 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul halogen (5-bromo-4-fluoro-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol, Compusul 29a utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 29, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 29-1>

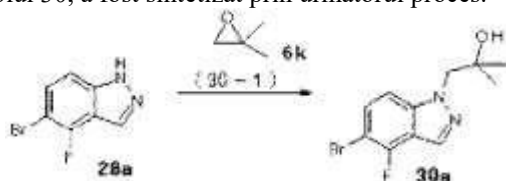
5-Bromo-4-fluoro-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol (Compusul 29a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din 3-metil-3-[(4-metilfenil) sulfonyl]metil]oxetan (Compusul 17a) și 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (Compusul 28a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-4 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,11 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul halogen (1-(5-bromo-4-fluorindazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, Compusul 30a utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 30, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapă 30-1>

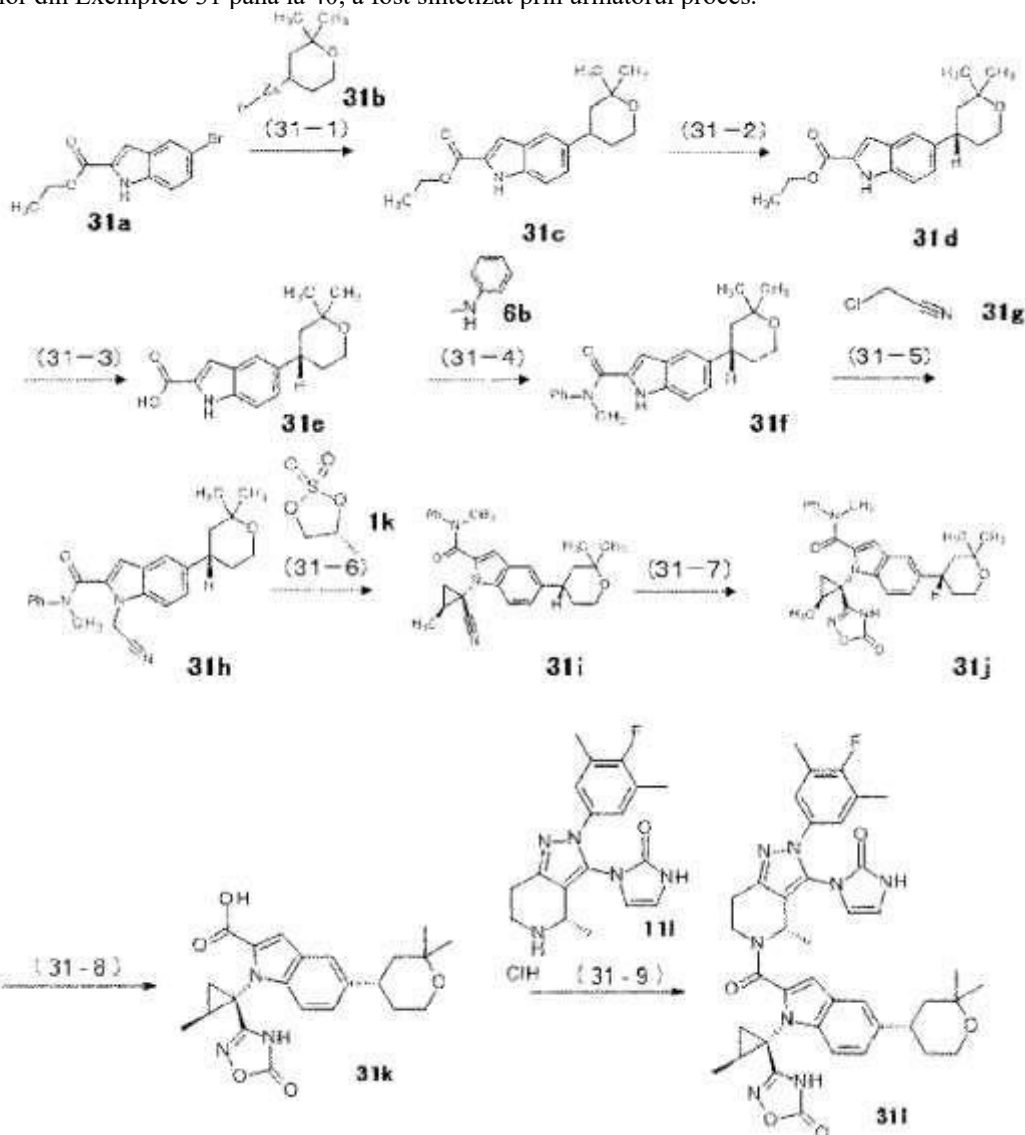
5 **1-(5-Bromo-4-fluorindazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Compusul 30a)**

Compusul din titlu a fost sintetizat din 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (Compusul 28a) și 2,2-dimetiloxiran (Compusul 6k) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 6-7 din Exemplul 6 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 287 ([M+H]⁺).

10 Timp de retenție LC/MS: 1,01 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 311 utilizat în sinteza Compușilor din Exemplele 31 până la 40, a fost sintetizat prin următorul proces.



15

<Etapă 31-1>

5-(2,2-dimetiloxan-4-il)-1H-indol-2-carboxilat de etil (Compusul 31c)

Pulberea de zinc (1,95 g, 29,8 mmol) a fost suspendată în DMF (6 mL), și suspensia a fost supusă la substituție cu azot. S-au adăugat clorotrimetilsilan (0,417 mL, 3,28 mmol), și 1,2dibromoetan (0,284 mL, 3,28 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 min. La amestec s-a adăugat în picătură o soluție DMF (9 mL) de 4-iodo-2,2-

5 dimetiltetrahidropiran (5,37 g, 22,4 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min. La această soluție s-au adăugat acetat de paladiu(II) (0,084 g, 0,373 mmol), și 4-(N,Ndimetilamino)fenil]di-terț-butilfosfină (0,198 g, 0,746 mmol), 5-bromoindol-2-carboxilat de etil (2,0 g, 7,46 mmol), și în vas a fost introdus azot. Amestecul a fost agitat la o temperatură externă de 50°C timp de 10 1 oră, apoi temperatura externă a fost scăzută la 0°C, și s-a adăugat 5N acid clorhidric (6 mL) pentru neutralizare. S-au adăugat 30% soluție apoasă de clorură de sodiu (50 mL) și acetat de etil (100 mL) și materialele nedizolvate au fost îndepărtat cu celite. Filtratul a fost supus la extragere utilizând acetat de etil și stratul organic a fost spălat cu 30% soluție apoasă de clorură de sodiu. Apoi, acesta a fost uscat cu sulfat de magneziu și rulat printr-un filtru, și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan) pentru a 15 sintetiza Compusul 31c din titlu (1,86 g, randament 83%) ca solid roz pal.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 302 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,90 min. (stare de analiză: SQD-FA05-4).

<Etapă 31-2>

5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-1H-indol-2-carboxilat de etil (Compusul 31d)

20 Stereoizomerii incluși în Compusul 31c (900 mg) obținut prin Etapa 31-1 au fost separați prin cromatografie cu fluid supercritic pentru a obține Compusul 31d din titlu (423 mg, randament 47%).

Stare de separare

Dispozitiv: SFC15 (Waters)

25 Coloană: CHIRALPAK-IE/SFC, 10×250 mm, 5 μm (Daicel)

Temperatura coloanei: 40°C

Solvent: dioxid de carbon supercritic/metanol: acetat de etil (1:1)=60/40

(Sistem omogen)

30 Debit: 15 mL/min., 140 bar

Stare de analiză

Dispozitiv: Nexera (Shimadzu)

Coloană: CHIRALPAK-IE, 4,6×250 mm, 5 μm (Daicel)

Temperatura coloanei: 25°C

35 Solvent: hexan/etanol=30/70 (sistem omogen)

Debit: 1 mL/min., temperatura camerei

Timp de retenție al Compusului din titlu: 9,98 min., timp de retenție al izomerului: 6,86 min.

De notat că Compusul din titlu a fost determinat ca fiind izomer S prin cristalografia cu raze X a Compusului 31j.

<Etapă 31-3>

Acid 5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-1H-indol-2-carboxilic (Compusul 31e)

Compusul 31d (993 mg, 3,29 mmol) obținut în Etapa 31-2 a fost dizolvat în metanol (14,9 mL), și s-a adăugat 2M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (3,62 mL, 7,25 mmol) în picătură în amestec, și amestecul a fost agitat la o temperatură externă de 65°C timp de 1 oră. Soluția de reacție a fost răcită la o 45 temperatură externă de 15°C, și în soluția de reacție s-a adăugat în picătură 5N acid clorhidric (1,52 mL, 7,58 mmol). S-a adăugat apă (7,45 mL) în picătură, și solidul precipitat a fost colectat prin filtrare. Solidul obținut a fost spălat cu apă (5,0 mL) și uscat sub presiune redusă pentru a obține Compusul 31e din titlu (827 mg, randament 96%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 274 ([M+H]⁺).

50 Timp de retenție LC/MS: 0,65 min. (stare de analiză: SQD-FA05-4).

<Etapă 31-4>

5-[(4S)-2,2-Dimetiloxan-4-il]-N-metil-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă (Compusul 31f)

Compusul 31e (805 mg, 2,95 mmol) obținut în Etapa 31-3 a fost dizolvat în DMA (8,0 mL), și în soluție s-a adăugat în picătură clorură de tionil (0,256 mL, 3,53 mmol) la o temperatură internă de 10°C sau mai scăzută. După ce soluția a fost agitată timp de o oră, s-au adăugat în picătură la 10°C sau mai puțin, 55 N-metilanilina (0,384 mL, 3,53 mmol) și trietil amina (0,985 mL, 7,07 mmol), și soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. În soluție s-a adăugat apă (4,0 mL) în picătură, și solidul precipitat a fost colectat prin filtrare. Solidul obținut a fost spălat cu apă (8,0 mL) și uscat sub presiune redusă pentru a obține Compusul 31f din titlu (995 mg, randament 93%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 363 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,20 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 31-5>

1-(Cianometil)-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamidă

(Compusul 31h)

Compusul 31f (101 mg, 0,276 mmol) obținut în Etapa 31-4 a fost dizolvat în 1,3-dimetil-2-imidazolidinonă (DMI) (1,0 mL) la temperatura camerei, și la soluție s-au adăugat 8M soluție apoasă de hidroxid de potasiu (0,103 mL, 0,828 mmol) și apă (0,10 mL). La soluția obținută s-a adăugat 2-cloroacetoneitril (0,026 mL, 0,414 mmol) la o temperatură externă de 10°C, și soluția a fost agitată timp de 2,5 ore. La soluția de reacție s-a adăugat 5N acid clorhidric (0,193 mL), apă (0,10 mL), și ciclopentilmetil eter (1,0 mL) pentru a efectua extragerea, și stratul apos a fost supus la o a doua extragere utilizând ciclopentilmetil eter (1,0 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu 15% soluție de clorură de sodiu (1,0 mL), apoi, Compusul 31h din titlu a fost obținut ca produs asemănător cu un ulei maro deschis prin concentrare sub o presiune redusă la o temperatură externă de 40°C și a fost utilizat în Etapa 31-6 ulterioară, fără a fi purificat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 402 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 0,93 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 31-6>

2carboxamidă (Compusul 31i)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 31h obținut în Etapa 31-5 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-6 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 442 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 0,95 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 31-7>

5-[(4S)-2,2-Dimetiloxan-4-il]-N-metil-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3il)ciclopropil]-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 31j)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 31i obținut în Etapa 31-6 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-6 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 501 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 0,99 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 31-8>

Acid 5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3il)ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 31k)

Compusul din titlu a fost sintetizat from Compusul 31j obținut în Etapa 31-7 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 6-4 din Exemplul 6 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 401 ($[M-H]^-$).

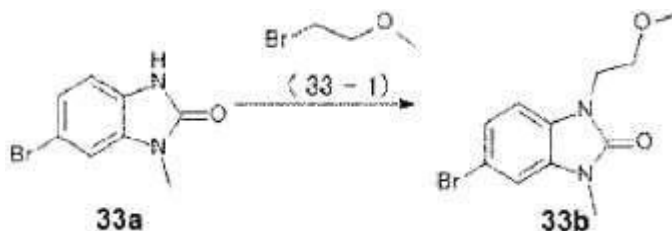
Timp de retenție LC/MS: 1,05 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 31-9>

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-Dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil] indol-1-il]-2metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 31l)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 111 obținut în Etapa 11-8 și Compusul 31k obținut în Etapa 31-8 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Compusul halogen 5-bromo-1-(2-metoxietil)-3-metilbenzoimidazol-2-onă (Compusul 33a) utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 33, a fost sintetizat prin următorul proces. <Etapa 33-1>



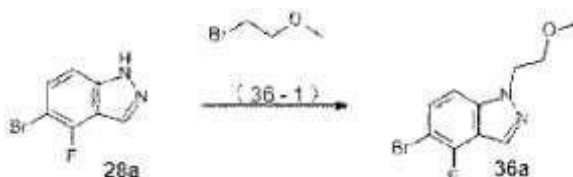
Compusul din titlu a fost sintetizat din 5-bromo-3-metil-1H-benzoimidazol-2-onă (Compusul 33a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-4 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 285 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 0,95 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul halogen (5-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol, Compusul 36a) utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 36, a fost sintetizat prin următorul proces.

<Etapa 36-1>



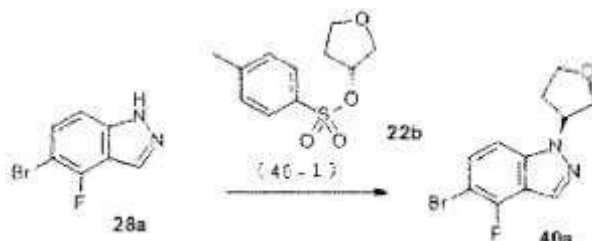
Compusul din titlu a fost sintetizat din 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (Compusul 28a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-4 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 273 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,10 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul halogen (5-bromo-4-fluoro-1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol, Compusul 40a) utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 40, a fost sintetizat prin următorul proces.

<Etapa 40-1>

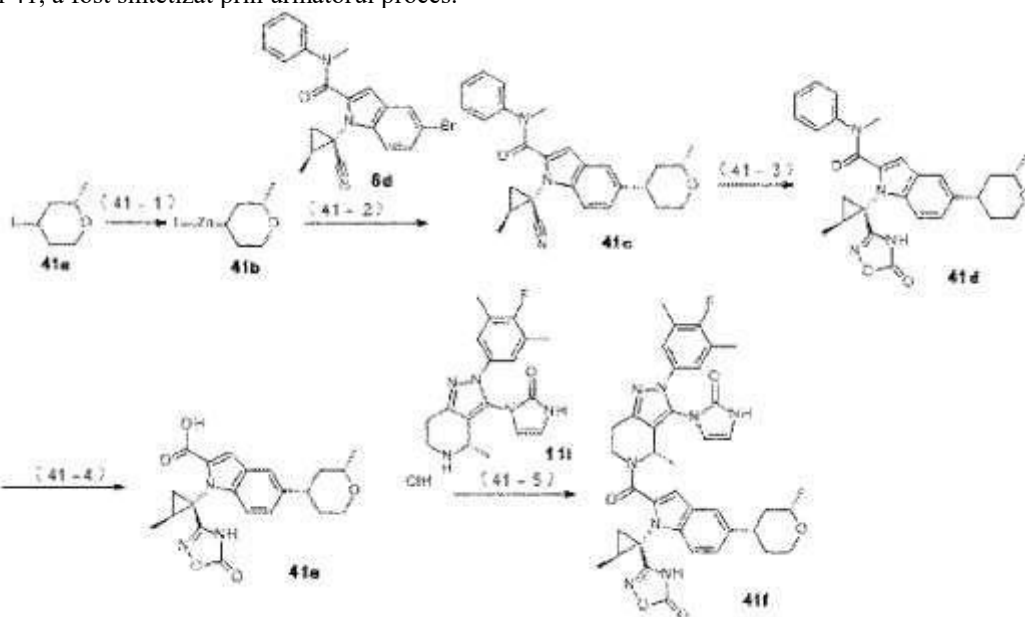


Compusul din titlu a fost sintetizat din 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (Compusul 28a) și (3R)-oxolan-3-il 4-metilbenzensulfonat (Compusul 22b) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-4 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 285 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,10 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 41f) utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 41, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etaple 41-1 și 2>

1-[(1S,2S)-1-Ciano-2-metilciclopropil]-N-metil-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 41c)

După ce o suspensie de zinc de DMA (0,12 mL) (29 mg, 0,44 mmol) a fost deaerată la temperatura camerei, în vas a fost introdus azot. Sub o atmosferă de azot, s-a adăugat o soluție mixtă 7:5 de

clorotrimetilsilan/1,2-dibromoetan (0,0083 mL, 0,039 mmol de clorotrimetilsilan), și amestecul a fost agitat timp de 15 min., apoi s-a adăugat în picătură (2S)-4-iodo-2-metiltetrahidro2H-piran (80 mg, 0,35 mmol) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat timp de 30 min. pentru a obține un amestec conținând iodo-[(2S)-2-metiloxan-4-il]zinc (Compusul 41b). S-au adăugat acetat de paladiu(II) (6,4 mg, 0,028 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil (26 mg, 0,057 mmol), 5-bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamidă (58 mg, 0,14 mmol), și DMA (0,123 mL), și amestecul a fost deaerat sub presiune redusă, apoi în vas a fost introdus azot și amestecul a fost agitat timp de o oră la 80°C. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, la care s-au adăugat acetat de etil și 1N acid clorhidric, și amestecul a fost filtrat. Apoi, filtratul a fost supus la extragere utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost spălat o dată cu saramură și concentrat sub presiune redusă, apoi, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=1:1) pentru a obține Compusul 41c din titlu (31 mg, randament 51%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 428 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,01 min. (stare de analiză: SQD-AA05-1).

<Etapă 41-3>

N-Metil-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3il)ciclopropil]-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 41d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 41c obținut în Etapa 41-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-8 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 487 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,30 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapă 41-4>

Acid 5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3il)ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 41e)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 41d obținut în Etapa 41-3 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 6-4 din Exemplul 6 utilizând un reactiv adecvat.

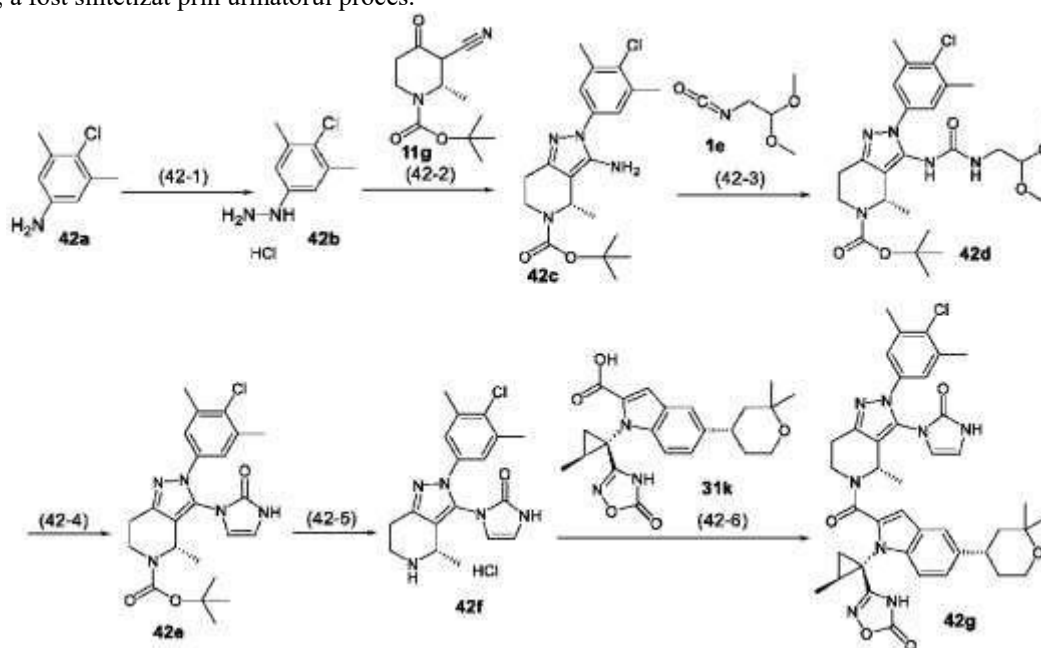
Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 396 ([M-H]⁻).

Timp de retenție LC/MS: 1,02 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapă 41-5>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]indol-1-il]-2metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 41f)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 41e obținut în Etapa 41-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat. Reactivul 2oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 42g utilizat în sinteza Compușilor din Exemplele 42 și 43, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapele 42-1, 2>

(4S)-3-amino-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 42c)

După ce clorhidratul de (4-cloro-3,5-dimetilfenil)hidrazină (Compusul 42b) a fost obținut din 4-cloro-3,5-dimetilanilină (Compusul 42a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 2-2 din Exemplul 2 utilizând un reactiv adecvat, Compusul 11g obținut în Etapa 11-4 și un reactiv adecvat au fost utilizați pentru a sintetiza Compusul 42c printr-o operație similară cu Etapa 1-2 din Exemplul 1.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 391 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,22 min. (stare de analiză: SMD-FA10-4).

<Etapa 42-3>

(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 42d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 42c obținut în Etapa 42-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-3 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 522 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,55 min. (stare de analiză: SMD-TFA05-5).

<Etapa 42-4>

(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 42e)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 42d obținut în Etapa 42-3 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 458 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,16 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 42-5>

Clorhidrat de 3-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazo-lo[4,3c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-onă (Compusul 42f)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 42e obținut în Etapa 42-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 358 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,69 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

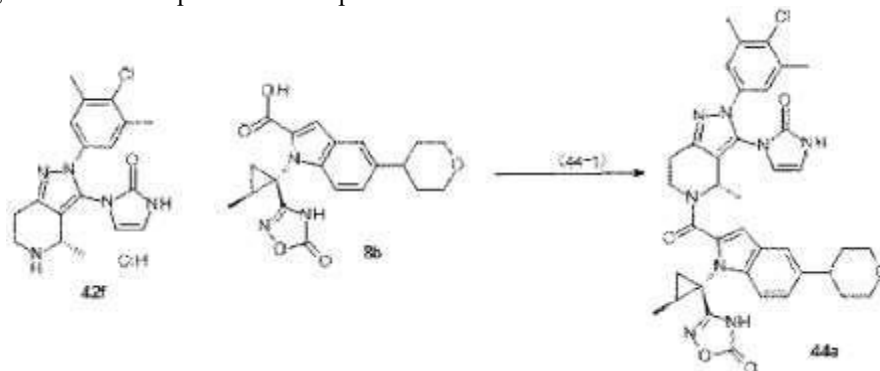
<Etapa 42-6>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 42g)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 42f obținut în Etapa 42-5 și Compusul 31k obținut în Etapa 31-8 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 44a utilizat în sinteza Compusilor din Exemplele

44 și 45, a fost sintetizat prin următorul proces.

