(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0027757**

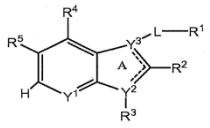
(51)[7] **C07D 471/04**; A61K 31/437; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2015-03758 (22) 14/03/2014
(86) PCT/US2014/029701 14/03/2014 (87) WO 2014/145051 18/09/2014
(30) 61/798,856 15/03/2013 US; 61/872,347 30/08/2013 US
(45) 25/03/2021 396 (43) 25/02/2016 335A
(73) Plexxikon Inc. (US)
91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, California 94710, United States of America
(72) ZHANG, Jiazhong (US); BUELL, John (US); CHAN, Katrina (US); IBRAHIM, Prabha, N. (US); LIN, Jack (US); PHAM, Phuongly (US); SHI, Songyuan (US); SPEVAK, Wayne (US); WU, Guoxian (CN); WU, Jeffrey (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có công thức (I), phương pháp điều chế chúng và dược phẩm chứa hợp chất này.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

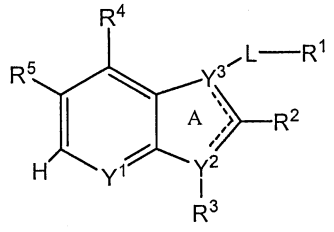
Sáng chế đề cập đến protein bromodomain và các hợp chất điều biến bromodomain và dược phẩm chứa hợp chất này. Sáng chế còn mô tả phương án cụ thể bao gồm các chỉ định bệnh có thể được điều trị bằng cách điều biến bromodomain nhờ hợp chất theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tài liệu của Hay et al. Med. Chem. Comm., 2013, 4, trang 140-144 bộc lộ cấu trúc và quy trình tổng hợp hợp chất 5- và 6-isoxazolylbenzimidazol dưới dạng chất ức chế chọn lọc của các BET bromodomain.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất protein bromodomain và hợp chất điều biến bromodomain. Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng, solvat, tautome, chất đồng phân, hoặc chất tương tự được đơteri hóa của nó, trong đó:

(i) Y^2 là N và Y^3 là C; hoặc

(ii) Y^2 là C và Y^3 là N;

Y^1 là CH hoặc N;

L là liên kết, C_{1-6}alkylen tùy ý được thế, C_{1-6}alkylen được đơteri hóa tùy ý được thế, $-C(R^6R^7)-$, $-C(O)NR^9-$, $-CH_2N(R^9)-$, $-SO_2N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)-$, $-N(R^9)SO_2-$, $-N(R^9)CH_2-$, $-OC_{1-4}$alkylen-, $-C_{1-4}$alkylen-O-, $-NR^9C(O)-$, $-N(R^9)SO_2-$, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2-$, -O-, -S-, $-P(O)(R^a)-$, C_{2-6}alkenylen tùy ý được thế, $-CH=C(R^b)-$ tùy ý được thế hoặc $-Si(R^c)(R^c)$ tùy ý được thế; hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S hoặc oxo; R^a là C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế

hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R^b là H hoặc C_{1-6}alkyl; hoặc R^b và R^1 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa; mỗi R^c độc lập là C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy; R^9 là H, C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-4}haloalkyl;

mỗi R^1, R^2, R^4, R^6 và R^7 độc lập là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkenyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkynyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế, xycloalkylalkyl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, heteroarylalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế, $-Si(R^c)(R^c)$ tùy ý được thế hoặc R^{13} được chọn từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-CH=C(R^g)(R^g)$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(S)R^g$, $-P(=O)HR^g$, $-P(=O)R^gR^g$, $-PH(=O)OR^g$, $-P(=O)(OR^g)_2$, $-OP(=O)(OR^g)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(S)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(S)OR^g$, $-S(O)R^g$, $-S(O)_2R^g$, $-C(O)NHR^g$, $-C(S)NHR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(S)NR^gR^g$, $-S(O)_2NHR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-C(NH)NHR^g$, $-C(NH)NR^gR^g$, $-NHC(O)R^g$, $-NHC(S)R^g$, $-NR^gC(O)R^g$, $-NR^gC(S)R^g$, $-NHS(O)_2R^g$, $-NR^gS(O)_2R^g$, $-NHC(O)NHR^g$, $-NHC(S)NHR^g$, $-NR^gC(O)NH_2$, $-NR^gC(S)NH_2$, $-NR^gC(O)NHR^g$, $-NR^gC(S)NHR^g$, $-NHC(O)NR^gR^g$, $-NHC(S)NR^gR^g$, $-NR^gC(O)NR^gR^g$, $-NR^gC(S)NR^gR^g$, $-NHS(O)_2NHR^g$, $-NR^gS(O)_2NH_2$, $-NR^gS(O)_2NHR^g$, $-NHS(O)_2NR^gR^g$, $-NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $-NHR^g$ hoặc $-NR^gR^g$, trong đó mỗi R^g độc lập là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkenyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkynyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế, xycloalkylalkyl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, heteroarylalkyl tùy ý được thế hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế; hoặc hai nhóm R^g khi gắn vào cùng một nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng với nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa; trong đó phần béo hoặc thơm của R^g tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^h được chọn độc lập từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CH=C(R^i)(R^i)$, -C(O)OH, -