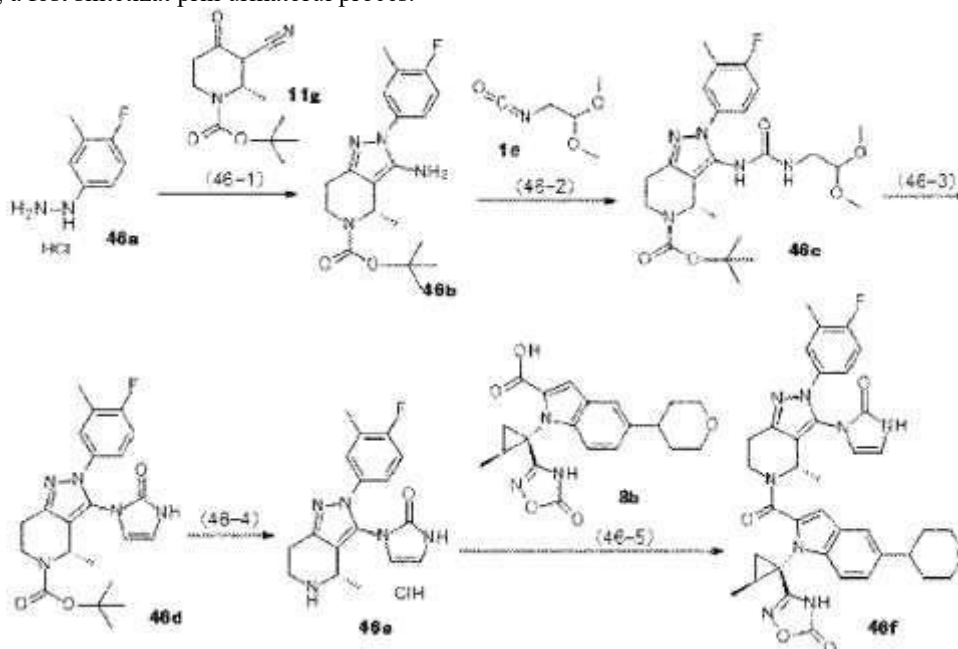


<Etapa 44-1>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-Cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 44a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 42f obținut în Etapa 42-5 și Compusul 8b obținut în Etapa 8-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 46f utilizat în sinteza Compușilor din Exemplele 46 și 47, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 46-1>

(4S)-3-amino-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 46b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din clorhidrat de (4-fluoro-3-metilfenil)hidrazină (Compusul 46a) și Compusul 11g obținut în Etapa 11-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-2 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 361 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,02 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 46-2>

(4S)-3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 46c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 46b obținut în Etapa 46-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-3 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 492 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,03 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 46-3>

(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 46d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 46c obținut în Etapa 46-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-7 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 428 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 2,11 min. (stare de analiză: SMD-FA05-long).

<Etapa 46-4>

Clorhidrat de 3-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-onă (Compusul 46e)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 46d obținut în Etapa 46-3 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 328 ([M+H]⁺).

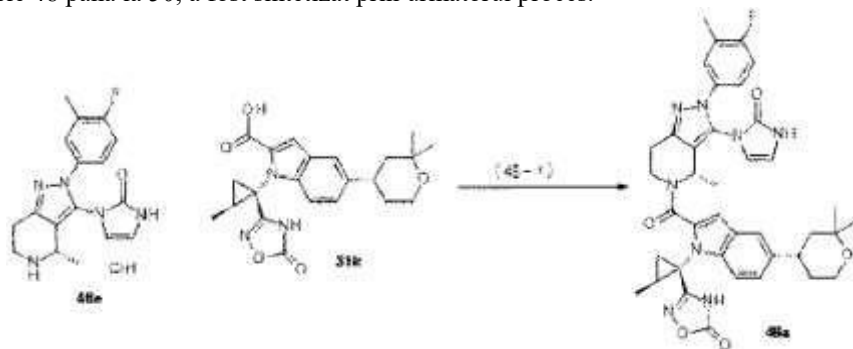
Timp de retenție LC/MS: 0,59 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 46-5>

3-[1(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 46f)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 46e obținut în Etapa 46-4 și Compusul 8b obținut în Etapa 8-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Reactivul 2-oxoimidazol (3-[1(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă, Compusul 48a utilizat în sinteza Compusilor din Exemplele 48 până la 50, a fost sintetizat prin următorul proces.



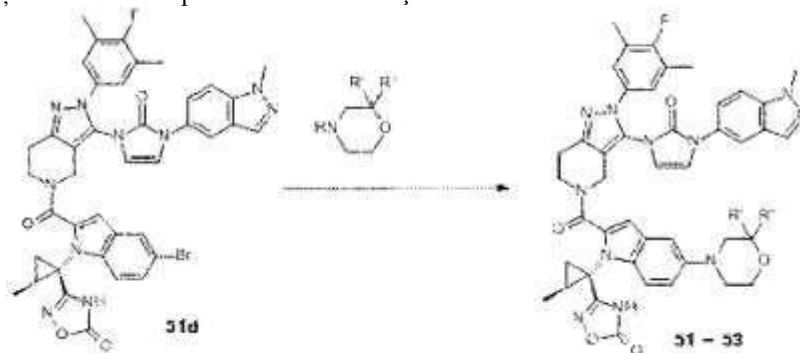
<Etapa 48-1>

3-1(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 48a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 46e obținut în Etapa 46-5 și Compusul 31k obținut în Etapa 31-8 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

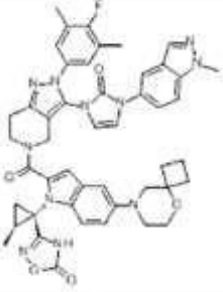
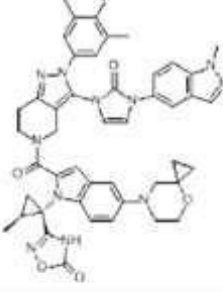
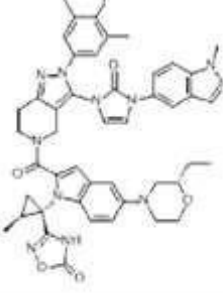
<Exemplele 51 până la 53>

O operație similară cu Etapa 7-1 din Exemplul 7 a fost efectuată utilizând 3-[1(1S,2S)-1-[5bromo-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 51d), morfolină substituită și un reactiv adecvat pentru a obține Compușii din Exemplele 51 până la 53 prezentați în Tabelul 2-4 prin următoarea reacție.

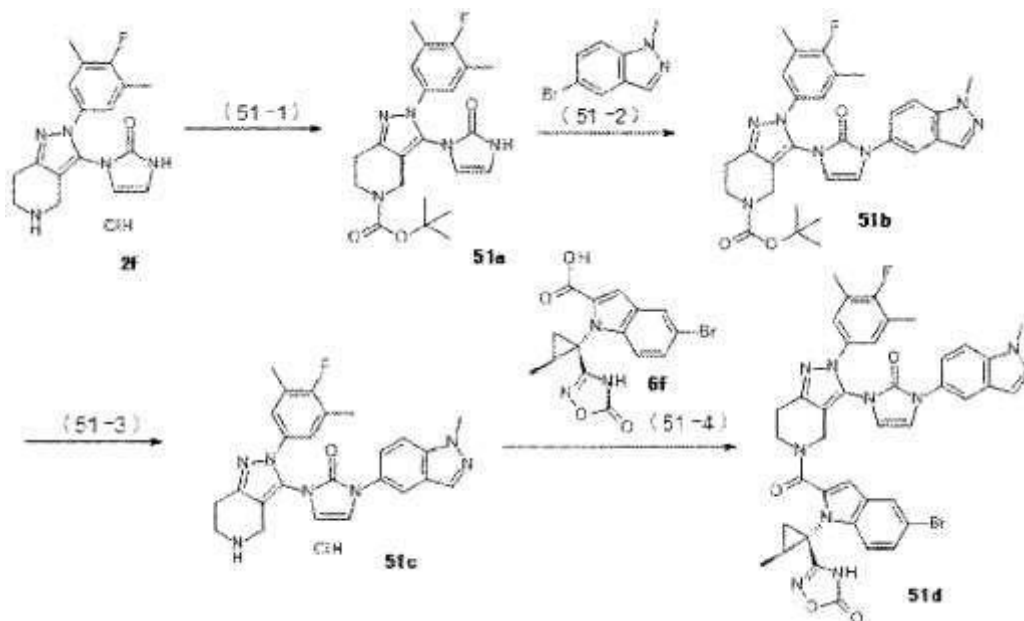


[Tabelul 2-4]

Tabelul 2-4. Compușii exemplificativi obținuți 51 până la 53

Nr. exemplu	Structură	Compus	Condiții analiză	Timp retenție LC/MS (min.)	Spectr. de masă LC/MS (m/z)
51		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,31	864 ([M+H] ⁺)
52		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-(2-oxoimidazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,16	850 ([M+H] ⁺)
53		3-[(1S,2S)-1-[5-[(2S)-2-etil-morfolin-4-il]-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-(2-oxoimidazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,21	852 ([M+H] ⁺)

Compusul 51 d a fost sintetizat după cum urmează.
Formula chimică 49



<Etapa 51-1>

2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 51a) [4,3-

La o suspensie de diclorometan (16,8 mL) a Compusului 2f (0,611 g, 1,68 mmol) obținut în Etapa 2-5, s-au adăugat trietil amină (0,936 mL, 6,72 mmol), dicarbonat de di-terț-butil (0,425 mL, 1,85 mmol), și suspensia a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. La soluția de reacție s-au adăugat apă (20,0 mL) și 5% soluție apoasă de sulfat acid de potasiu (20,0 mL), apoi extragerea a fost efectuată utilizând diclorometan, și produsul rezultat a fost uscat utilizând sulfat de magneziu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și rezidul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=0:1 până la 1:0) pentru a obține Compusul 51a din titlu (0,360 g, randament 50%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 428 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,06 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 51-2>

2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 51b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 51a obținut în Etapa 51-1 și 5-bromo-1-metilindazol prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 558 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,25 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 51-3>

Clorhidrat de 1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă (Compusul 51c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 51b obținut în Etapa 51-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-9 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 458 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,78 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 51-4>

3-[(1S,2S)-1-[5-Bromo-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 51d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 51c obținut în Etapa 51-3 și Compusul 6f obținut în Etapa 6-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

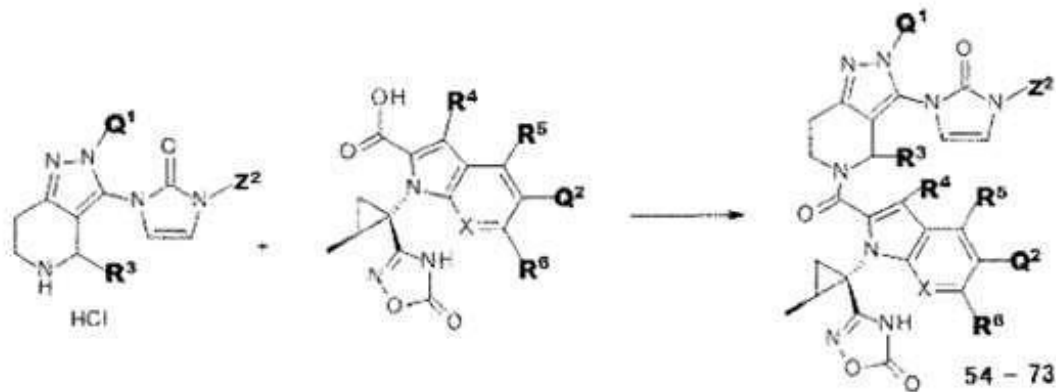
Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 817 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,41 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Exemplele 54 până la 73>

O operație similară cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 a fost efectuată utilizând un derivat amină și un derivat de acid carboxilic pentru a obține Compușii exemplificativi 54 până la 72 prezentați în Tabelul 2-5 și Compusul exemplificativ 73 prin următoarea reacție.

[Formula chimică 50]

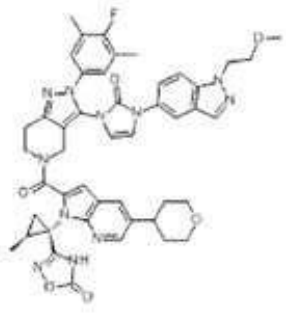
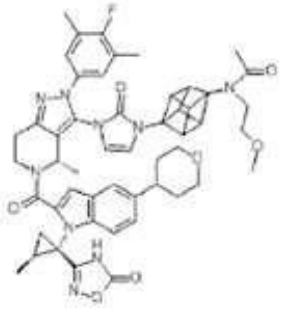
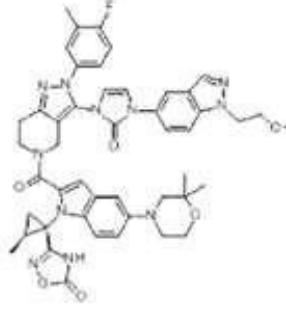
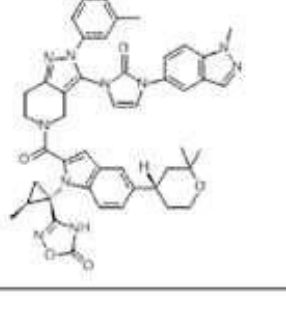


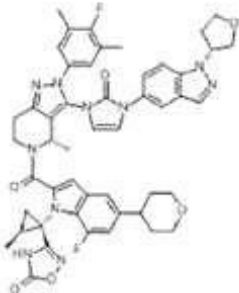
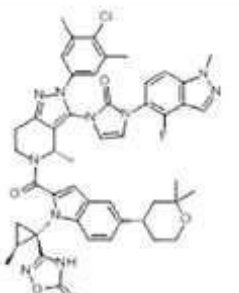
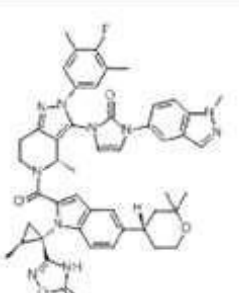
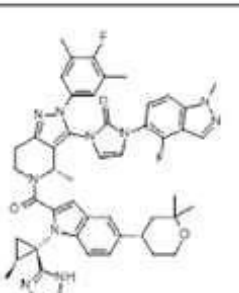
5

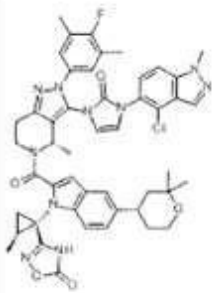
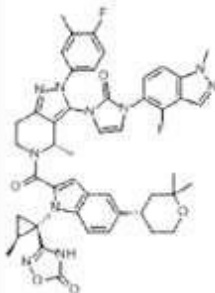
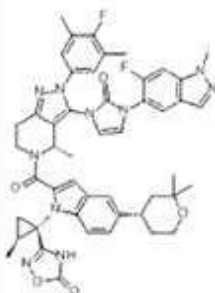
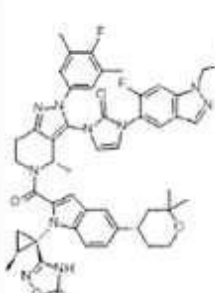
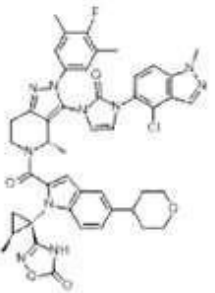
[Tabelul 2-5]

Tabelul 2-5. Compușii exemplificativi obținuți 54 până la 72

Nr. exemplu	Structură	Compus	Condiții analiză	Timp retenție LC/MS (min.)	Spectr. de masă LC/MS (m/z)
54		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-(2-oxoimidazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,41	823
55		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-(2-oxoimidazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,43	839

56		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-(2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,23	868
57		N-[4-[3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-[1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carbonil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-oximidazol-1-il]cuban-1-il]-N-(2-metoxietil)acetamidă	SMD-TFA05-1	1,34	924
58		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-(2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,29	883
59		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-(2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,44	851

64		3-[(1S,2S)-1-[7-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,38	911
65		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,53	899
66		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,47	866
67		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,46	883

68		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,47	899
69		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,40	869
70		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(6-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,43	883
71		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(6-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,44	927
72		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,40	871

De notat că compușii din Tabelul 2-5 au izomeri rotaționali, și cu titlu de exemplu, ¹H-RMNurile Compușilor exemplificativi 66 și 67 sunt prezentate mai jos.

<Compusul exemplificativ 66>

Izomerul rotațional principal

¹H-RMN (600MHz, CDCl₃) δ: 11,32 (1H, s), 8,04 (1H, d, J=0,4 Hz), 7,86 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,61 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,50 (H, d, J=9,0 Hz), 7,27 (1H, m), 7,15 (2H, d, J_{HF}=6,0 Hz), 6,74 (1H, d, J=3,1 Hz), 6,70 (1H, s), 6,32 (1H, d, J=3,1 Hz), 5,79 (1H, q, J=6,6 Hz), 4,47 (1H, dd, J=13,6, 5,0 Hz), 4,12 (3H, s), 3,89-3,81 (2H, m), 3,60 (1H, ddd, J=13,6, 13,1, 3,6 Hz), 3,15 (1H, ddd, J=16,0, 13,1, 5,0 Hz), 3,09-2,98 (2H, m), 2,27 (6H, d, J_{HF}=1,4 Hz), 1,91 (1H, dd, J=6,0 Hz), 1,82-1,60 (4H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 1,55 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,34 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,19 (3H, d, J=5,9 Hz).

Izomerul rotațional secundar

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,26 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,49 (1H, m), 7,34 (2H, s), 7,25 (1H, m), 7,05 (2H, d, J_{HF}=6,0 Hz), 6,69 (1H, s), 6,59 (1H, d, J=3,1 Hz), 6,09 (1H, d, J=3,1 Hz), 5,26 (1H, q, J=6,6 Hz), 4,87 (1H, dd, J=12,8, 5,1 Hz), 4,07 (3H, s), 3,90-3,78 (2H, m), 3,40 (1H, ddd, J=12,8, 12,6, 4,5 Hz), 3,10-2,98 (3H, m), 2,23 (6H, s), 1,821,37 (10H, m), 1,33 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,06 (3H, d, J=6,2 Hz).

<Compusul exemplificativ 67>

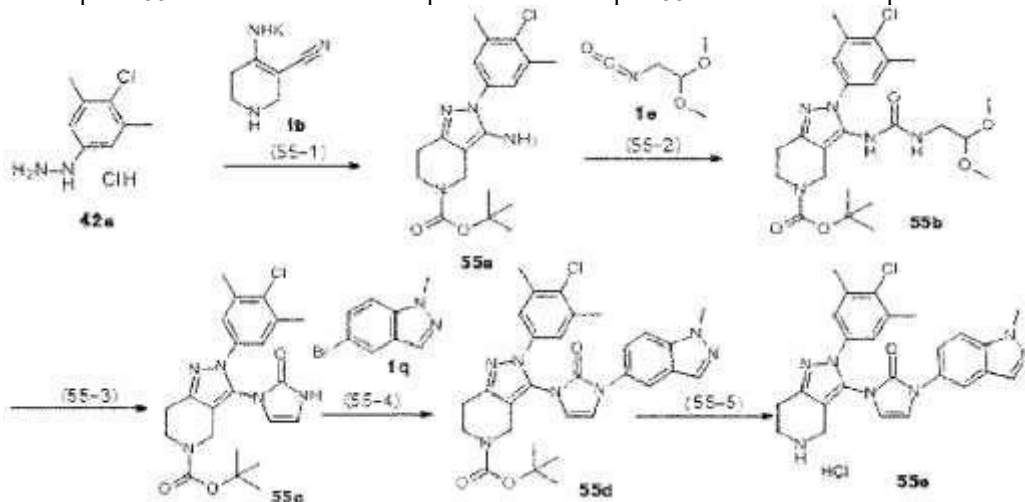
Izomerul rotațional principal

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,32 (1H, s), 8,13 (1H, d, J_{HF}=0,7 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,52 (1H, s), 7,48 (1H, dd, J=8,9 Hz, J_{HF}=6,9 Hz), 7,28 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,26 (1H, dd, J=8,6, 1,7 Hz), 7,16 (2H, d, J_{HF}=6,1 Hz), 6,70 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=3,0 Hz, J_{HF}=1,1 Hz), 6,31 (1H, d, J=3,0 Hz), 5,79 (1H, q, J=6,7 Hz), 4,47 (1H, dd, J=13,5, 5,2 Hz), 4,12 (3H, s), 3,88 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,60 (1H, ddd, J=13,5, 12,9, 3,6 Hz), 3,15 (1H, ddd, J=15,8, 12,9, 5,2 Hz), 3,04 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,29 (6H, d, J_{HF}=1,1 Hz), 1,91 (1H, dd, J=6,1, 5,8 Hz), 1,79-1,76 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,57 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,60-1,55 (1H, m), 1,52 (1H, dd, J=9,5, 5,8 Hz), 1,34 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,20 (3H, d, J=6,0 Hz).

Izomer rotațional secundar

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,27 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,52 (1H, s), 7,25-7,22 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,06 (2H, d, J_{HF}=6,0 Hz), 6,71 (1H, s), 6,47 (1H, m), 6,08 (1H, d, J=3,0 Hz), 5,26 (1H, q, J=6,6 Hz), 4,87 (1H, dd, J=13,1, 4,8 Hz), 4,07 (3H, s), 3,903,80 (2H, m), 3,39 (1H, ddd, J=13,1, 12,2, 4,6 Hz), 3,08-2,97 (3H, m), 2,25 (6H, s), 1,79-1,73 (3H, m), 1,67 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,64 (1H, m), 1,45-1,37 (2H, m), 1,34 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,06 (3H, d, J=6,0 Hz).

Compusul 55e utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 55 a fost sintetizat după cum urmează.



<Etapa 55-1>

3-amino-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-clpiridin-5-carboxilat de tertbutil (Compusul 55a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 42a obținut în Etapa 42-1 și Compusul 1b obținut în Etapa 1-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-2 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat. Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 377 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,87 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 55-2>

2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 55b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 55a obținut în Etapa 55-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-3 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 508 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,83 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 55-3>

2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 55c)

Suspensia DMF (7,11 mL) a Compusului 55b (903 mg, 1,78 mmol) obținut în Etapa 55-2 și acidul p-toluensulfonic monohidrat (338 mg, 1,78 mmol) au fost agitate la 80°C timp de 1 oră. După ce suspensia a fost răcită la temperatura camerei, s-au adăugat fosfat de potasiu (377 mg, 1,78 mmol), apă (3,5 mL), și dicarbonat de di-terț-butil (388 mg, 1,78 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat apă, și extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil, apoi stratul organic a fost spălat cu saramură și produsul rezultat a fost uscat cu anhidridă de sulfat de magneziu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=1:4 până la 1:0) pentru a obține Compusul 55c din titlu (799 mg, randament 100%) ca spumă galben pal.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 444 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,82 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 55-4>

2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 55d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 55c obținut în Etapa 55-3 și 5-bromo-1-metilindazol (Compusul 1q) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 574 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,34 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 55-5>

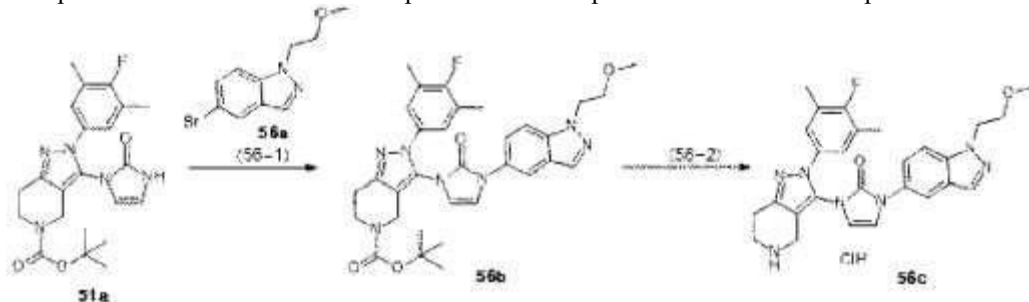
Clorhidrat de 1-[2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă (Compusul 55e)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 55d obținut în Etapa 55-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 474 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,81 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul 56c utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 56 a fost sintetizat după cum urmează.



<Etapa 56-1>

2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 56b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 51a obținut în Etapa 51-1 și 5-bromo-1-(2-metoxietil)indazol (Compusul 56a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 602 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,30 min. (stare de analiză: SMD-FA05-2).

<Etapa 56-2>

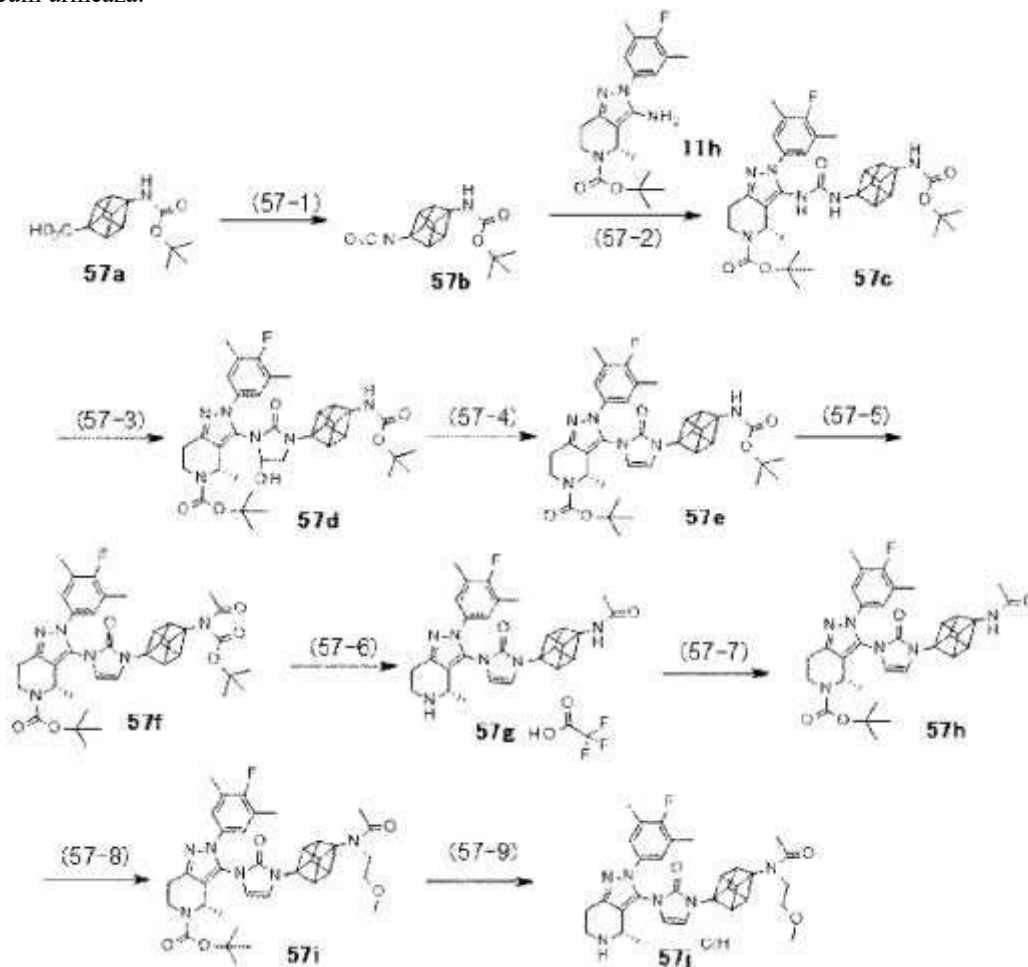
Clorhidrat de 1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]imidazol-2-onă (Compusul 56c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 56b obținut în Etapa 56-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 502 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,54 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

Derivatul amină (Compusul 57j) utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 57 a fost sintetizat după cum urmează.



<Etapa 57-1>

N-(4-izocianatocuban-1-il)carbamat de tert-butil (Compusul 57b)

La o soluție de toluen (2,1 mL) de acid 4-[(2-metilpropan-2-il) oxicarbonilamino]cuban-1-carboxilic (Compusul 57a, 111 mg, 0,423 mmol), s-au adăugat la temperatura camerei trietil amină (0,0676 mL, 0,487 mmol) și difenilfosforil azidă (0,10 mL, 0,465 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 100 min., apoi la 85°C timp de 3,5 ore. Solventul din amestecul de reacție a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă, și Compusul 57b din titlu a fost obținut ca produs brut.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,3 (1H, brs), 3,95 (6H, brs), 1,45 (9H, s).

<Etapa 57-2>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[[4-[(2-metilpropan-2-il) oxicarbonilamino]cuban-1-il]carbamoilamino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 57c)

Compusul din titlu a fost sintetizat from Compusul 57b obținut în Etapa 57-1 și Compusul 11h obținut by Etapa 11-5 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-3 din exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 636 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,93 min. (Stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 57-3>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[5-hidroxi-3-[4-[(2-metilpropan-2-il) oxicarbonilamino]cuban-1-il]-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 57d)

La o suspensie DMA (0,25 mL) a Compusului 57c (31,6 mg, 0,050 mmol) obținut în Etapa 57-2 și carbonat de cesiu (82,8 mg, 0,254 mmol), s-a adăugat la temperatura camerei 1,2-dicloro-1-etoxietan (0,0155 mL, 0,127 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 170 min. La amestecul de reacție s-a adăugat la temperatura camerei carbonat de cesiu (104 mg, 0,32 mmol) urmat de 1,2-dicloro-1-etoxietan (0,0184 mL, 0,162 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat

la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și apă, apoi s-a adăugat 1N acid clorhidric (0,54 mL) pentru a ajusta pH-ul la 7, și apoi extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost uscat utilizând sulfat de magneziu, apoi solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă, și apoi s-a adăugat toluen și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub

5 presiune redusă pentru a obține Compusul 57d din titlu ca produs brut.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 678 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,98 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapă 57-4>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-[4-[(2-metilpropan-2-il)-

10 **oxicarbonilamino]cuban-1-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 57e)**

La o soluție THF (1,1 mL) a Compusului 57d (115 mg, 0,17 mmol) obținut în Etapa 57-3, sa adăugat la temperatura camerei acid metilsulfonic (0,011 mL, 0,17 mmol), apoi amestecul a fost agitat la 60°C timp de 90 min. La amestecul de reacție s-au adăugat fosfat de potasiu (36,5 mg, 0,172 mmol), apă

15 (0,45 mL) și carbonat de (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil de tert-butil (0,012 mL,

0,052 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră. Apoi, după ce amestecul de reacție a fost diluat cu diclorometan, el a fost spălat cu apă. Stratul organic a fost uscat utilizând sulfat de magneziu, și solventul a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=1:2 până la 1:1) pentru a obține Compusul 57e din titlu

20 (48,5 mg, randament 43%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 660 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,04 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapă 57-5>

(4S)-3-[3-[4-[acetil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]cuban-1-il]-2-oxoimidazol-1-il]-

25 **2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tertbutil (Compusul 57f)**

La o soluție THF (0,22 mL) a Compusului 57e (16,1 mg, 0,024 mmol) obținut în Etapa 57-4, s-a adăugat la -26°C, o soluție 1,7M de toluen de pentoxid de potasiu (0,024 mL, 0,041 mmol), și amestecul a fost agitat la -30°C timp de 3 min. La amestecul de reacție s-a adăugat anhidridă acetică (8 μL, 0,085 mmol)

30 la -30°C, și amestecul a fost agitat la o temperatură de la -30°C până la -25°C timp de 5 min. și la o temperatură de la -25°C până la temperatura camerei timp de 3 min. După ce la amestecul de reacție s-a adăugat apă (0,5 mL), amestecul a fost diluat utilizând acetat de etil, și s-a adăugat mai multă apă și

extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost uscat utilizând sulfat de magneziu, și solventul a fost îndepărtat prin distilare sub presiune redusă, apoi produsul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (acetat de etil/hexan=1:3 până la 2:3) pentru a obține Compusul

35 57f din titlu (9,2 mg, randament 54%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 701 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,12 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapă 57-6>

40 **2,2,2-Trifluoroacetat de N-14-13-r(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-oxoimidazol-1-il]cuban-1-il]acetamidă (Compusul 57g)**

La o soluție de diclorometan (0,097 mL) a Compusului 57f (8,5 mg, 0,012 mmol) obținut în Etapa 57-5, s-a adăugat TFA (0,019 mL) la temperatura camerei, și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. După ce solventul din amestecul de reacție a fost îndepărtat prin evaporare sub presiune redusă, s-a adăugat toluen, și solventul a fost îndepărtat prin evaporare, și s-a adăugat hexan-diclorometan și solventul a fost îndepărtat prin evaporare pentru a obține Compusul 57g din titlu (9,4 mg) ca produs brut.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 501 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,49 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapă 57-7>

(4S)-3-r3-(4-acetamidăcuban-1-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 57h)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 57g obținut în Etapa 57-6 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 51-1 din Exemplul 51 utilizând un reactiv adecvat.

55

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 602 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,85 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapă 57-8>

(4S)-3-[3-[4-[acetil(2-metoxietil)amino]cuban-1-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 57i)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 57h obținut în Etapa 57-7 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 57-5 din Exemplul 57 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 660 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,93 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 57-9>

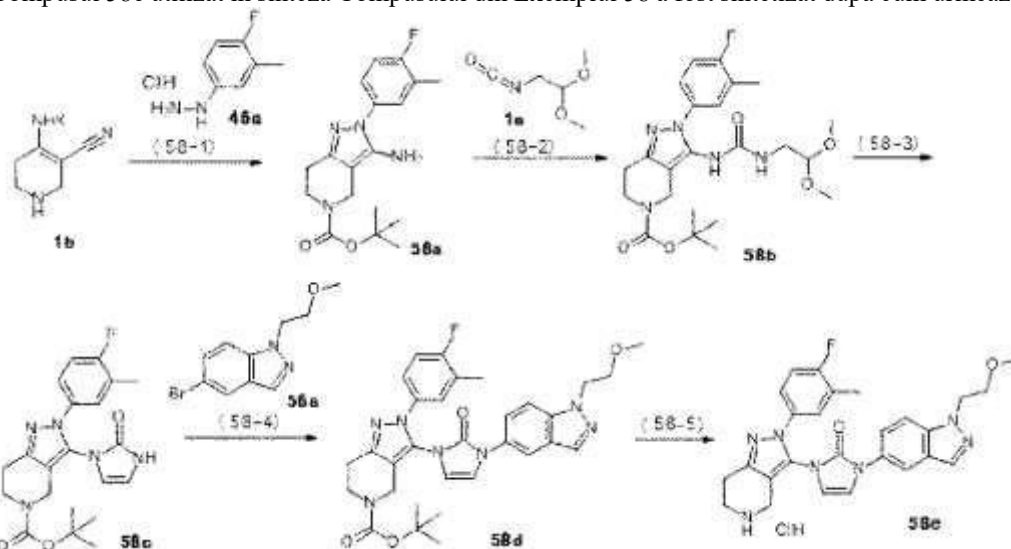
Clorhidrat de N-14-13-r(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-oxoimidazol-1-il]cuban-1-il]-N-(2-metoxietil) acetamidă (Compusul 57j)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 57i obținut în Etapa 57-8 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 560 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,53 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

Compusul 58e utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 58 a fost sintetizat după cum urmează.



<Etapa 58-1>

3-amino-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tertbutil (Compusul 58a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 1b obținut în Etapa 1-1 și Compusul 46a obținut în Etapa 46-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-2 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 347 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,98 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 58-2>

3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 58b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 58a obținut în Etapa 58-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-3 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 478 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,03 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 58-3>

2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 58c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 58b obținut în Etapa 58-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-7 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 414 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,72 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 58-4>

2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 58d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 58c obținut în Etapa 58-3 și 5-bromo-1-(2-metoxietil)indazol (Compusul 56a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 588 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,88 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 58-5>

Clorhidrat de 1-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]imidazol-2-onă (Compusul 58e)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 58d obținut în Etapa 58-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-9 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 488 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,50 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

Compusul 60c utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 60, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 60-1>

2-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 60a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 1g obținut în Etapa 1-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 51-1 din Exemplul 51 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 410 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,77 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 60-2>

2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 60b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 60a obținut în Etapa 60-1 și 5-bromo-1-metilindazol (Compusul 1q) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 540 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,24 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Etapa 60-3>

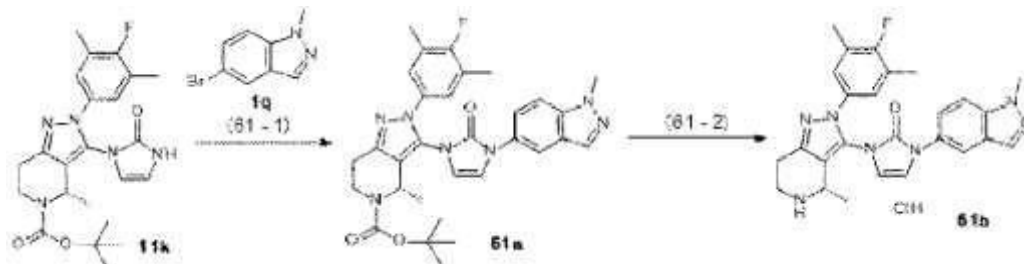
Clorhidrat de 1-[2-(3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă (Compusul 60c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 60b obținut în Etapa 60-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 440 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,74 min. (stare de analiză: SMD-FA05-2).

Compusul 61b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 61, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 61-1>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 61a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 11k obținut în Etapa 11-7 și 5-bromo-1-metilindazol (Compusul 1q) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 572 ($[M+H]^+$).

5 Timp de retenție LC/MS: 1,30 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 61-2>

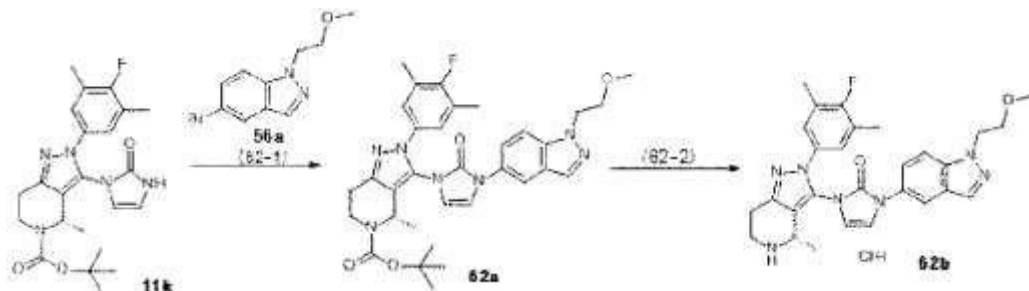
Clorhidrat de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă (Compusul 61b)

10 Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 61a obținut în Etapa 61-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 472 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 0,79 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul 62b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 62, a fost sintetizat prin următorul proces.



15 <Etapa 62-1>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil (Compusul 62a)

20 Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 11k obținut în Etapa 11-7 și 5-bromo-1-(2-metoxietil)indazol (Compusul 56a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 616 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,29 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 62-2>

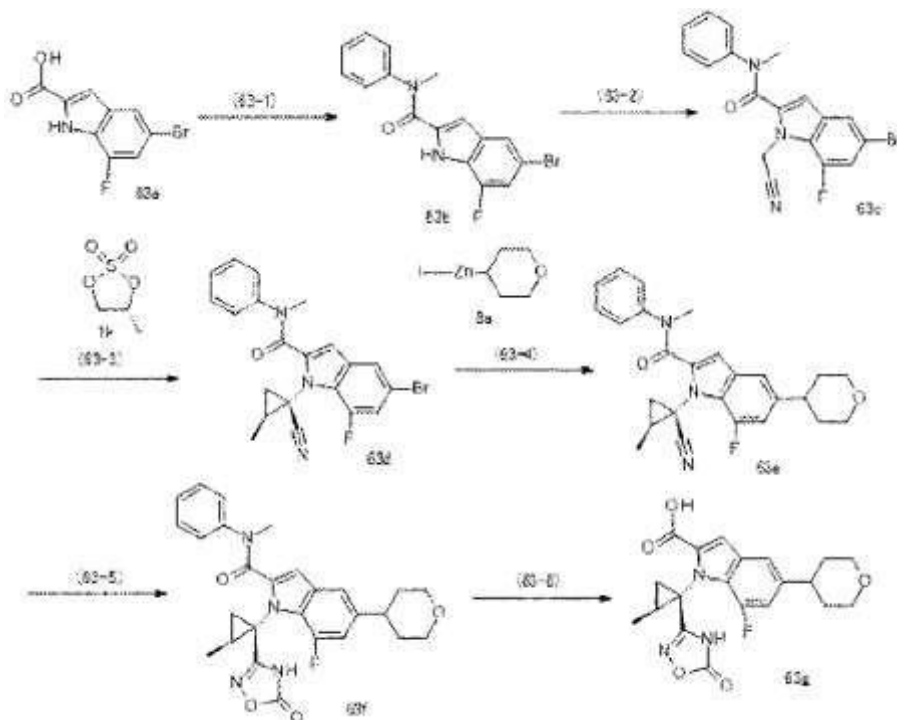
25 **Clorhidrat de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazo[4,3-c]piridin-3-il]-3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]imidazol-2-onă (Compusul 62b)**

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 62a obținut în Etapa 62-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 516 ($[M+H]^+$).

30 Timp de retenție LC/MS: 0,76 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul 63g utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 63, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 63-1>

5-Bromo-7-fluoro-N-metil-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă (Compusul 63b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din acid 5-bromo-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilic (Compusul 63a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

<Etapa 63-2>

5-Bromo-1-(cianometil)-7-fluoro-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 63c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 63b obținut în Etapa 63-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 9-1 din Exemplul 9 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 386 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 3,17 min. (stare de analiză: SMD-FA10-long).

<Etapa 63-3>

5-Bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-7-fluoro-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 63d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 63c obținut în Etapa 63-2, prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-6 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 426 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,36 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (1H, s), 7,43-7,30 (6H, m), 6,08 (1H, brs), 3,44 (3H, s), 2,11-1,69 (3H, m), 1,40-1,35 (3H, m).

<Etapa 63-4>

1-1(1S,2S)-1-Ciano-2-metilciclopropil]-7-fluoro-N-metil-5-(oxan-4-il)-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 63e)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 63d obținut în Etapa 63-3 și iodură de (tetrahidro-2H-piran-4-il)zinc (II) (Compusul 8a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-1 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 432 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,22 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 63-5>

7-Fluoro-N-metil-1-r(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil-5-(oxan-4-il)-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 63f)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 63e obținut în Etapa 63-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-8 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 491 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,21 min. (stare de analiză: SQD-FA05-01).

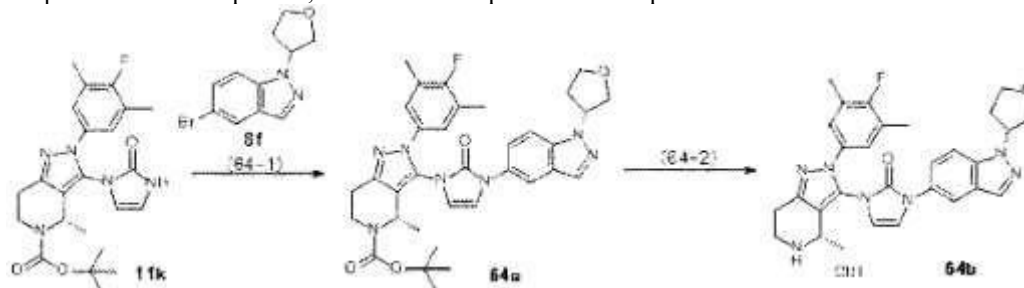
<Etapa 63-6>

Acid 7-fluoro-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carboxilic (Compusul 63g)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 63f obținut în Etapa 63-5 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 6-4 din Exemplul 6 utilizând un reactiv adecvat.

5 Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 402 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 0,97 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1). Compusul 64b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 64, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 64-1>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 64a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 11k obținut în Etapa 11-7 și Compusul 8f obținut în Etapa 8-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

15 Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 628 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,32 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

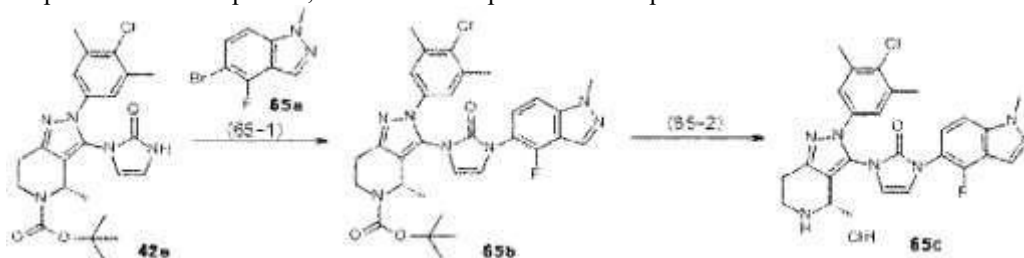
<Etapa 64-2>

Clorhidrat de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazo-lo[4,3c]piridin-3-il]-3-[1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-2-onă (Compusul 64b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 64a obținut în Etapa 64-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

20 Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 528 ($[M+H]^+$).