C(S)OH, -C(O)NH_2, -C(S)NH_2, -B(OH)$_2$, -Si(R^i)$_3$, -S(O)$_2NH_2$, -NHC(O)NH_2, -NHC(S)NH_2, -NHS(O)$_2NH_2$, -C(NH)NH_2, -OR^i, -SR^i, -OC(O)R^i, -OC(S)R^i, -P(=O)HR^i, -P(=O)R^iR^i, -PH(=O)OR^i, -P(=O)(OR^i)$_2$, -OP(=O)(OR^i)$_2$, -C(O)H, -O(CO)OR^i, -C(O)R^i, -C(S)R^i, -C(O)OR^i, -C(S)OR^i, -S(O)R^i, -S(O)$_2R^i$, -C(O)NHR^i, -C(S)NHR^i, -C(O)NR^iR^i, -C(S)NR^iR^i, -S(O)$_2$NHR^i, -S(O)$_2$NR^iR^i, -C(NH)NHR^i, -C(NH)NR^iR^i, -NHC(O)R^i, -NHC(S)R^i, -NR^iC(O)R^i, -NR^iC(S)R^i, -NHS(O)$_2R^i$, -NR^iS(O)$_2R^i$, -NHC(O)NHR^i, -NHC(S)NHR^i, -NR^iC(O)NH_2, -NR^iC(S)NH_2, -NR^iC(O)NHR^i, -NR^iC(S)NHR^i, -NHC(O)NR^iR^i, -NHC(S)NR^iR^i, -NR^iC(O)NR^iR^i, -NR^iC(S)NR^iR^i, -NHS(O)$_2$NHR^i, -NR^iS(O)$_2NH_2$, -NR^iS(O)$_2$NHR^i, -NHS(O)$_2$NR^iR^i, -NR^iS(O)$_2$NR^iR^i, R^i, -NHR^i hoặc -NR^iR^i, trong đó mỗi R^i độc lập là C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-2}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, trong đó mỗi R^i tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm R^p được chọn độc lập từ halogen, CN, -OH, -NH_2, -N(R^q)(R^q), -NO_2, -C(O)OH, - C(O)NH_2, -S(O)$_2NH_2$, -NHC(O)NH_2, -C(NH)NH_2, -P(=O)HR^q, -P(=O)R^qR^q, -PH(=O)OR^q, -P(=O)(OR^q)$_2$, -OP(=O)(OR^q)$_2$, -OC(O)R^q, -OC(S)R^q, -C(O)R^q, -C(S)R^q, -C(O)OR^q, -S(O)$_2R^q$, -C(O)NHR^q, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} haloalkoxy, trong đó R^q là C_{1-6}alkyl;

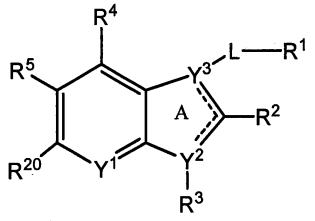
R^3 là H, halogen, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{1-6}alkyl được đoteri hóa tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroaryl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkenyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế hoặc R^j được chọn từ halogen, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH_2, -C(S)NH_2, -S(O)$_2NH_2$, -NHC(O)NH_2, -NHC(S)NH_2, -NHS(O)$_2NH_2$, -C(NH)NH_2, -CH=C(R^k)(R^k), -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -P(=O)HR^k, -P(=O)R^kR^k, -PH(=O)OR^k, -P(=O)(OR^k)$_2$, -OP(=O)(OR^k)$_2$, -C(O)H, -O(CO)OR^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)$_2R^k$, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)$_2$NHR^k, -S(O)$_2$NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)$_2R^k$, -NR^kS(O)$_2R^k$, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH_2, -NR^kC(S)NH_2, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -NHC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)$_2$NHR^k, -NR^kS(O)$_2NH_2$, -NR^kS(O)$_2$NHR^k, -NHS(O)$_2$NR^kR^k,

$-NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-NHR^k$ hoặc $-NR^kR^k$; hoặc hai nhóm R^k khi gắn vào cùng một nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng với nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa; trong đó mỗi R^k độc lập là H, C_{1-6}alkyl hoặc aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, trong đó R^k tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^h;

R^5 là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế; và

======là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, tùy ý, vòng A là thơm, với điều kiện là hợp chất này không phải là 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol; hoặc R^3 và –L-R^1 không đồng thời là hydro.