25 Timp de retenție LC/MS: 0,78 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1). Compusul 65c utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 65, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 65-1>

(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 65b)

30 Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 42e obținut în Etapa 42-4 și 5-bromo-4fluoro-1-metilindazol (Compusul 65a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 606 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,38 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 65-2>

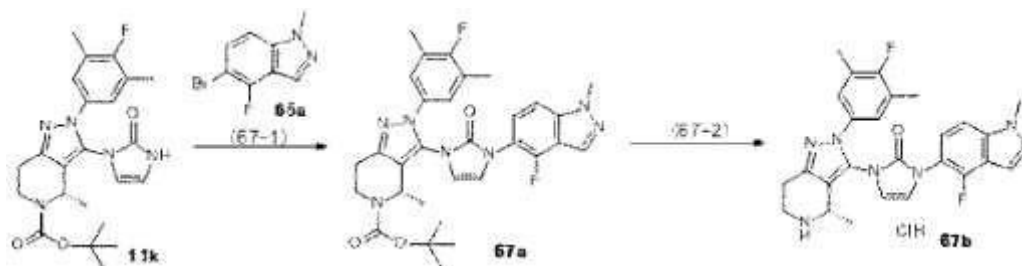
Clorhidrat de 1-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazo-lo[4,3c]piridin-3-il]-3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă (Compusul 65c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 65b obținut în Etapa 65-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

40 Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 506 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 0,86 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul 67b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 67, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 67-1>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 67a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 11k obținut în Etapa 11-7 și 5-bromo-4fluoro-1-metilindazol (Compusul 65a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 590 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,31 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 67-2>

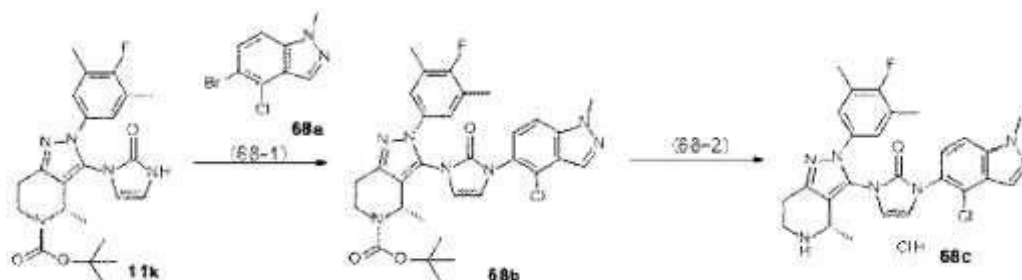
Clorhidrat de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazo-lo[4,3c]piridin-3-il]-3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă (Compusul 67b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 67a obținut în Etapa 67-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 490 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,80 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

Compusul 68c utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 68, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 68-1>

(4S)-3-[3-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 68b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 11k obținut în Etapa 11-7 și 5-bromo-4cloro-1-metilindazol (Compusul 68a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 606 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,34 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 68-2>

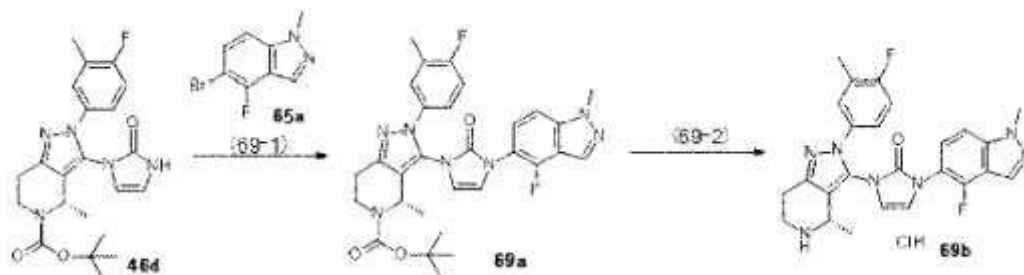
Clorhidrat de 1-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]imidazol-2-onă (Compusul 68c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 68b obținut în Etapa 68-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 506 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,83 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul 69b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 69, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 69-1> (4S)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 69a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 46d obținut în Etapa 46-3 și 5-bromo-4-fluoro-1-metilindazol (Compusul 65a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 576 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,25 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 69-2>

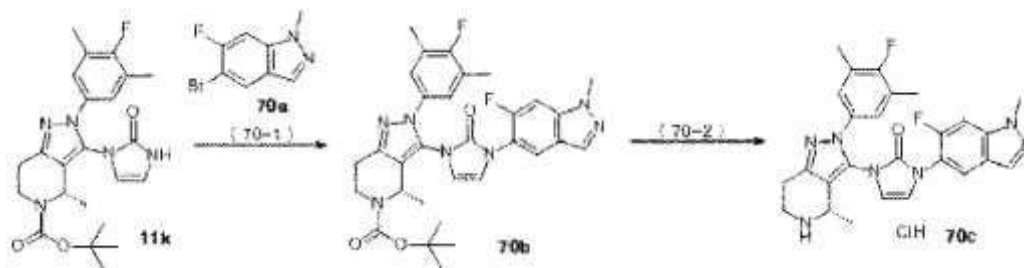
Clorhidrat de 1-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-3-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]imidazol-2-onă (Compusul 69b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 69a obținut în Etapa 69-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 476 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,77 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul 70c utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 70, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 70-1>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(6-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 70b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 11k obținut în Etapa 11-7 și 5-bromo-6-fluoro-1-metilindazol (Compusul 70a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 590 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,28 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 70-2>

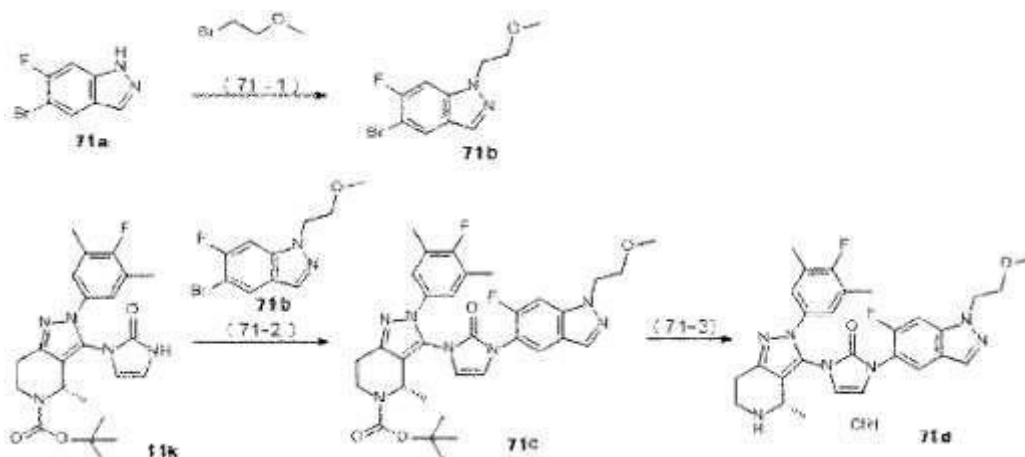
Clorhidrat de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(6-fluoro-1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă (Compusul 70c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 70b obținut în Etapa 70-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 490 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,81 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

Compusul 71b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 71, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapă 71-1>

5-Bromo-6-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol (Compusul 71b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol (Compusul 71a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-4 din Exemplul 8 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 273 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,06 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapă 71-2>

(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[6-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de tert-butil (Compusul 71c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 11k obținut în Etapa 11-7 și Compusul 71b obținut în Etapa 71-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-11 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 634 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,30 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapă 71-3>

Clorhidrat de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazo[4,3-c]piridin-3-il]-3-[6-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]imidazol-2-onă (Compusul 71d)

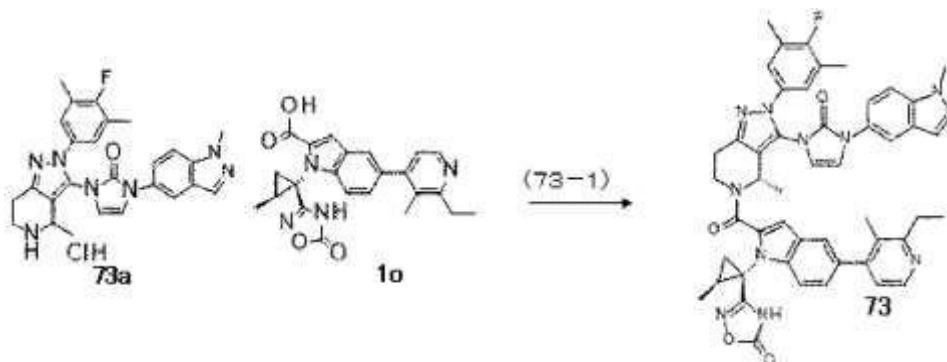
Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 71c obținut în Etapa 71-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 11-8 din Exemplul 11, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 534 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,83 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Exemplul 73> Sinteză de 3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 73)

<Etapă 73-1>



La o soluție DMF (1,5 mL) a unei forme racemice (Compusul 73a, 29,6 mg, 0,058 mmol) sintetizate printr-o metodă similară cu compusul obținut în Etapa 61-2 și Compusul 1a (26,8 mg, 0,064 mmol) obținut în Etapa 1-9, s-au adăugat HATU (26,6 mg, 0,070 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (18,1 mg, 0,14 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de o oră. Soluția de reacție a fost diluată cu acetat de etil, și spălată cu apă distilată. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă

pentru a obține un reziduu care este un amestec de stereoisomeri. Stereoizomerii au fost separați prin HPLC cu fază inversă pentru a obține Entitatea A (14,5 mg, randament 29%) și Entitatea B (15,5 mg, randament 31%), care este Compusul 73 alb, solid, din titlu.

Starea de separare

Coloană: YMC Actus ODS-A, 20×100 mm, 5 μm

Solvent: 0,1% soluție apoasă de acid formic/0,1% soluție de acetonitril de acid formic=40/60 (sistem omogen)

Debit: 20 mL/min., temperatura camerei

Entitate A

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 872 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,99 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

Entitate B (Compusul 73)

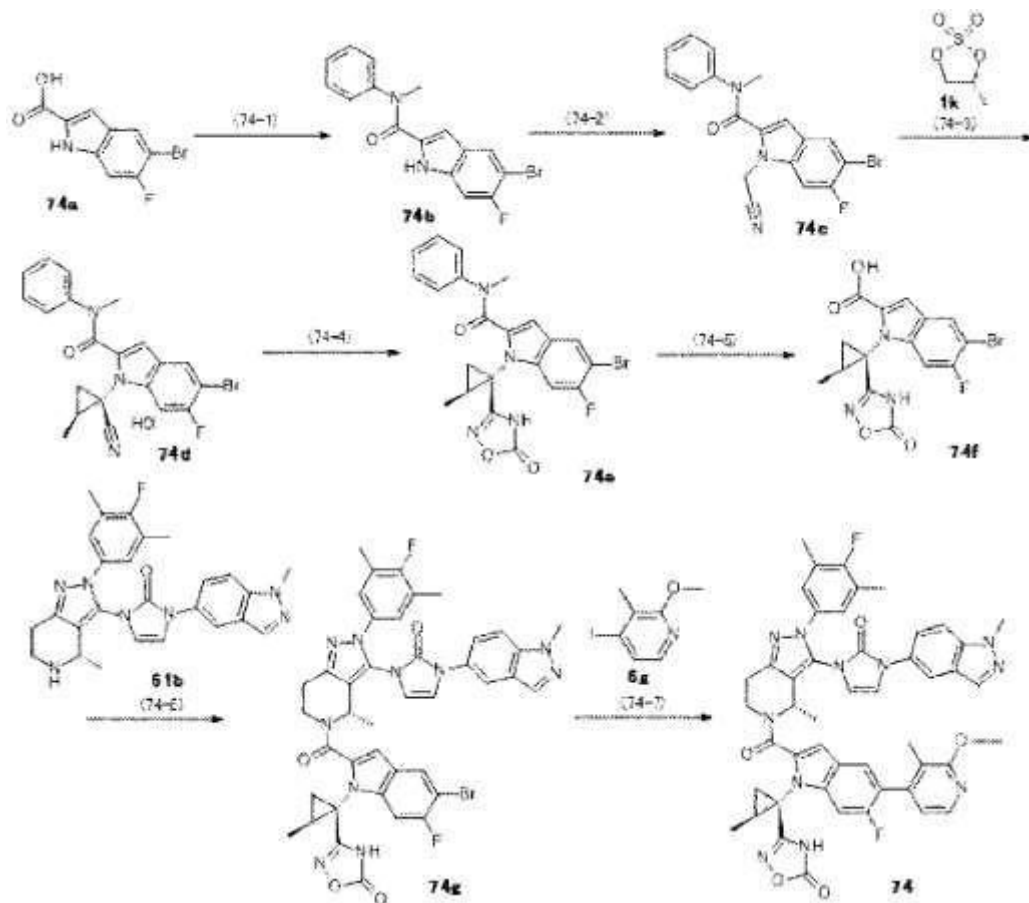
Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 872 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,01 min. (stare de analiză: SMD-FA05-3).

<Exemplul 74> Sinteză de 3-[1(1S,2S)-1-[6-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-

metil-

3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5onă (Compusul 74)



<Etapa 74-1>

5-Bromo-6-fluoro-N-metil-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă (Compusul 74b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din acid 5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-carboxilic (Compusul 74a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 347 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,06 min. (stare de analiză: SMD-TFA05-4).

<Etapa 74-2>

5-Bromo-1-(cianometil)-6-fluoro-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 74c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 74b obținut în Etapa 74-1 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 9-1 din Exemplul 9 utilizând un reactiv adecvat. Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 386 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,06 min. (stare de analiză: SMD-TFA50-4).

<Etapa 74-3>

5-Bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-6-fluoro-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 74d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 74c obținut în Etapa 74-2 și 2,2-dioxid de (4R)-4-metil-1,3,2-dioxatolan (Compusul 1k) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-6 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 426 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,04 min. (stare de analiză: SMD-FA10-5).

<Etapa 74-4>

5-Bromo-6-fluoro-N-metil-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il) ciclopropil]-Nfenilindol-2-carboxamidă (Compusul 74e)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 74d obținut în Etapa 74-3 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-8 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 485 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,33 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 74-5>

Acid 5-bromo-6-fluoro-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il) ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 74f)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 74e obținut în Etapa 74-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 6-4 din Exemplul 6 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 396 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 0,80 min. (stare de analiză: SQD-FA05-1).

<Etapa 74-6>

3-[(1S,2S)-1-[5-Bromo-6-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 74g)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 74f obținut în Etapa 74-5 și Compusul 61b obținut în Etapa 61-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 849 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,42 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 74-7>

3-[(1S,2S)-1-[6-Fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 74)

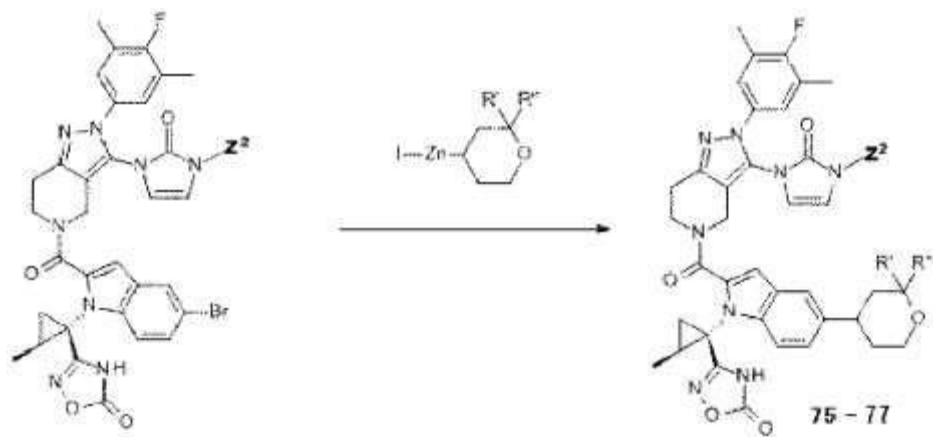
Compusul din titlu a fost sintetizat prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 6-5 din Exemplul 6 utilizând Compusul 74g obținut în Etapa 74-6 și 4-iodo-2-metoxi-3-metilpiridină (Compusul 6g), și un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 892 ($[M+H]^+$).

Timp de retenție LC/MS: 1,48 min. (stare de analiză: SMD-TFA05-1).

<Exemplele 75-77>

O operație similară cu Etapa 8-1 din Exemplul 8 a fost efectuată utilizând un compus bromură de indol și un derivat iodo (oxan-4-il) zinc, și un reactiv adecvat pentru a obține Compușii exemplificativi 75 până la 77 prezentați în Tabelul 2-6 prin următoarea reacție.



[Tabelul 2-6]

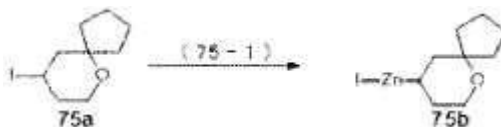
Tabelul 2-6. Compușii exemplificativi obținuți 75 până la 77

Nr. exemplu	Structură	Compus	Condiții analiză	Timp retenție LC/MS (min.)	Spectr. de masă LC/MS (m/z)
75		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,57	878 ([M+H] ⁺)
76		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetiloxan-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,44	895 ([M+H] ⁺)
77		3-[(1S,2S)-1-[5-[(2S,4S)-(2-etiloxan-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,51	851 ([M+H] ⁺)

5

Compusul 75b utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 75 a fost sintetizat prin următorul proces. <Etapa 75-1>

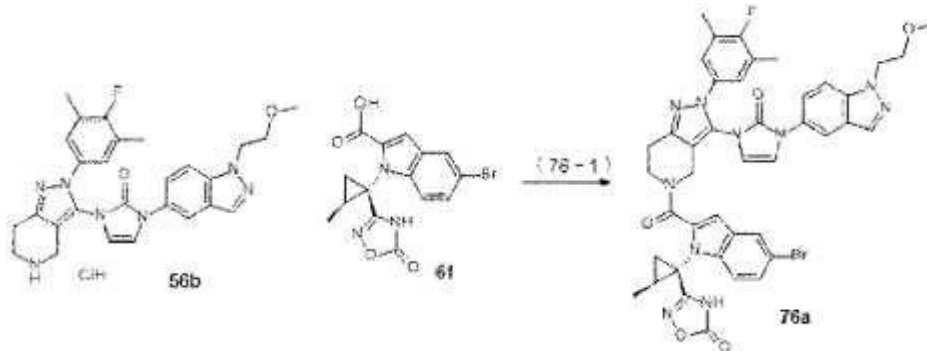
Iodo(6-oxaspiro[4.5]decan-9-il) zinc (Compusul 75b)



Compusul din titlu a fost sintetizat din 9-iodo-6-oxaspiro[4,5]decan (Compusul 75a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 41-1 din Exemplul 41 utilizând un reactiv adecvat.

Compusul a fost direct utilizat în etapa următoare.

Compusul 76a utilizat în sinteza Compusului din Exemplul 76, a fost sintetizat prin următorul proces.



<Etapa 76-1>

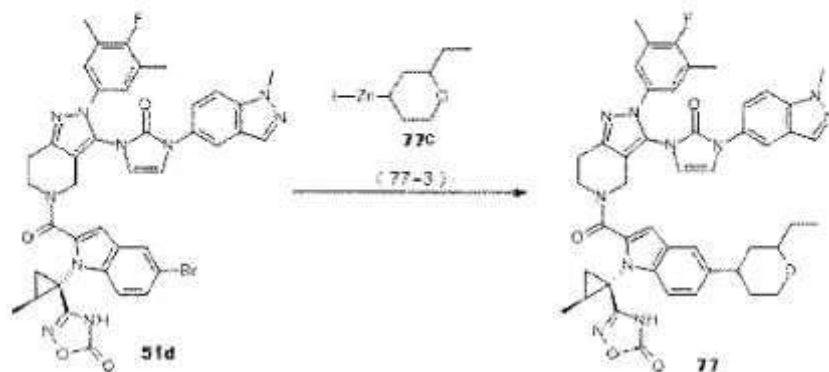
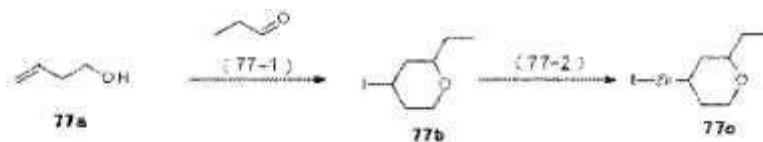
3-[(1S,2S)-1-[5-Bromo-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil) indazol-5-il]-2oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 76a)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 56b obținut în Etapa 56-1 și Compusul 6f obținut în Etapa 6-4 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 861 ([M+H]⁺).

Timpe de retenție LC/MS: 1,45 min. (stare de analiză: SMD-FA05-2).

<Exemplul 77>



<Etapa 77-1>

2-Etil-4-iodooxan (Compusul 77b)

La o soluție de acid acetic (2,48 mL) de but-3-en-1-ol (0,588 mL, 6,93 mmol), s-au adăugat secvențial propionaldehidă (0,650 mL, 9,01 mmol) și iodură de litiu (2,78 g, 20,8 mmol), și amestecul a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. S-a adăugat apă la amestecul de reacție, și extragerea a fost efectuată utilizând diclorometan. Stratul organic a fost spălat cu 10% soluție apoasă de tiosulfat de sodiu și soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu, apoi a fost uscat cu sulfat de magneziu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă (limita inferioară fiind de 150 hpa), și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (acetat de etil/hexan=0: 1 până la 1:9) pentru a obține Compusul 77b din

titlu ca amestec de diastereomeri asemanători cu un ulei galben pal (1,12 g, randament 67%, syn:anti=1,00:0,45).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃):

syn δ: 4,31-4,23 (1H, m), 3,90-3,82 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 2,37-1,38 (6H, m), 0,92 (3H, t, J=7,4 Hz).

anti δ: 4,87-4,84 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 2,37-1,38 (6H, m), 0,94 (3H, t, J=7,6 Hz).

<Etapa 77-2>

(2-Etiloxan-4-il)-iodozinc (Compusul 77c)

La o soluție DMA (0,25 mL) de zinc (102 mg, 1,56 mmol), s-a adăugat încet în picătură un amestec de cloro(trimetil)silan (0,017 mL, 0,137 mmol) și 1,2-dibromoetan (0,012 mL, 0,137 mmol) sub o atmosferă de azot în timp ce s-a menținut o temperatură de 65°C sau mai scăzută, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min. Apoi, s-a adăugat în picătură, încet în amestec, soluția DMA (0,625 mL) a Compusului 77b (300 mg, 1,25 mmol) obținut în Etapa 771, în timp ce s-a menținut o temperatură de 65°C sau mai scăzută, și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 30 min. pentru a obține o soluție DMA (0,86M) a unui amestec de diastereomeri al Compusului 77c din titlu.

<Etapa 77-3>

3-[(1S,2S)-1-[5-(2-Etiloxan-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 77)

La o soluție DMA (0,163 mL) a Compusului 51d (40,0 mg, 0,049 mmol) obținut în Etapa 51-4, s-au adăugat acetat de paladiu(II) (2,20 mg, 0,00978mmol), și 2-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-1N,1-N,3-N,3-N-tetrametilbenzen-1,3-diamină (8,54 mg, 0,020 mmol), și amestecul a fost deaerat sub presiune redusă, apoi în vas a fost introdus azot, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 min. Apoi, s-a adăugat o soluție DMA (0,86 M, 0,398 mL, 0,342 mmol) a Compusului 77c obținut în Etapa 77-2, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de

1,5 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat acid formic, și amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă pe gel de siliciu (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține amestecul syn-tip de diastereomeri. Amestecul syn-tip de diastereomeri a fost separat în stereoisomeri prin HPLC cu fază inversă pentru a obține o Entitate A albă, amorfă (17,4 mg, randament 41%) și o Entitate B albă, amorfă (14,9 mg, randament 37%), care este Compusul 77 din titlu.

Starea de separare

Coloană: CHIRALCEL OD-RH 5 μm, 4,6 mm×150 mm (Daicel)

Solvent: 0,1% soluție apoasă de acid formic/0,1% soluție de acetonitril de acid formic=20/80 (sistem omogen)

Debit: 1,0 mL/min., temperatura camerei

Entitate A

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 851 ([M+H]⁺).

HPLC timp de retenție: 4,99 min. (stare de separare).

Timp de retenție LC/MS: 1,46 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

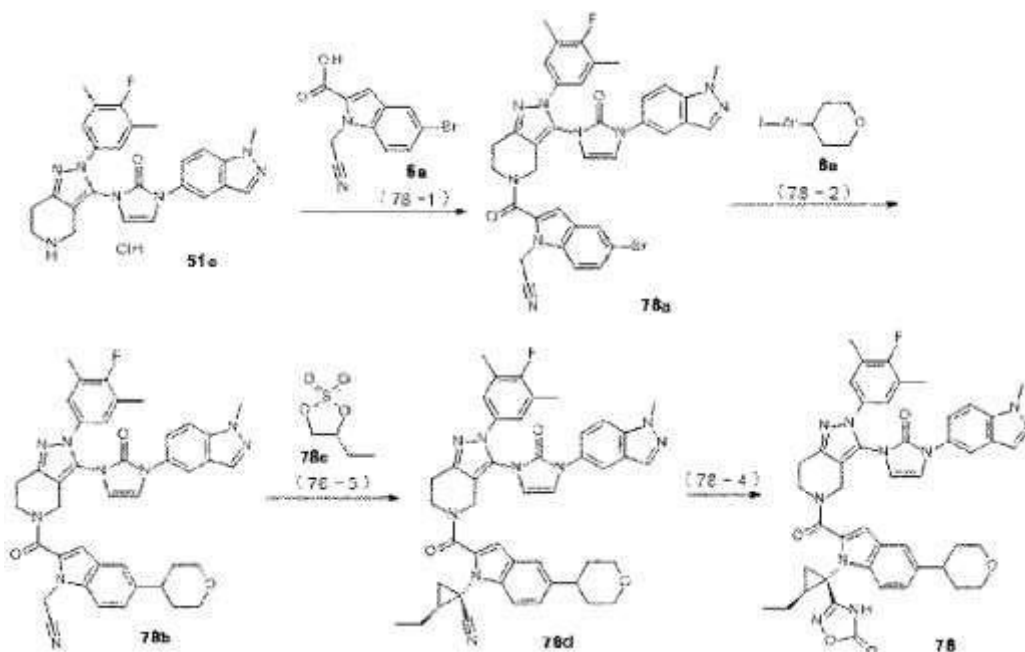
Entitate B (Compusul 77)

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 851 ([M+H]⁺).

HPLC timp de retenție: 6,64 min. (Stare de separare).

Timp de retenție LC/MS: 1,46 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Exemplul 78> Sinteză de 3-[(1S,2S)-2-Etil-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5(oxan-4-il)indol-1-il]ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 78)

**<Etapa 78-1>****2-[5-Bromo-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il] acetonitril (Compusul 78a)**

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 51c obținut în Etapa 51-3 și acid 5-bromo-1-(cianometil)indol-2-carboxilic (Compusul 6a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 718 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,30 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 78-2>**2-[2-[2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]acetonitril (Compusul 78b)**

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 78a obținut în Etapa 78-1 și iodură de (tetrahidro-2H-piran-4-il)zin (II) (Compusul 8a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-1 din Exemplul 8, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 724 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,21 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 78-3>**(1S,2S)-2-Etil-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il) indol-1-il]ciclopropan-1-carbonitril (Compusul 78d)**

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 78b obținut în Etapa 78-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-6 din Exemplul 1, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 778 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,27 min. (stare de analiză: SMD-FA05-RP).

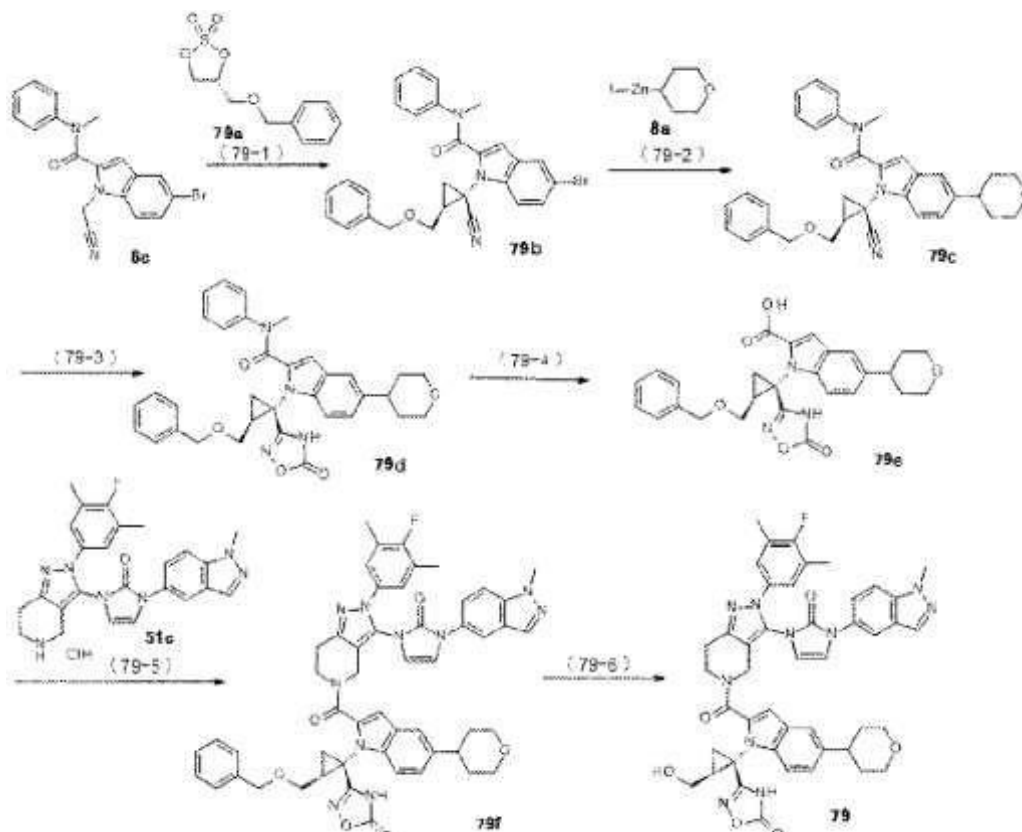
<Etapa 78-4>**3-[(1S,2S)-2-Etil-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il) indol-1-il]ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 78)**

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 78d obținut în Etapa 78-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-8 din Exemplul 1, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 837 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,39 min. (stare de analiză: SMD-TFA05-2).

<Exemplul 79> Sinteză de 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-(hidroximetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 79)



<Etapa 79-1> 5-Bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-(fenilmetoximetil)ciclopropil]-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 79b)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 6c obținut în Etapa 6-1 și 2,2-dioxid de (4R)-4-(fenilmetoximetil)-1,3,2-dioxatiolan (Compusul 79a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-6 din Exemplul 1, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 514 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,48 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 79-2>

1-[(1S,2S)-1-Ciano-2-(fenilmetoximetil)ciclopropil]-N-metil-5-(oxan-4-il)-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 79c)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 79b obținut în Etapa 79-1 și iodură de (tetrahidro-2H-piran-4-il)zinc (II) (Compusul 8a) prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 8-1 din Exemplul 8, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 520 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,37 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 79-3>

N-Metil-5-(oxan-4-il)-1-[(1S,2S)-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(fenilmetoximetil)ciclopropil]-N-fenilindol-2-carboxamidă (Compusul 79d)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 79c obținut în Etapa 79-2 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-8 din Exemplul 1, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 579 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,37 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 79-4>

Acid 5-(oxan-4-il)-1-[(1S,2S)-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(fenilmetoximetil)ciclopropil]indol-2-carboxilic (Compusul 79e)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 79d obținut în Etapa 79-3 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 6-4 din Exemplul 6 utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 490 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,12 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 79-5>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il) indol-1-il]-2(fenilmetoximetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 79f)

Compusul din titlu a fost sintetizat din Compusul 79e obținut în Etapa 79-4 și Compusul 51c obținut în Etapa 51-3 prin efectuarea unei operații similare cu Etapa 1-10 din Exemplul 1, utilizând un reactiv adecvat.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 929 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,41 min. (stare de analiză: SMD-FA05-1).

<Etapa 79-6>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il) indol-1-il]-2(hidroximetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 79)

Soluția de diclorometan (0,762 mL) a Compusului 79f (35,4 mg, 0,0381mmol) obținut în Etapa 79-5 a fost răcită la 0°C, și s-a adăugat încet o soluție de hexan (0,191 mL, 0,191 mmol) de 1M triclorură de bor. Soluția de reacție a fost încălzită la temperatura camerei și agitată timp de 105 min., și apoi la soluția de reacție s-a adăugat soluție saturată de carbonat acid de sodiu, și stratul apos a fost supus la extragere utilizând diclorometan. Stratul organic a fost spălat cu saramură și uscat cu sulfat de sodiu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă pe coloană (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a obține compusul din titlu (18,5 mg, randament 50%).

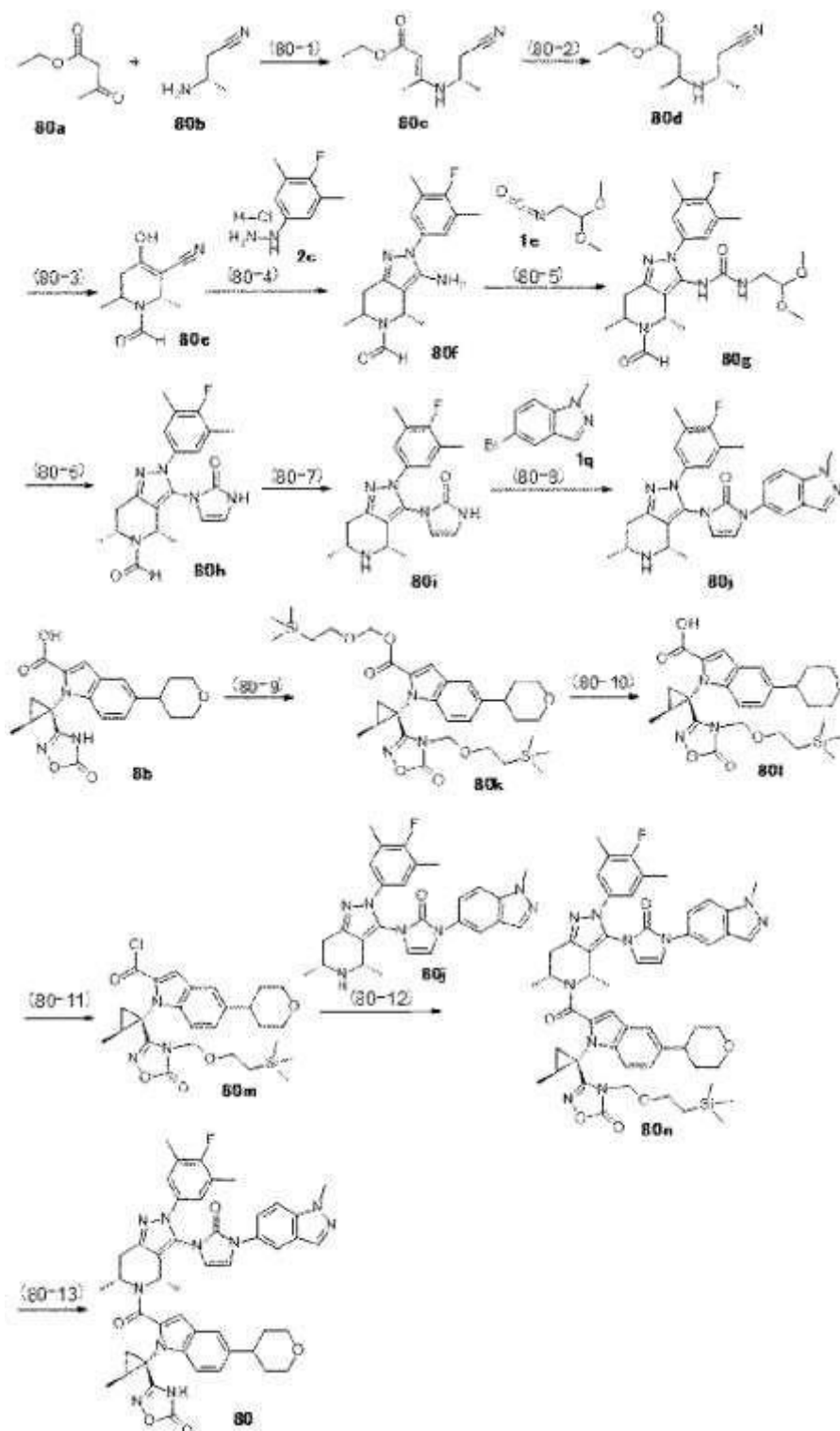
Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 839 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,20 min. (stare de analiză: SMD-TFA05-1).

<Exemplul 80> **Sinteză de 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-**

3-

[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 80)



<Etapa 80-1>

(E)-3-[[[(2S)-1-Cianopropan-2-il]amino]but-2-enoat de etil (Compusul 80c)

La o soluție de acetonitril (50 mL) de (3 S)-3-aminobutanenitril (Compusul 80b, 7,0 g, 83,2 mmol) și iod (2,12 g, 8,35 mmol), s-a adăugat 3-oxobutanoat de etil (Compusul 80a, 13 g, 99,9 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Soluția de reacție a fost concentrată sub presiune redusă și solventul a fost îndepărtat prin evaporare, și apoi rezidul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (eter de petrol/acetat de etil=1:0 până la 3:2) pentru a obține Compusul 80c din titlu (9,5 g, randament 58%) ca material asemănător cu un ulei galben.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 197 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,86 min. (stare de analiză: SMD-FA10-1).

<Etapa 80-2>

3-[[[(2S)-1-Cianopropan-2-il]amino]butanoat de etil (Compusul 80d)

La o soluție de diclorometan (200 mL) a Compusului 80c (10g, 51,0 mmol) obținut în Etapa 80-1 și triacetoxiborohidru de sodiu (43,3 g, 204 mmol), s-a adăugat acid acetic (3 mL), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. La soluția de reacție s-au adăugat apă și acid acetic, și pH-ul a fost ajustat la 5, și apoi stratul apos a fost supus la extragere utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură și uscat utilizând sulfat de sodiu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (eter de petrol/acetat de etil=1:0 până la 1:4) pentru a obține Compusul 80d din titlu (5,5 g, randament 54%) ca material asemănător cu un ulei galben.

Timp de retenție LC/MS: 0,83 min. (stare de analiză: SMD-FA10-4).

<Etapa 80-3>

(6S)-1-Formil-4-hidroxi-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-carbonitril (Compusul 80e)

O soluție de toluen (5 mL) a Compusului 80d (1,0 g, 5,04 mmol) obținut în Etapa 80-2 a fost adăugată în picătură încet la 80°C la o soluție de toluen (10 mL) de terț-butoxid de potasiu (680 mg, 6,06 mmol). După ce soluția a fost agitată la 80°C timp de 1 oră, soluția a fost răcită la temperatura camerei pentru a obține o soluție de toluen de (6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-carbonitril.

O soluție de toluen (5 mL) de anhidridă acetică (12,1 g, 118 mmol) a fost adăugată încet în picătură în acid formic (7,26 g) la 0°C și agitată la 0°C timp de 30 min., și apoi soluția de toluen de (6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-carbonitril care a fost preparată, a fost adăugată încet în picătură. După ce soluția de reacție a fost agitată la 110°C timp de 16 ore, ea a fost răcită la temperatura camerei și concentrată sub presiune redusă pentru a îndepărta solventul prin evaporare, și a fost obținut un amestec (1,3 g) conținând Compusul 80e din titlu ca un material asemănător cu un ulei.

<Etapa 80-4>

(4S)-3-Amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbaldehidă (Compusul 80f)

Soluția de etanol (30 mL) a Compusului 80e (1,30 g, 7,21 mmol) obținut în Etapa 80-3 și clorhidratul de (4-fluoro-3,5-dimetilfenil)hidrazină (Compusul 2c, 690 mg, 3,62 mmol) au fost încălzite la 75°C și au fost agitate timp de 16 ore. Soluția de reacție a fost răcită la temperatura camerei și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (diclorometan/metanol=1:0 până la 9:1), și a fost obținut Compusul 80f din titlu (2 etape din Etapa 80-3, 800 mg, randament 35%) ca solid galben.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 317 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,79 min. (stare de analiză: SMD-FA10-3).

<Etapa 80-5>

1-(2,2-Dimetoxietil)-3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-formil-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4Hpirazolo[4,3-c]piridin-3-il]uree (Compusul 80g)

2,2-Dimetoxietan-1-amina (1,14 g, 10,8 mmol) a fost adăugată la 0°C la o soluție DMA (50 mL) de N,N'-carbodiimidazol (1,63 g, 10,1 mmol), și amestecul a fost agitat timp de 30 min. La soluție s-a adăugat secvențial terț-butoxid de potasiu (5,62 g, 50,1 mmol) și Compusul 80f (2,64 g, 8,34 mmol) obținut în Etapa 80-4. După ce amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 6 ore, s-a adăugat apă, și stratul apos a fost supus la extragere utilizând acetat de etil. După ce stratul organic a fost spălat cu saramură, el a fost uscat cu sulfat de sodiu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține Compusul 80g din titlu (2,80 g, randament 75%) ca material asemănător cu un ulei maro.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 448 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,84 min. (stare de analiză: SMD-FA10-2).

<Etapa 80-6>

(4S,6R)-2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4Hpirazolo[4,3-c]piridin-5-carbaldehidă (Compusul 80h)

O soluție DMF (30 mL) a Compusului 80g (2,50 g, 5,59 mmol) obținut în Etapa 80-5 și acidul 4-metilbenzensulfonic (1,06 g, 6,16 mmol) au fost încălzite la 80°C și agitate timp de 2 ore. După ce soluția a fost răcită la temperatura camerei, a fost adăugată apă și stratul apos a fost supus la extragere utilizând acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, și uscat cu sulfat de sodiu. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (eter de petrol/acetat de etil=1:0 până la 3:1), pentru a obține amestecul de diastereomeri (480 mg) conținând compusul din titlu (Compusul 80h) ca solid alb.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 384 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,64 min. (stare de analiză: SMD-TFA05-6).

Amestecul de diastereomeri (480 mg, 5,59 mmol) conținând compusul din titlu (Compusul 80h: (4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4Hpirazolo[4,3-c]piridin-5-carbaldehidă) a fost separat în stereoisomeri prin SFC pentru a obține Entitatea A (155 mg, randament 7,0%) care este Compusul 80h din titlu și Entitatea B (270 mg, randament 12%).

5 Starea de separare SFC

Coloană: CHIRALPAK AD-H, 50×500 mm, 3 μm (Daicel)
Solvent: dioxid de carbon supercritic/etanol=70:30 (sistem omogen)
Debit: 150 mL/min., 35°C

10 Lungime de undă detectată: 254 nm

Entitate A (Compusul 80h)

Timp de retenție SFC: 4,07 min.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 384 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 2,15 min. (stare de analiză: SMD-FA1060-1).

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ: 10,35 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,11 (2H, d, J=6,3 Hz), 6,606,58 (2H, m), 5,21-5,14 (1H, m), 4,46-4,21 (1H, m), 2,96-2,89 (1H, m), 2,74-2,68 (1H, m), 2,20 (6H, s), 1,27-1,13 (6H, m).

De notat că Compusul 80h a fost determinat ca fiind izomerul R din rezultatul obținut prin 2D-NOESY, cum că, configurația sterică a acestuia este o configurație cis.

20 Entitatea B

Timp de retenție SFC: 5,60 min.

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 384 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 2,16 min. (stare de analiză: SMD-FA1060-1).

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ: 10,35 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,08 (2H, d, J=6,3 Hz), 6,616,54 (2H, m), 5,39 (1H, q, J=6,9 Hz), 3,89-3,84 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J=3,3, 15,6 Hz), 2,59-2,51 (1H, m), 2,20 (6H, d, J=2,1 Hz), 1,55 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,18 (3H, d, J=6,6 Hz).

<Etapa 80-7>

3-[(4S,6R)-2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-onă (Compusul 80i)

30 5M soluție de hidroxid de sodiu (0,261 mL) a fost adăugată la o soluție de etanol (1,0 mL) a Compusului 80h (100 mg, 0,261 mmol) obținut în Etapa 80-6, și amestecul a fost agitat la 80°C timp de 10 ore. După ce amestecul a fost răcit la temperatura camerei și agitat timp de 60 ore, sa adăugat soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și amestecul a fost supus la extragere utilizând acetat de etil pentru a sintetiza Compusul 80i din titlu (79%, 73 mg) ca solid alb.

35 Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 356 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 0,44 min. (stare de analiză: SQD-FA05-2).