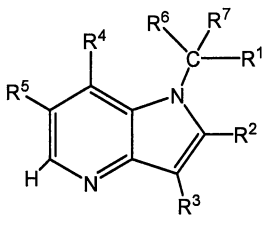
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I'):



(I')

hoặc muối dược dụng, solvat, tautome, chất đồng phân, hoặc chất tương tự được đoteri hóa của nó, trong đó: R^{20} là halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, -OH hoặc CN. Các biến số R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, Y^1, Y^2, Y^3 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ của công thức (I).

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Va:



(Va)

hoặc muối dược dụng, solvat, tautome, chất đồng phân lập thể hoặc chất tương tự được đoteri hóa của nó,

trong đó:

R^1 là H, halogen, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, C_{3-8}-xycloalkyl, C_{3-6}-xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, C_{2-6}alkenyl hoặc C_{2-6}alkynyl, mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^j, trong đó:

hai phần tử thế R^j khi được gắn vào các nguyên tử liền kề của aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl tùy ý cùng nhau tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^h; hoặc

hai nhóm R^j khi được gắn vào cùng nguyên tử cacbon hoặc nitơ tùy ý cùng nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa;

R^2 là H;

R^3 là halogen, -CN, $-CD_3$, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, C_{2-6} alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl hoặc R^j, trong đó:

mỗi R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^h hoặc từ 1 đến 3 nhóm R^m được chọn độc lập từ CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-B(OH)_2$, $-Si(R^n)_3$, $-CH=C(R^n)(R^n)$, $-OR^n$, $-SR^n$, $-OC(O)R^n$, $-OC(S)R^n$, $-P(=O)HR^n$, $-P(=O)R^nR^n$, $-PH(=O)OR^n$, $-P(=O)(OR^n)_2$, $-OP(=O)(OR^n)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^n$, $-C(O)R^n$, $-C(S)R^n$, $-C(O)OR^n$, $-C(S)OR^n$, $-S(O)R^n$, $-S(O)_2R^n$, $-C(O)NHR^n$, $-C(S)NHR^n$, $-C(O)NR^nR^n$, $-C(S)NR^nR^n$, $-S(O)_2NHR^n$, $-S(O)_2NR^nR^n$, $-C(NH)NHR^n$, $-C(NH)NR^nR^n$, $-NHC(O)R^n$, $-NHC(S)R^n$, $-NR^nC(O)R^n$, $-NR^nC(S)R^n$, $-NHS(O)_2R^n$, $-NR^nS(O)_2R^n$, $-NHC(O)NHR^n$, $-NHC(S)NHR^n$, $-NR^nC(O)NH_2$, $-NR^nC(S)NH_2$, $-NR^nC(O)NHR^n$, $-NR^nC(S)NHR^n$, $-NHC(O)NR^nR^n$, $-NHC(S)NR^nR^n$, $-NR^nC(O)NR^nR^n$, $-NR^nC(S)NR^nR^n$, $-NHS(O)_2NHR^n$, $-NR^nS(O)_2NH_2$, $-NR^nS(O)_2NHR^n$, $-NHS(O)_2NR^nR^n$, $-NR^nS(O)_2NR^nR^n$, $-NHR^n$, R^n hoặc $-NR^nR^n$, trong đó

mỗi R^n được chọn độc lập từ H, C_{1-6}alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl; hoặc

hai nhóm R^n khi được gắn vào cùng nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, trong đó:

phần béo hoặc thơm của R^n tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 R^h;

R^4 là H;

R^5 là 4-isoxazolyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11} được chọn độc lập từ D, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy hoặc CN; hoặc tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 thành phần R^{12} được chọn độc lập từ D, halogen, CH_3, CD_3, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$ hoặc CN;

R^6 là H;