<Etapa 80-8>

1-1-(4S,6R)-2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă (Compusul 80j)

40 S-a adăugat iodură de cupru (I) (4,02 mg, 0,021 mmol) la temperatura camerei la o suspensie de N-metilpiperazină (0,188 mL) a Compusului 80i (15 mg, 0,042 mmol) obținut în Etapa 80-7, a 5-bromo-1-metilindazolului (Compusul 1q, 10,7 mg, 0,051 mmol), a (1S,2S)-1-N,2-Ndimetilciclohexan-1,2-diaminei (6,00 mg, 0,042 mmol), și a carbonatului de potasiu (17,5 mg, 0,127 mmol), și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de azot la 130°C timp de 90 min. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă pe gel de siliciu (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) și concentrat sub o presiune redusă. La reziduu s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu, și extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil, și apoi stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține Compusul 80j din titlu (17,4 mg, randament 85%).

45 Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 486 ([M+H]⁺).

50 Timp de retenție LC/MS: 0,51 min. (stare de analiză: SQD-FA05-2).

<Etapa 80-9>

5-(Oxan-4-il)-1-[(1S,2S)-2-[5-oxo-4-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2metilciclopropil]indol-2-carboxilat de 2-trimetilsililetoximetil (Compusul 80k)

55 La o soluție DMF (2,6 mL) a Compusului 8b (100 mg, 0,261 mmol) obținut în Etapa 8-1, sau adăugat 55% din masă hidrură de sodiu (34,1 mg, 0,782 mmol) și 2-(trimetilsilil)etoximetilclorură (0,116 mL, 0,652 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat o soluție saturată de clorură de amoniu, și extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil. Apoi, reziduu obținut după concentrare a fost purificat prin cromatografie cu fază normală pe coloană (acetat de etil/hexan) pentru a obține Compusul 80k din titlu (147 mg, randament 88%) ca material asemănător cu o gumă galbenă.

Timp de retenție LC/MS: 1,21 min. (stare de analiză: SQD-FA05-2).

<Etapa 80-10>

Acid 5-(oxan-4-il)-1-r(1S,2S)-1-r5-oxo-4-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilciclopropilindol-2-carboxilic (801)

La o soluție de diclorometan (2,3 mL) a Compusului 80k (147 mg, 0,228 mmol) obținut în Etapa 80-9, s-a adăugat un complex de bromură de magneziu/dietil eter (295 mg, 1,14 mmol), și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 6,5 ore. Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 30 min., și apoi s-a adăugat o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. Apoi, extragerea a fost efectuată utilizând acetat de etil, și produsul rezultat a fost concentrat, și apoi reziduul a fost diluat cu DMSO și apă și purificat prin cromatografie cu fază inversă (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a sintetiza Compusul 801 din titlu (60 mg, randament 51%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 512 ([M-H]).

Timp de retenție LC/MS: 1,03 min. (stare de analiză: SQD-FA05-2).

<Etapa 80-11>

Clorură de 5-(oxan-4-il)-1-[1(1S,2S)-2-[5-oxo-4-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilciclopropilindol-2-carbonil] (Compusul 80m)

La o soluție de acetonitril (0,36 mL) a Compusului 801 (18 mg, 0,036 mmol) obținut în Etapa 80-10, s-a adăugat 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amină (0,0057 mg, 0,043 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, și apoi el a fost concentrat pentru a obține un produs brut al Compusului 80m din titlu. Acest compus a fost direct utilizat în etapa următoare.

<Etapa 80-12>

3-[1(1S,2S)-2-[2-[4(4S,6R)-2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 80n)

Compusul 80m obținut în Etapa 80-11 a fost dizolvat în THF (0,717 mL), și Compusul 80j (19,1 mg, 0,036 mmol) obținut în Etapa 80-8 și N,N-diizopropiletilamină (0,0188 mL, 0,108 mmol) au fost adăugate la soluție, apoi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 22 ore, și apoi s-au adăugat metanol și acid formic. Amestecul a fost concentrat, și reziduul a fost diluat cu DMSO și apă și purificat prin cromatografie cu fază inversă pe coloană (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a sintetiza Compusul 80n din titlu (32 mg, randament 91%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 982 ([M+H]⁺).

Timp de retenție LC/MS: 1,12 min. (stare de analiză: SQD-FA50-1).

<Etapa 80-13>

3-[1(1S,2S)-1-[2-[4(4S,6R)-2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul 80)

La o soluție THF (0,326 mL) a Compusului 80n (32 mg, 0,033 mmol) obținut în Etapa 8012, s-a adăugat acid acetic (0,0019 mL, 0,033 mmol) și o soluție THF (0,065 mL, 0,065 mmol) de 1M fluorură de tetrabutilamoniu, și amestecul a fost agitat la 80°C timp de 66 ore. S-au adăugat acid acetic (0,0019 mL, 0,033 mmol) și o soluție THF (0,065 mL, 0,065 mmol) de 1M fluorură de tetrabutilamoniu, și amestecul a fost agitat timp de 23,5 ore. S-a adăugat suplimentar o soluție THF (0,065 mL, 0,065 mmol) de 1M fluorură de tetrabutilamoniu, apoi amestecul a fost agitat timp de 7 ore, și apoi s-a adăugat acid formic. După concentrare, amestecul a fost diluat cu DMSO și apă și purificat prin cromatografie cu fază inversă pe coloană (acetonitril/apă, 0,1% acid formic) pentru a sintetiza Compusul 80 din titlu (18 mg, randament 65%).

Spectrometrie de masă LC/MS: m/z 851 ([M+H]⁺).

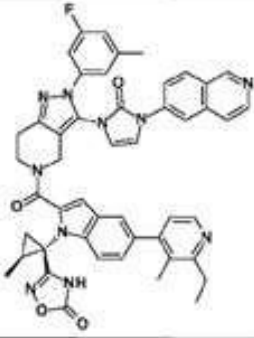
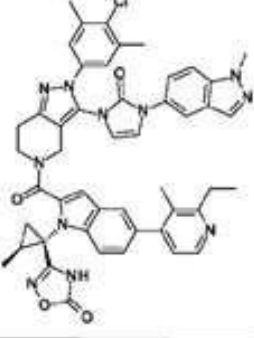
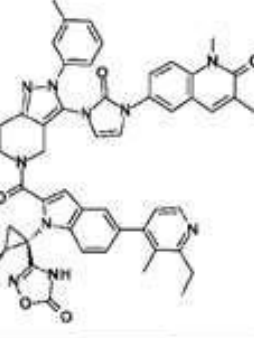
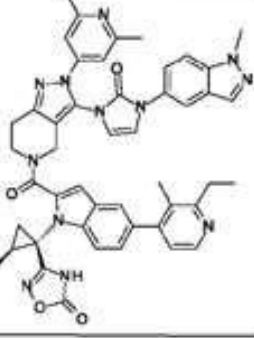
Timp de retenție LC/MS: 1,42 min. (stare de analiză: SMD-TFA05-1).

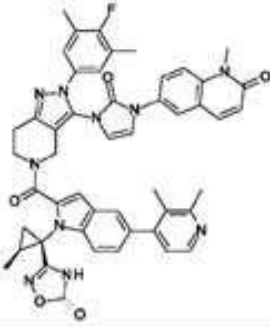
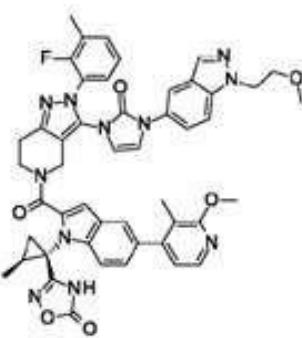
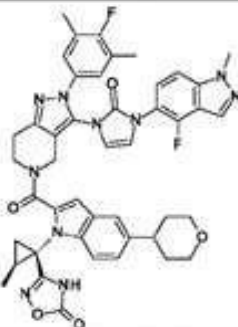
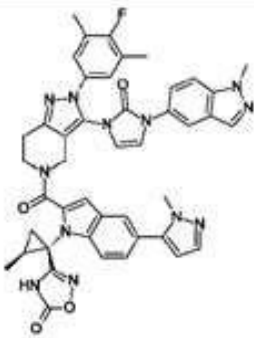
Compușii exemplificativi 101 până la 159 prezentați în Tabelul 2-7 de mai jos au fost obținuți în mod similar cu Exemplele 1 până la 80.

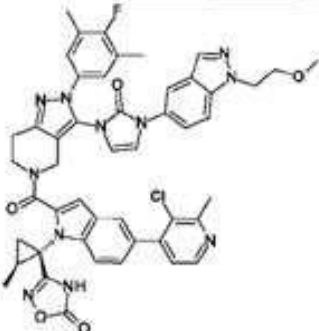
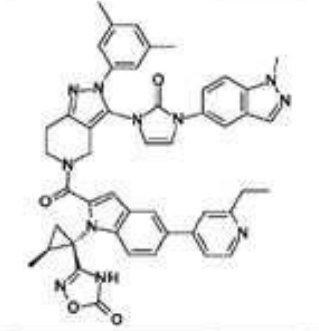
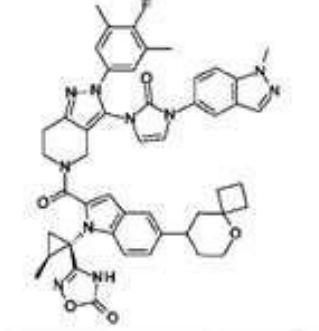
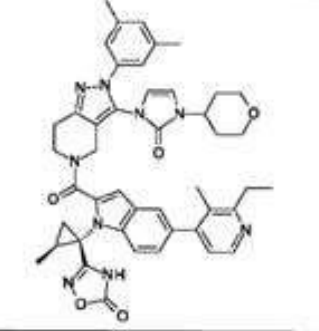
[Tabelul 2-7]

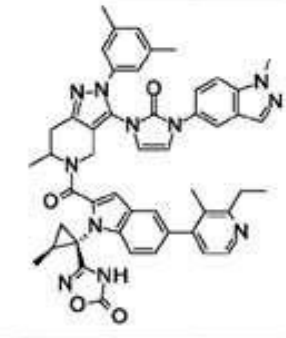
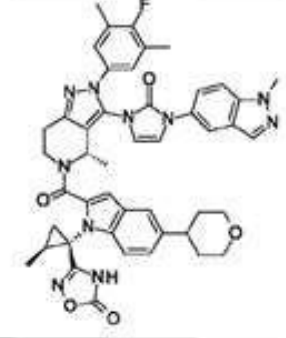
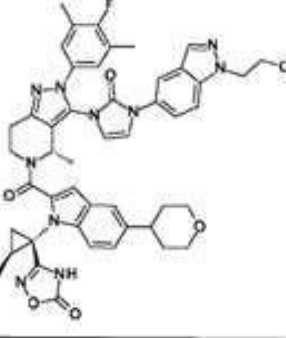
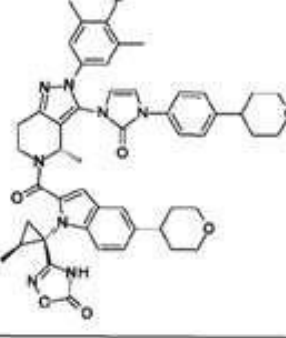
Tabelul 2-7. Compușii exemplificați obținuți 101 până la 159

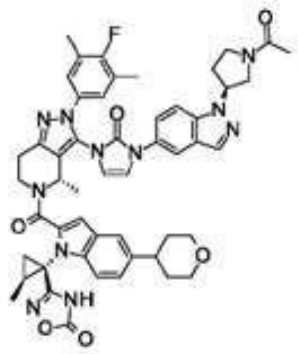
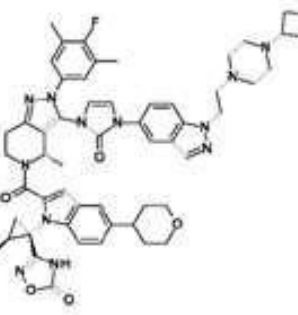
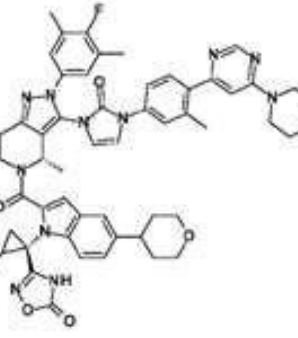
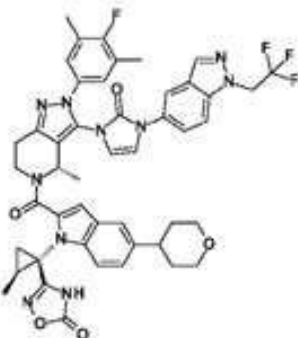
Nr. exemplu	Structură	Compus	Condiții analiză	retenție LC/MS (min.)	Spectr. de masă LC/MS (m/z)
101		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,16	902 ([M+H] ⁺)
102		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,17	922 ([M+H] ⁺)

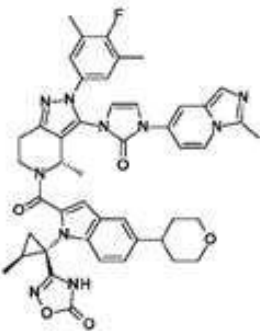
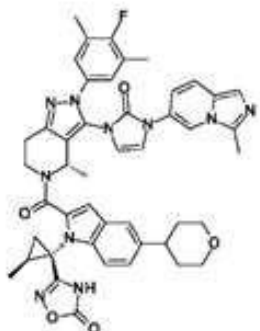
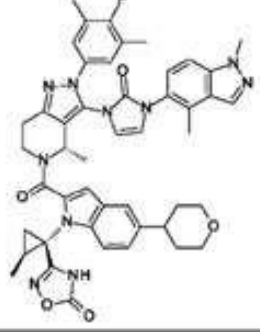
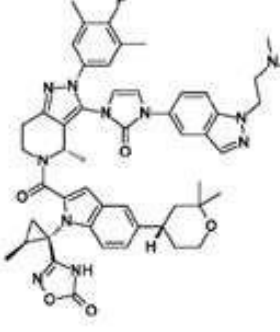
103		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(3-fluoro-5-metilfenil)-3-(3-izochinolin-6-il-2-oxoimidazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	0,96	841 ([M+H] ⁺)
104		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,20	875 ([M+H] ⁺)
105		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(1,3-dimetil-2-oxochinolin-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(3-metilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,16	867 ([M+H] ⁺)
106		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	0,86	841 ([M+H] ⁺)

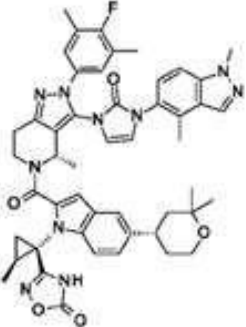
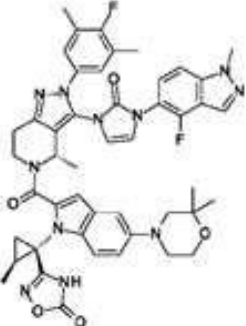
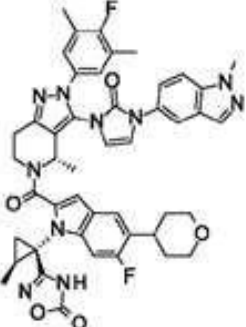
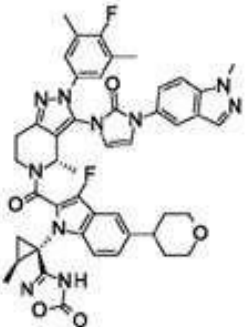
107		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metil-2-oxochinolin-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,09	871 ([M+H] ⁺)
108		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(2-fluoro-3-metilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,38	890 ([M+H] ⁺)
109		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,34	841 ([M+H] ⁺)
110		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metilpirazol-3-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,30	820 ([M+H] ⁺)

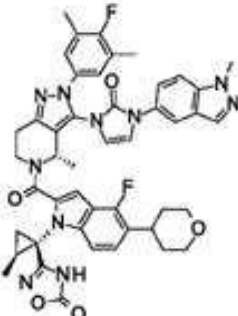
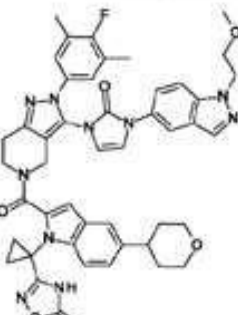
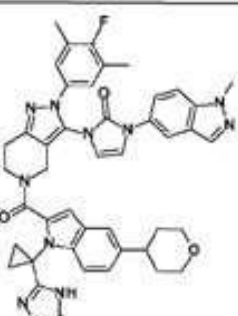
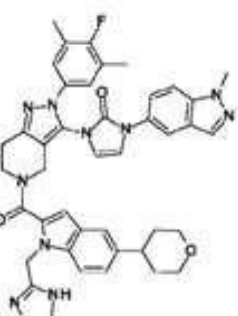
111		3-[(1S,2S)-1-[5-(3-cloro-2-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,24	908 ([M+H] ⁺)
112		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-3	0,95	826 ([M+H] ⁺)
113		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(5-oxaspiro[3.5]nonan-8-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,47	863 ([M+H] ⁺)
114		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(oxan-4-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,07	795 ([M+H] ⁺)

115		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-6-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-	SMD-TFA05-3	1,17	854 ([M+H] ⁺)
116		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,39	837 ([M+H] ⁺)
117		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-hidroximetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,27	867 ([M+H] ⁺)
118		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-[4-(oxan-4-il)fenil]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,49	867 ([M+H] ⁺)

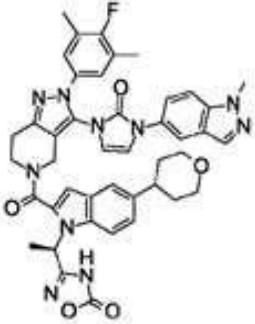
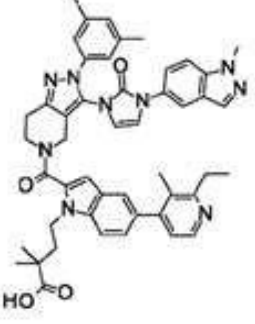
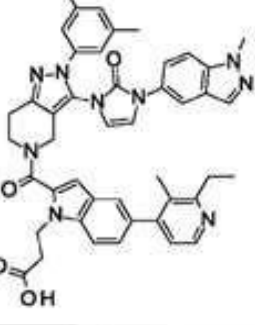
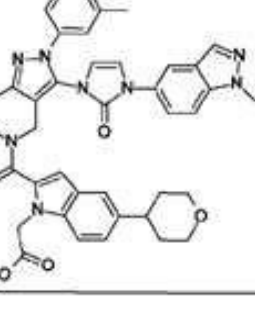
119		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[1-[(3S)-1-acetilpirolidin-3-il]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,29	934 ([M+H] ⁺)
120		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-[1-[2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]etil]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,08	992 ([M+H] ⁺)
121		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-[3-metil-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]fenil]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	0,96	973 ([M+H] ⁺)
122		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,45	905 ([M+H] ⁺)

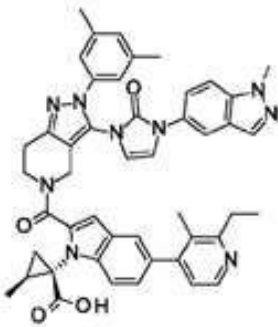
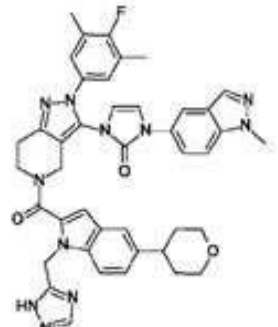
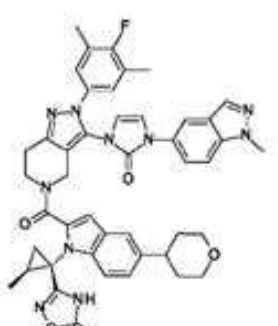
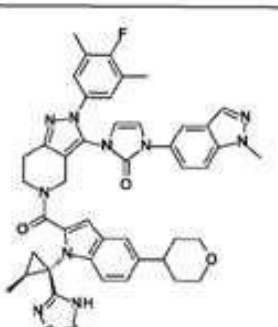
123		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(3-metilimidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,07	837 ([M+H] ⁺)
124		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,07	837 ([M+H] ⁺)
125		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,4-dimetilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] ⁺)
126		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[1-[2-(dimetilamino)etil]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,15	922 ([M+H] ⁺)

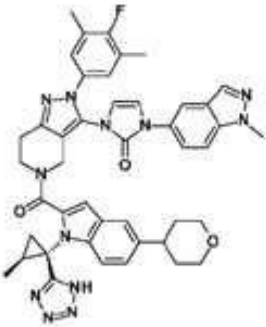
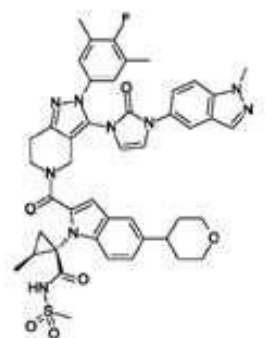
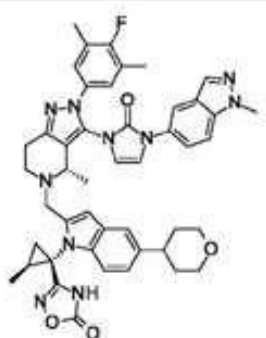
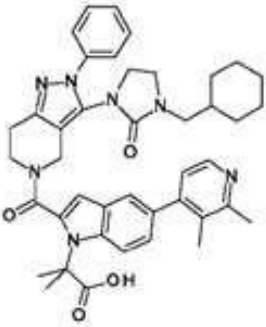
127		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,4-dimetilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,44	879 ([M+H] ⁺)
128		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,30	884 ([M+H] ⁺)
129		3-[(1S,2S)-1-[6-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,38	855 ([M+H] ⁺)
130		3-[(1S,2S)-1-[3-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,40	855 ([M+H] ⁺)

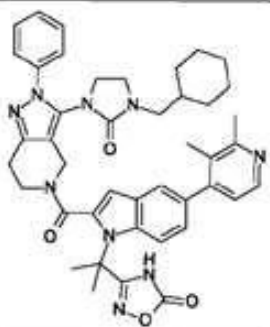
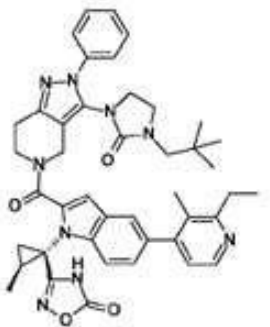
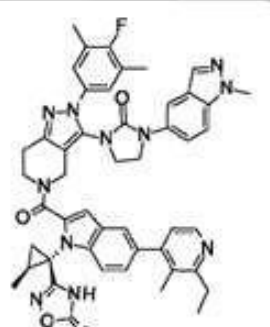
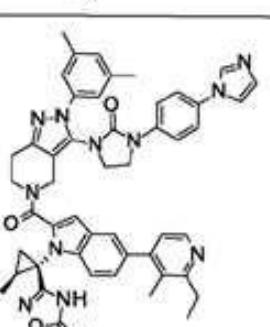
131		3-[[1(1S,2S)-1-[4-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,38	855 ([M+H] ⁺)
132		3-[1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,28	853 ([M+H] ⁺)
133		3-[1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-metilindazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,26	809 ([M+H] ⁺)
134		3-[[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-metilindazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]metil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,18	783 ([M+H] ⁺)

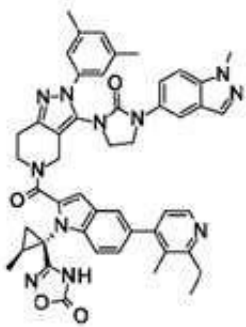
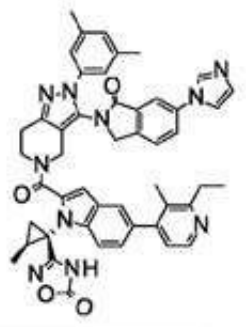
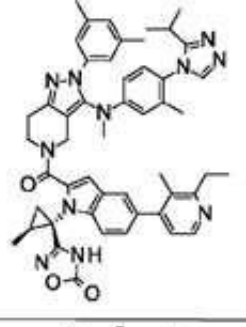
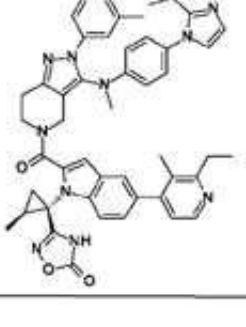
135		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-(metoximetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,30	853 ([M+H] ⁺)
136		3-[(1S,2R)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-(morfolin-4-ilmetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă; acid formic	SMD-TFA05-1	1,04	908 ([M+H] ⁺)
137		3-[(2S,3R)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2,3-dimetilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,39	837 ([M+H] ⁺)
138		3-[(1R,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]sulfonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	1,28	859 ([M+H] ⁺)

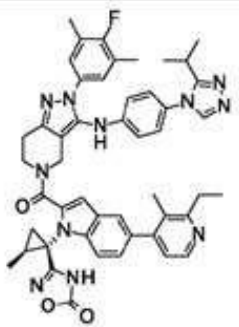
139		3-[(1R)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]etil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,28	797 ([M+H] ⁺)
140		Acid 4-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2,2-dimetilbutanoic	SMD-FA05-3	0,90	816 ([M+H] ⁺)
141		Acid 3-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]propanoic	SMD-TFA05-3	1,02	774 ([M+H] ⁺)
142		Acid 2-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]acetic	SMD-TFA05-2	1,21	743 ([M+H] ⁺)

143		Acid (1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropan-1-carboxilic	SMD-TFA05-3	1,08	800 ([M+H] ⁺)
144		1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-[5-(oxan-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-5-ilmetil)indol-2-carbonil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă	SMD-TFA05-1	1,10	766 ([M+H] ⁺)
145		1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-[1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-sulfanilidenă-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carbonil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă	SMD-TFA05-2	1,45	839 ([M+H] ⁺)
146		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-tiadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,46	839 ([M+H] ⁺)

147		1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-[1-(((1S,2S)-2-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carbonil)]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-onă	SMD-TFA05-2	1,26	807 ([M+H] ⁺)
148		(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metil-N-metilsulfonilciclopropan-1-carboxamidă	SMD-TFA05-1	1,31	860 ([M+H] ⁺)
149		3-[(1S,2S)-1-[2-[[[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-2	1,17	823 ([M+H] ⁺)
150		Acid 2-[2-[3-[3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-2-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2,3-dimetilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilpropanoic	SMD-TFA05-3	1,13	714 ([M+H] ⁺)

151		3-[2-[2-[3-[3-(ciclohexil-metil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-2-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2,3-dimetilpiridin-4-il)indol-1-il]propan-2-il]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,10	755 ([M+H] ⁺)
152		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-2-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,11	754 ([M+H] ⁺)
153		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazolidin-1-il]-2-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,15	860 ([M+H] ⁺)
154		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-imidazol-1-ilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-1	0,86	854 ([M+H] ⁺)

155		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,14	842 ([M+H] ⁺)
156		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-(5-imidazol-1-il-3-oxo-1H-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-3	0,79	825 ([M+H] ⁺)
157		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[N,3-dimetil-4-(3-propan-2-il-1,2,4-triazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,10	856 ([M+H] ⁺)
158		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[N-metil-4-(2-propan-2-ilimidazol-1-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-TFA05-3	1,05	859 ([M+H] ⁺)

159		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[4-(3-propan-2-il-1,2,4-triazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă	SMD-FA05-3	0,91	846 ([M+H] ⁺)
-----	---	---	------------	------	------------------------------

<Exemplul 160> Prepararea cristallului hidrat de sare monosodică a Compusului 1

S-a adăugat acetonitril (3,02 mL) la 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compusul 1, 1005,5 mg) obținută în Exemplul 1 până la dizolvarea compusului la temperatura camerei. La soluție s-au adăugat 5M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (0,495 mL) și cristale de înșămânțare de sare de sodiu hidrat a Compusului 1, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat de asemenea terț-butilmetil eter (3,02 mL), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, și apoi s-a adăugat terț-butilmetil eter (9,05 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore pentru a obține cristale hidrat de sare de sodiu ale compusului din titlu (1007,0 mg) ca cristale sub formă de pulbere (mostra 160a). De notat că, cristalele de înșămânțare au fost obținute prin următoarea metodă.

S-au adăugat DMSO (0,244 mL) și 2M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (0,032 mL) la Compusul 1 (26,9 mg). Această soluție (0,030 mL) a fost criodesicată la -20°C timp de 2 zile. S-a adăugat acetonitril (0,015 mL) la produsul criodesicat obținut, și amestecul a fost agitat prin agitare la temperatura camerei timp de 2 zile, și apoi s-a adăugat terț-butilmetil eter (0,015 mL), și amestecul a fost agitat prin agitare la temperatura camerei timp de 12 zile pentru a obține cristale hidrat de sare de sodiu a Compusului 1 ca cristale sub formă de pulbere (mostra 160b).

<Exemplul 161> Preparare de cristale ale Compusului din Exemplul 66

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-Dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compusul din Exemplul 66, 400,3 mg) a fost suspendată în etanol (8,00 mL), la care s-au adăugat cristalele de înșămânțare ale Compusului din Exemplul 66, și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 5 min. După ce suspensia a fost agitată la 50°C timp de 1 oră, ea a fost agitată la temperatura camerei timp de 17 ore pentru a obține cristale (381,1 mg) ale Compusului din Exemplul 66 ca cristale sub formă de pulbere (mostra 161a). De notat că cristalele de înșămânțare au fost obținute prin următoarea metodă.

Compusul din Exemplul 66 (31,8 mg) a fost suspendat în etanol (0,636 mL), și agitat la 80°C. După ce suspensia a fost agitată la 40°C timp de 1 oră, ea a fost agitată la temperatura camerei timp de 22 de ore pentru a obține cristale (24,2 mg) ale Compusului din Exemplul 66 ca cristale sub formă de pulbere (mostra 161b).

<Exemplul 162> Preparare de cristale hidrat de sare hemicalcică ale Compusului din

Exemplul 67

S-au adăugat etanol (5,60 mL) și 2M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (0,75 mL) la 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-onă (Compusul din Exemplul 67, 1120 mg) și compusul a fost dizolvat la temperatura camerei. La soluție s-au adăugat 1,26 M soluție apoasă de acetat de calciu (0,68 mL), cristale de înșămânțare de hidrat de sare calcică a Compusului din Exemplul 67 și apă (0,68 mL), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Suplimentar, s-a adăugat apă (1,2 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, și apoi s-a adăugat apă (2,3 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, pentru a obține cristale hidrat de sare calcică (973,0 mg) ale Compusului din Exemplul 67 ca cristale sub formă de pulbere (mostra 162a). De notat că cristalele de înșămânțare au fost obținute prin următoarea metodă.

Compusul din Exemplul 67 (69,0 mg) a fost dizolvat în DMSO (0,229 mL), și s-a adăugat 1,06M metoxietoxid de calciu (0,147 mL). Această soluție (0,015 mL) a fost criodesicată la -20°C timp de 2 zile. Amestecul de apă-acetonitril (3:1, 0,015 mL) a fost adăugat la produsul criodesicat obținut, și amestecul a

fost agitat prin agitare la temperatura camerei timp de 7 zile pentru a obține cristale hidrat de sare calcică ale Compusului din Exemplul 67 ca cristale sub formă de pulbere (mostra 162b).

<Exemplul 163> Difractometrie cu raze X pe pulbere

Cristalele hidrat de sare de sodiu (mostrele 160a și 160b) ale Compusului 1 obținut în Exemplul 160, cristalele (mostrele 161a și 161b) Compusului din Exemplul 66 obținut în Exemplul 161, cristalele hidrat ale sării de calciu (mostrele 162a și 162b) ale Compusului din Exemplul 67 obținut în Exemplul 162, au fost fiecare supuse la difractometrie cu raze X pe pulbere prin următoarea metodă de măsurare. Rezultatele sunt prezentate în Fig. 1 până la Fig. 6. Dispozitiv de măsurare: D8 Discover cu difractometru GADDS CS (Bruker AXS)

Anod: Cu
Tensiune: 40 kV
Curent: 40 mA
Interval de scanare: 5-25,3°
Lățime pas: 0,02°

<Exemplul 164> Termogravimetrie/Analiză termică diferențială

Cristalul hidrat al sării de sodiu a Compusului 1 (mostră 160a) și cristalul hidrat al sării de calciu a Compusului din Exemplul 67 (mostra 162a) au fost fiecare supuse la termogravimetrie/analiză termică diferențială prin următoarea metodă de măsurare. Rezultatele sunt prezentate în Fig. 7 și Fig. 8. De notat că mostra 160a a fost deshidratată cu aproximativ 110°C și nu a prezentat nici un punct clar de topire. De asemenea, mostra 162a a fost deshidratată cu aproximativ 240°C și nu a prezentat nici un punct clar de topire.

Dispozitiv de măsurare: EXSTAR TG/DTA6200R (Seiko Instruments Inc. (numele actual al companiei: Hitachi High-Tech Science Corporation))

Interval de măsurare: 30-350°C
Viteză de încălzire: 10°C/min.
Atmosferă: Azot

<Exemplul 165> Măsurarea Karl Fischer a apei

Rata conținutului de apă din cristalul hidrat al sării de sodiu a Compusului 1 (mostra 160a) și din cristalul hidrat al sării de calciu (mostra 162a) a Compusului din Exemplul 67 au fost măsurate utilizând umiditatea coulometrică Karl Fischer (coulometru Metrohm, 756 KF). Rezultatul a fost 7,4% pentru mostra 160a și 6,2% pentru mostra 162a.

Din rezultatele din Exemplul 164 și Exemplul 165, s-a confirmat că conținutul de apă din cristalul hidrat al sării de sodiu a Compusului 1 și din cristalul hidrat al sării de calciu a Compusului din Exemplul 67 au fost în principal apă cristalină.

<Exemplul de test 1> Măsurarea activării semnalului cAMP in vitro al unui compus din GLP1R uman

<Peptidă>

GLP-1 uman (7-37) a fost obținut de la PEPTIDE INSTITUTE, INC., și a fost dizolvat în soluție salină tamponată cu fosfat la 200 μM, apoi depozitat într-un congelator la -80°C.

<Cultură celulară>

În experiment, a fost utilizată o linie celulară (hGLP1R-HEK293) care exprimă stabil GLP1R uman. Celulele au fost cultivate într-un mediu Eagle modificat Dulbecco (DMEM) conținând 10% ser fetal bovin (Sigma-Aldrich), 100 unități/mL penicilină G și 100 μg/mL sulfat de streptomycină (Gibco), și 500 μg/mL Geneticin (Gibco), sub o atmosferă de umiditate conținând 5% CO₂, la 37°C. **<Test AMPc>**

hGLP1R-HEK293 a fost însămânțat în plăci cu 96 de godeuri la 2,0×10⁴ celule per godeu și cultivate peste noapte. Mediul pentru cultivarea celulelor a fost modificat la 50 μL de Mediu A (DMEM, 20 mM HEPES, 0,05% BSA, 0,5 mM 3-izobutil-1-metilxantină) următoarea zi, și celulele au fost incubate la 37°C timp de 30 min. Apoi, s-au adăugat 50 μL de Mediu B (DMEM, 20 mM HEPES, 0,05% BSA, 0,5 mM 3-izobutil-1-metilxantină) conținând GLP-1 sau compusul, și celulele au fost incubate la 37°C timp de 30 min. suplimentare. Apoi, s-au adăugat 100 μL de tampon de lizare de testare (Applied Biosciences), și celulele au fost incubate la 37°C timp de 30 min. Concentrația AMPc a fost cuantificată utilizând trusa AMPc HiRange (Cisbio Biotests).

<Calcularea EC₅₀>

Stabilind concentrația AMPc când GLP-1 uman (7-37) a fost pus în acțiune la o concentrație de 1 nM până la 100%, concentrația AMPc a fiecărui godeu a fost convertită la o viteză de reacție (%). Prin utilizarea unei analize de regresie logistică cu 4 parametri prin XLfit (ver 5.4.0.8), au fost create curbele de răspuns la doză ale fiecărui compus exemplificativ, și au fost calculate concentrațiile eficiente jumătate maxime (50%) (EC₅₀). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.

[Tabelul 3]

Tabelul 3. EC₅₀ a fiecărui compus exemplificativ

Nr. exemplu	EC50 (nM)	Nr. exemplu	EC50 (nM)	Nr. exemplu	EC50 (nM)
1	8.8	28	1.9	55	3.7
2	5.6	29	1.4	56	3.4
3	6.1	30	1.4	57	8.1
4	12	31	0.74	58	7.6
5	6.1	32	0.94	59	1.5
6	2.9	33	1.6	60	4.9
7	3.2	34	3.0	61	1.6
8	2.5	35	3.2	62	1.1
9	1.8	36	2.1	63	1.1
10	2.8	37	2.5	64	2.0
11	1.1	38	1.7	65	3.5
12	2.7	39	1.0	66	0.81
13	3.7	40	2.2	67	1.2
14	2.3	41	2.4	68	1.8
15	2.2	42	1.9	69	2.8
16	0.51	43	1.5	70	1.5

17	1.0	44	1.5	71	1.3
18	1.3	45	1.6	72	2.3
19	1.3	46	3.3	73	2.5
20	1.9	47	2.0	74	6.2
21	1.6	48	3.0	75	6.2
22	2.3	49	3.8	76	2.4
23	1.8	50	2.9	77	1.4
24	2.5	51	8.7	78	3.6
25	4.0	52	6.7	79	2.4
26	0.77	53	2.9	80	2.4
27	2.3	54	3.9		

<Exemplul de test 2>: promovarea secreției de insulină și efectele scăderii glucozei în sânge

O soluție a Compusului din Exemplul 67 (compoziție solvent: PEG400 (10% din vol): propilen glicol (10% din vol): 100 mM tampon glicină-NaOH, pH 9,0 (80% din vol)) a fost administrată intravenos la o maimuță cynomolgus mascul sub anestezie, timp de 40 min. în mod continuu, și a fost obținută o concentrație a medicamentului în starea de echilibru în plasmă de 0,94, 1,6 sau 4,8 nmol/L. În mod asemănător, o soluție de exenatidă (solvent: Tween 0,05%/PBS()), care este un medicament de control, a fost administrată în aceeași manieră, și a fost obținută o concentrație a medicamentului în starea de echilibru în plasmă de 9,2 sau 23,9 pmol/L. La grupul tratat cu vehicul de control, a fost administrat solventul Compusului exemplificativ 67. În continuare, o soluție de glucoză 50% (masa de administrare a glucozei la maimuță: 0,5 g/kg) a fost administrată intravenos și o mostră de sânge a fost colectată la fiecare 5 min sau 10 min pentru a măsura concentrațiile plasmatice de insulină și glucoză. Aria de sub curbă a fost calculată din cursul în timp al fiecărui parametru după administrarea medicamentului, pentru a evalua efectul de promovare al secreției de insulină și efectul scăderii glucozei în sânge.

În grupul căruia i s-a administrat Compusul exemplificativ 67, s-a observat o creștere a ariei de sub curba de insulină (Fig. 9) și o scădere a ariei de sub curba de glucoză plasmatică (Fig. 10) într-o manieră dependentă de doză, la o concentrație plasmatică în starea de echilibru de 0,94 până la 4,8 nmol/L. O creștere similară a ariei de sub curba de insulină (Fig. 9) și o scădere a ariei de sub curba de glucoză plasmatică (Fig. 10) au fost observate la grupul căruia i s-a administrat exenatidă (medicament de control) la o concentrație plasmatică în starea de echilibru de 9,2 până la 23,9 pmol/L prin administrare intravenoasă continuă.

De notat că 9,2 pmol/L (38,5 pg/mL) de exenatidă a fost aproape de limita inferioară a intervalului de concentrație terapeutică (50-350 pg/mL) al exenatidei la pacienții umani cu diabet (formular de interviu al medicamentului, stilou 300 pentru injecție hipodermică Byetta de 5 μg, stilou 300 pentru injecție hipodermică Byetta de 10 μg, septembrie 2016 (ver. revăzută 9)). Acest rezultat indică faptul că Compusul exemplificativ 67 prezintă un efect de promovare al secreției de insulină și un efect de scădere al glucozei din sânge, care sunt echivalente cu cele ale exenatidei, la o concentrație în plasmă de 1,6 nmol/L sau mai ridicată.

<Exemplul de test 3>: Efecte anorexigenice

Compusul exemplificativ 67 a fost administrat oral la maimuțele cynomolgus masculi, timp de 5 zile consecutive, și au fost evaluate efectele sale asupra consumului alimentelor timp de 90 de min., de la 3 ore după administrare, în fiecare zi. În mod asemănător, exenatida, care este un medicament de control, a fost administrată subcutanat timp de 5 zile consecutive, și au fost evaluate efectele sale asupra consumului alimentelor timp de 90 min., de la 30 min. după administrare. La grupul tratat cu vehicul de control, au fost administrate atât un solvent pentru administrarea orală a Compusului exemplificativ 67 (DMSO (10 vol%): cremofor EL (10 vol%): PEG 400 (15 vol%): 100 mM tampon de glicină-NaOH, pH 10 (65 vol%), 1 mL/kg) cât și un solvent pentru administrarea subcutanată a exenatidei (0,05 m/v% Tween/PBS(-), 0,1

mL/kg). În același timp, solventul pentru administrarea subcutanată a fost administrat suplimentar grupului căruia i sa administrat Compusul exemplificativ 67 (concentrația medicamentului administrat, 0,05 sau 0,1 mg/mL), și solventul pentru administrare orală a fost administrat suplimentar grupului căruia i s-a administrat exenatidă (concentrația medicamentului administrat, 3 sau 6 µg/mL).

Compusul exemplificativ 67 a suprimat consumul alimentelor într-o manieră dependentă de doză (Fig. 11A). Gradul de supresie a fost aproape echivalent cu exenatida medicamentului de control (Fig. 11B). Concentrația în plasmă a medicamentului (valoare medie $\pm$ eroarea standard) imediat după măsurarea consumului de alimente în fiecare grup, a fost $8,0 \pm 1,0$ nM (0,05 mg/kg grup) și $16,3 \pm 2,3$ nM (0,1 mg/kg grup) pentru grupul căruia i s-a administrat Compusul exemplificativ 67 și $91 \pm 8,5$ pM (0,3 µg/kg grup) și $199 \pm 13,1$ pM (0,6 µg/kg grup) pentru grupul căruia i s-a administrat exenatidă.

<Exemplul de test 4> Farmacocineticele compuşilor

După administrarea orală (administrare prin gavaj utilizând un cateter gastric) a unei suspensii de cristal hidrat de sare de calciu (mostra 162) (dozaj de: 0,05, 0,15, 0,45 și 1,35 mg/kg) preparată din Compusul exemplificativ 67 obținut în Exemplul 162, la o maimuță cynomolgus mascul (n=2 pentru fiecare dozaj), sângele a fost colectat secvențial din venă pentru a obține plasmă. Concentrațiile plasmatice ale medicamentului au fost determinate prin cromatografie de lichide în tandem cu spectrometria de masă. Limita inferioară de cuantificare a fost 0,3 ng/mL. Profilul în timp al concentrațiilor plasmatice pentru medicament, sunt prezentate în Fig. 12 și timpul pentru a obține concentrația plasmatică maximă a medicamentului (T_{max}), concentrația plasmatică maximă a medicamentului (C_{max}) și aria de sub curba concentrație plasmatică - timp a medicamentului până la 24 de ore după administrare (AUC_{0-24h}) sunt prezentate în Tabelul 4.

În toate dozajele, concentrațiile plasmatice ale medicamentului au atins C_{max} la 2 ore după administrarea orală, și apoi au scăzut într-un tipar similar al profilului în timp. Creșterea expunerii plasmatice a medicamentului la dozaje de 0,05, 0,15, 0,45 și 1,35 mg/kg (raport de dozare: 1:3:9:27) a fost aproape proporțională cu creșterea dozajului (raport C_{max} : 1,0:4,3:6,7:31, raport $AUC_{0-24ore}$: 1,0:5,7:8,8:44). S-a arătat că substanța prezentă a fost absorbită proporțional cu doza în tractul intestinal și eliminată.

[Tabelul 4]

Tabelul 4. T_{max} , C_{max} , și $AUC_{0-24ore}$ după administrarea orală a prezentei substanțe la maimuța cynomolgus mascul

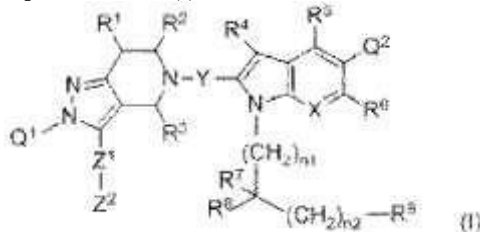
Doză		T_{max}	C_{max}		$AUC_{0-24ore}$	
(mg/kg)	(Raport)	(h)	(ng/mL)	(Raport)	(ng·h/mL)	(Raport)
0,05	1,0	2,0	4,78	1,0	23,7	1,0
0,15	3,0	2,0	20,7	4,3	135	5,7
0,45	9,0	2,0	32,0	6,7	208	8,8
1,35	27	2,0	148	31	1040	44

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2016/038045
- WO-A1-2016/038045
- JP-A- 2006 510 582
- JP-A- 2010 510 987
- JP-A- 2012 522 060
- JP-A- 2016 508 506
- US-A1- 2015 087 640

(57) Revendicări:

1. Un compus reprezentat prin Formula (I):



în care, X este -N= sau -CR^a=; R^a este selectat dintre un atom de hidrogen, un atom de halogen, și alchil C₁₋₆;

Y este selectat dintre -C(=O)-, -CHR-, și -S(=O)₂-; R este un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆;

Q¹ este aril C₆₋₁₀ sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5 până la 10 membri sunt substituiți opțional cu unu până la cinci substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alchil C₁₋₆ (în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen), și alcoxi C₁₋₆;

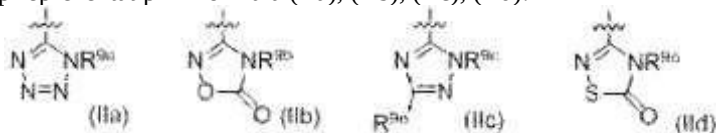
Q² este heterociclicul cu 3 până la 12 membri sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care heterociclicul cu 3 până la 12 membri și heteroarilul cu 5 până la 10 membri sunt substituiți opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alchil C₁₋₆ (în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen), alcoxi C₁₋₆, și -NR^{Qa}R^{Qb}, și două grupări alchil C₁₋₆ împreună cu un atom de carbon la care ele sunt atașate pot forma un inel carbociclic C₃₋₈; și R^{Qa} și R^{Qb} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆, și (alchil C₁₋₆)carbonil;

R¹, R² și R³ sunt fiecare selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen și alchil C₁₋₆ (în care, alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, alcoxi C₁₋₆, și hidroxi);

R⁴, R⁵ și R⁶ sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, un atom de halogen, și alchil C₁₋₆;

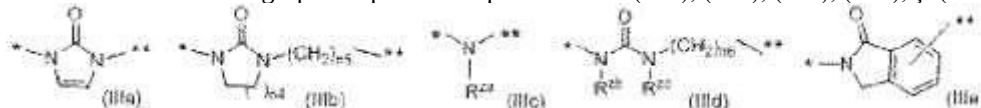
R⁷ și R⁸ împreună cu un atom de carbon la care ei sunt atașați formează un inel cicloalcan C₃₋₈, în care cicloalchilul C₃₋₈ astfel format este substituit opțional cu unul sau mai mulți alchil C₁₋₆, în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți hidroxi;

n₁ este un număr întreg de la 0 până la 3; n₂ este un număr întreg de la 0 până la 5; R⁹ este selectat dintre un grup reprezentat prin Formula (IIa), (IIb), (IIc), (IIId):



-CO₂R^{9f}, și -C(=O)-NR^{9g}R^{9h}; și R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, și R^{9g} sunt fiecare selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆ (în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen și alcoxi C₁₋₆), și (alchil C₁₋₆)carbonil; R^{9e} este un atom de hidrogen, sau alchil C₁₋₆ care este substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen; R^{9f} este un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆; R^{9h} este un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆, (alchil C₁₋₆)carbonil, ciano, sau -S(=O)_{n3}-R⁹ⁱ; n₃ este un număr întreg de la 0 până la 2; și R⁹ⁱ este alchil C₁₋₆;

Z¹ este selectat dintre o grupare reprezentată prin Formula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), și (IIIe):



în care R^{2a} este selectat dintre un atom de hidrogen, alchil C₁₋₆, și (alchil C₁₋₆)carbonil; R^{2b} și R^{2c} sunt în mod independent un atom de hidrogen sau alchil C₁₋₆; n₄ este un număr întreg de la 1 până la 3; n₅ și n₆ sunt în mod independent un număr întreg de la 0 până la 10 (*reprezintă o poziție de legare cu o structură de pirazolopiridină, și **reprezintă o poziție de legare cu Z²);

Z² este selectat dintre

i) cicloalchil C₃₋₁₅ care este substituit opțional cu unul sau mai mulți -NR^{zd}R^{ze},

ii) aril C_{6-10} care este substituit opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent din Grupul C, și iii) heteroaril cu 5 până la 10 membri care este substituit opțional cu unu până la trei substituenți selectați în mod independent din Grupul D:

Grup C:

- a) un atom de halogen,
- b) $-NR^{zd2}R^{ze2}$; în care R^{zd2} și R^{ze2} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen, alchil C_{1-6} și (alchil C_{1-6})carbonil, în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu unul sau mai mulți alcoxi C_{1-6} ,
- c) $-S(=O)_{n7}-R^{zh1}$; în care $n7$ este un număr întreg de la 0 până la 2, R^{zh1} este alchil C_{1-6} ,
- d) alchil C_{1-6} ;
- e) alcoxi C_{1-6} ; în care alcoxi C_{1-6} este substituit opțional cu unul sau mai mulți hidroxi,
- f) heteroaril cu 5 până la 10 membri; în care heteroarilul cu 5 până la 10 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre $-NR^{zk1}R^{zl1}$, în care R^{zk1} și R^{zl1} sunt selectați în mod independent dintre un atom de hidrogen și alchil C_{1-6} .

Grup D:

- a) oxo,
 - b) un atom de halogen,
 - c) alchil C_{1-6} ; în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen, hidroxi, alcoxi C_{1-6} , și heterocicil cu 3 până la 12 membri, în care heterocicilul cu 3 până la 12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți alchil C_{1-6} , și
 - d) heterocicil cu 3 până la 12 membri;
- o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului.

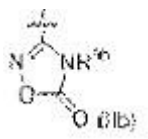
2. Compusul în conformitate cu revendicarea 1, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care Q^1 este fenil sau piridil, și fenilul sau piridilul este substituit cu unu până la patru substituenți selectați în mod independent dintre un atom de halogen și alchil C_{1-6} .

3. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 sau 2, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care Y este $-C(=O)-$.

4. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 3, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care R^1 este un atom de hidrogen.

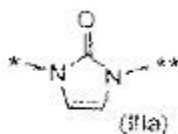
5. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 4, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care $n1$ și $n2$ sunt ambele 0.

6. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 5, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care R^9 este reprezentat prin Formula (IIb):



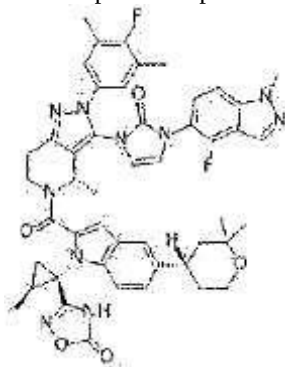
7. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 6, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care X este $-N=$, $-CH=$, sau $-CF=$.

8. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 7, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, în care Z^1 este reprezentat prin Formula (IIIa):



în care *reprezintă o poziție de legare cu o structură de pirazolopiridină, și **reprezintă o poziție de legare cu Z^2 .

9. Compusul în conformitate cu revendicarea 1, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului reprezentat prin Formula:



10. Sarea hemicalcică hidrat a compusului în conformitate cu revendicarea 9.

11. O compoziție farmaceutică cuprinzând compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 10, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, ca un ingredient activ.

12. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 10, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, pentru utilizare în terapie.

13. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 10, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, pentru utilizare în prevenirea sau tratamentul diabetului zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2), hiperglicemiei, toleranței scăzute la glucoză, diabetului zaharat dependent de insulină (diabet de tip 1), complicației diabetice, obezității, hipertensiunii, hiperlipidemie, arteriosclerozei, bolii coronariene, infarctului cerebral, steatohepatitei nealcoolice, bolii Parkinson, sau demenței.

14. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 10, o sare a acestuia, sau un solvat al oricăruia dintre compus sau o sare a compusului, pentru utilizare în prevenirea sau tratamentul diabetului zaharat non insulino dependent (diabet de tip 2) sau obezității.

Fig. 1

Mostra 160a

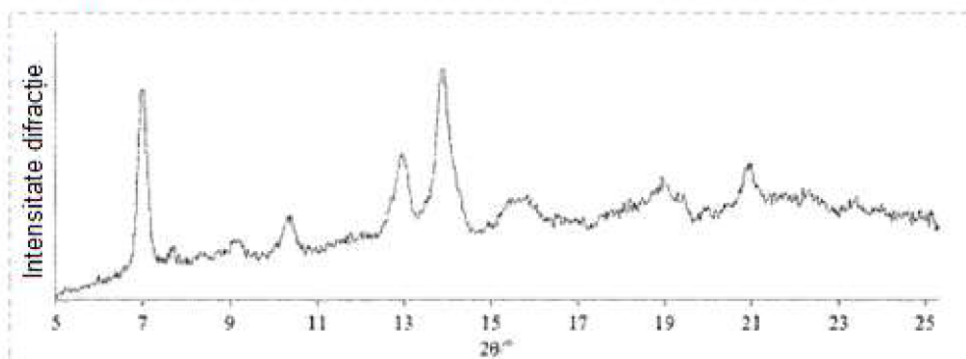


Fig. 2

Mostra 160b

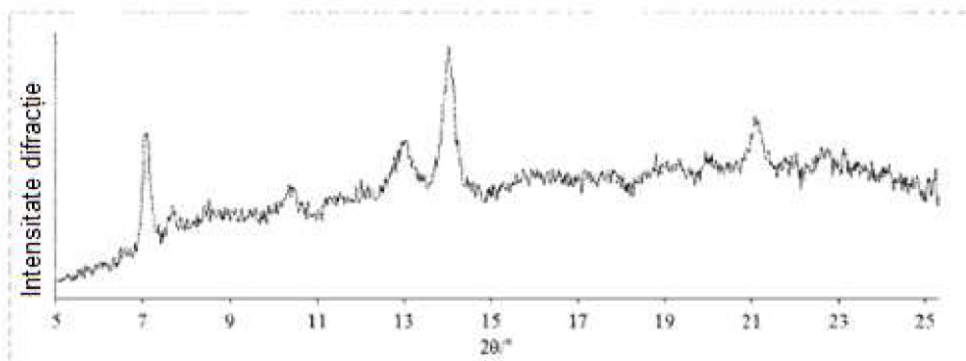


Fig. 3

Mostra 161a

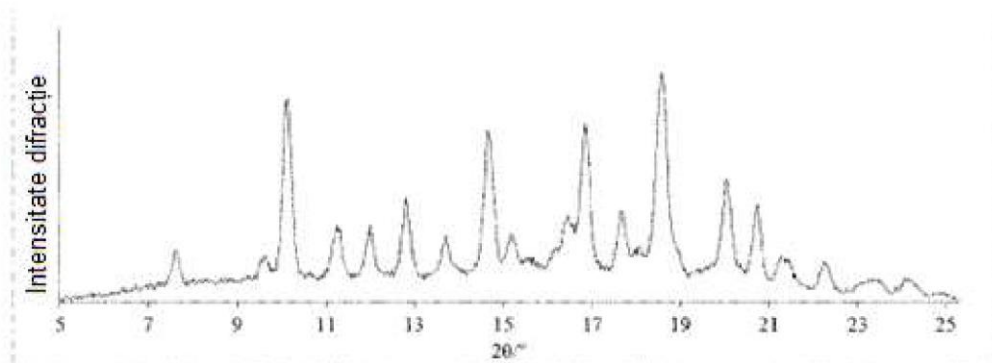


Fig. 4

Mostra 161b

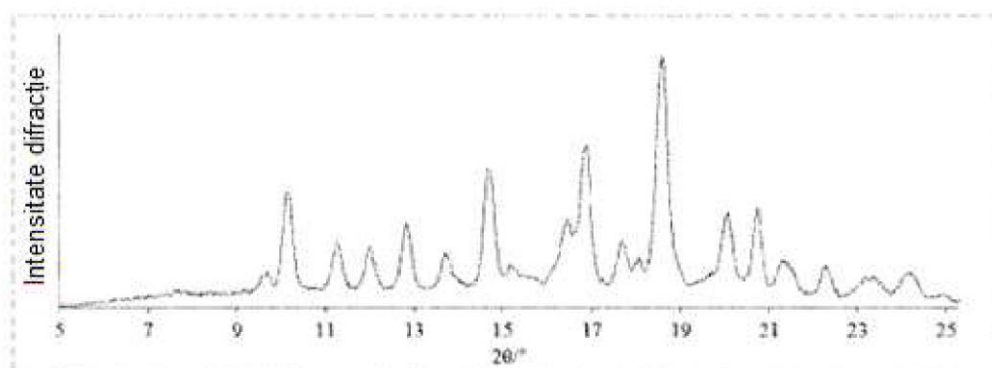


Fig. 5

Mostra 162a

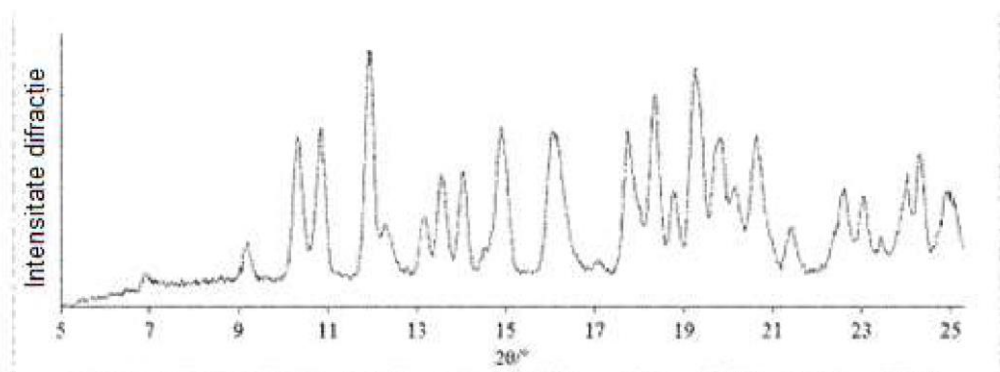


Fig. 6

Mostra 162b

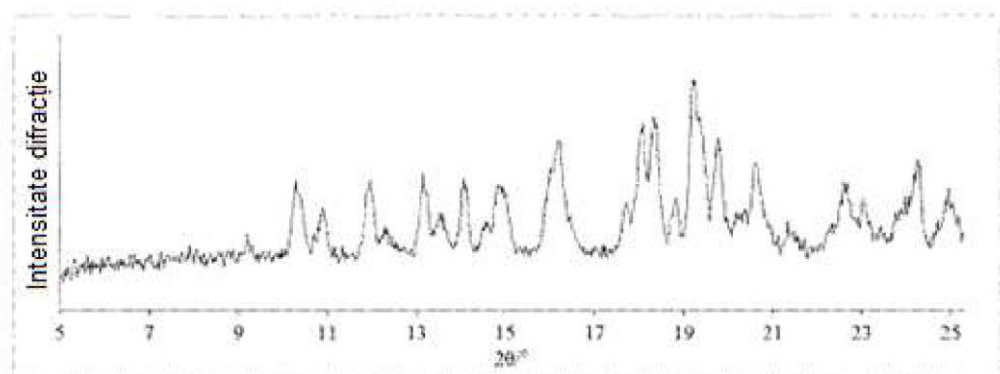


Fig. 7

Mostra 160a

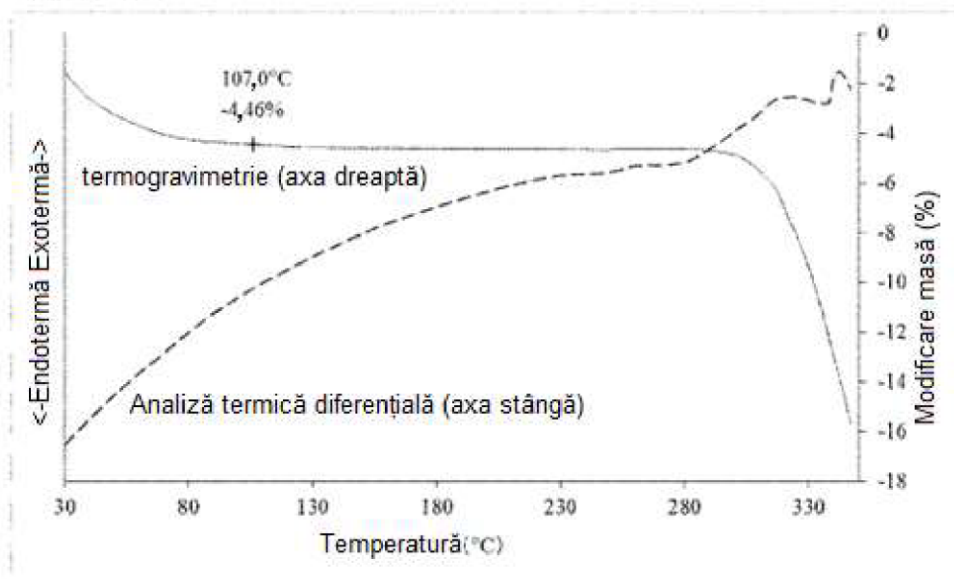


Fig. 8

Mostra 160b

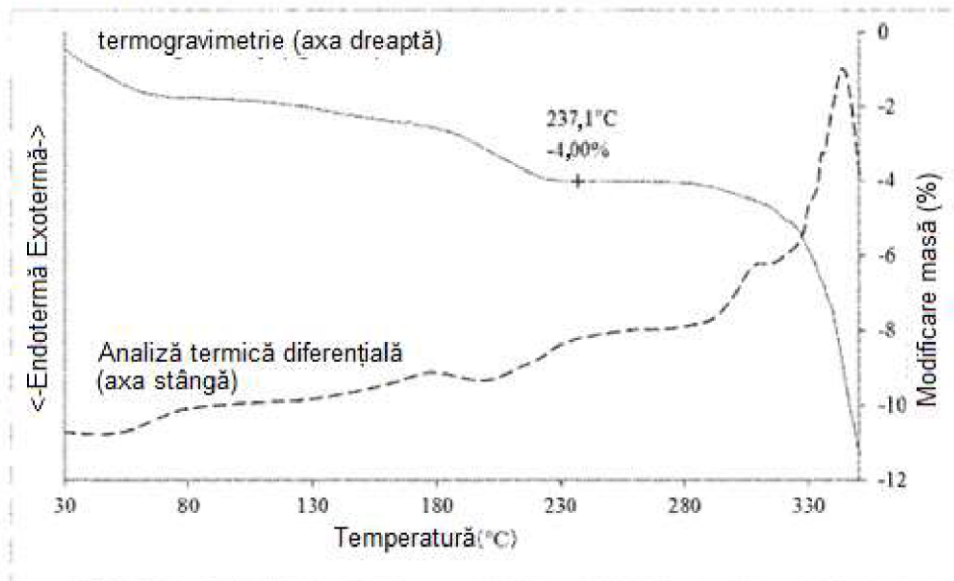


Fig. 9

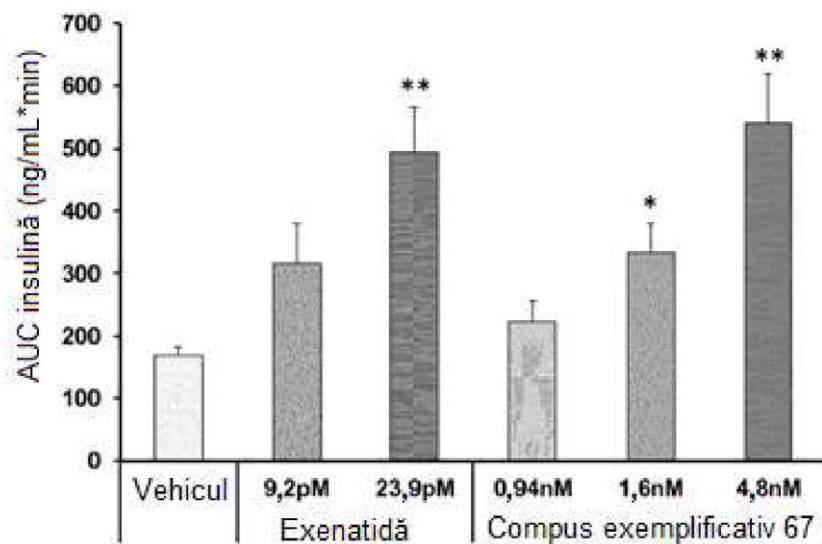
Valoare medie $\pm$ eroare standard

Fig. 10

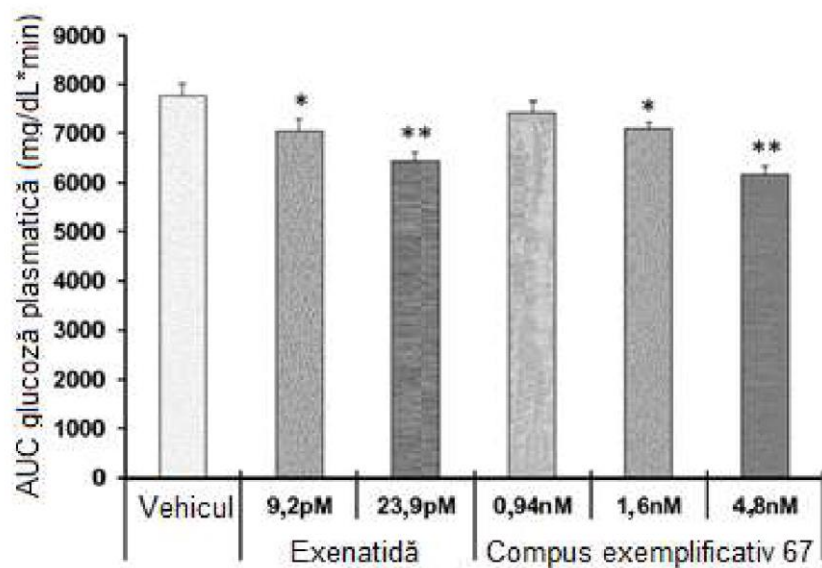
Valoare medie $\pm$ eroare standard

Fig. 11

Valoare medie $\pm$ deviație standard

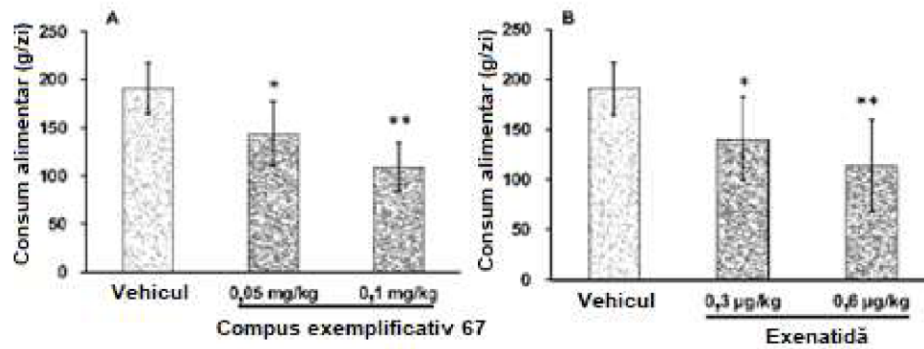


Fig. 12