R^7 là H, D, halogen, -OH, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, aryl, aryl-C_{1-4} alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}haloalkoxy, R^j, $-OR^d$, $-NR^dR^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-C(O)R^d$, $-NHC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^d$, $-SO_2R^d$, $-NHSO_2R^d$ hoặc $-SO_2NR^dR^d$; trong đó mỗi R^d được chọn độc lập từ H, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, hoặc aryl;

trong đó R^7 tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 thành phần R^h được chọn độc lập;

R^j được chọn từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-CH=C(R^k)(R^k)$, $-OR^k$, $-SR^k$, $-OC(O)R^k$, $-OC(S)R^k$, $-P(=O)HR^k$, $-P(=O)R^kR^k$, $-PH(=O)OR^k$, $-P(=O)(OR^k)_2$, $-OP(=O)(OR^k)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^k$, $-C(O)R^k$, $-C(S)R^k$, $-C(O)OR^k$, $-C(S)OR^k$, $-S(O)R^k$, $-S(O)_2R^k$, $-C(O)NHR^k$, $-C(S)NHR^k$, $-C(O)NR^kR^k$, $-C(S)NR^kR^k$, $-S(O)_2NHR^k$, $-S(O)_2NR^kR^k$, $-C(NH)NHR^k$, $-C(NH)NR^kR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHC(S)R^k$, $-NR^kC(O)R^k$, $-NR^kC(S)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$, $-NR^kS(O)_2R^k$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHC(S)NHR^k$, $-NR^kC(O)NH_2$, $-NR^kC(S)NH_2$, $-NR^kC(O)NHR^k$, $-NR^kC(S)NHR^k$, $-NHC(O)NR^kR^k$, $-NHC(S)NR^kR^k$, $-NR^kC(O)NR^kR^k$,

$-NR^kC(S)NR^kR^k$, $-NHS(O)_2NHR^k$, $-NR^kS(O)_2NH_2$, $-NR^kS(O)_2NHR^k$, $-NHS(O)_2NR^kR^k$, $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-NHR^k$ hoặc $-NR^kR^k$;

trong đó mỗi R^k độc lập là H, C_{1-6}alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, hoặc hai nhóm R^k khi được gắn vào cùng nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa;

trong đó R^k tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^h;

R^h được chọn từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CH=C(R^i)(R^i)$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^i$, $-SR^i$, $-OC(O)R^i$, $-OC(S)R^i$, $-P(=O)HR^i$, $-P(=O)R^iR^i$, $-PH(=O)OR^i$, $-P(=O)(OR^i)_2$, $-OP(=O)(OR^i)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^i$, $-C(O)R^i$, $-C(S)R^i$, $-C(O)OR^i$, $-C(S)OR^i$, $-S(O)R^i$, $-S(O)_2R^i$, $-C(O)NHR^i$, $-C(S)NHR^i$, $-C(O)NR^iR^i$, $-C(S)NR^iR^i$, $-S(O)_2NHR^i$, $-S(O)_2NR^iR^i$, $-C(NH)NHR^i$, $-C(NH)NR^iR^i$, $-NHC(O)R^i$, $-NHC(S)R^i$, $-NR^iC(O)R^i$, $-NR^iC(S)R^i$, $-NHS(O)_2R^i$, $-NR^iS(O)_2R^i$, $-NHC(O)NHR^i$, $-NHC(S)NHR^i$, $-NR^iC(O)NH_2$, $-NR^iC(S)NH_2$, $-NR^iC(O)NHR^i$, $-NR^iC(S)NHR^i$, $-NHC(O)NR^iR^i$, $-NHC(S)NR^iR^i$, $-NR^iC(O)NR^iR^i$, $-NR^iC(S)NR^iR^i$, $-NHS(O)_2NHR^i$, $-NR^iS(O)_2NH_2$, $-NR^iS(O)_2NHR^i$, $-NHS(O)_2NR^iR^i$, $-NR^iS(O)_2NR^iR^i$, R^i, $-NHR^i$ hoặc $-NR^iR^i$, trong đó mỗi R^i độc lập là C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-2}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl,

trong đó mỗi R^i tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm R^p được chọn độc lập từ halogen, CN, -OH, $-NH_2$, $-N(R^q)(R^q)$, $-NO_2$, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-P(=O)HR^q$, $-P(=O)R^qR^q$, $-PH(=O)OR^q$, $-P(=O)(OR^q)_2$, $-OP(=O)(OR^q)_2$, $-OC(O)R^q$, $-OC(S)R^q$, $-C(O)R^q$, $-C(S)R^q$, $-C(O)OR^q$, $-S(O)_2R^q$, $-C(O)NHR^q$, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} haloalkoxy, và

trong đó R^q là C_{1-6}alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm. Chế phẩm này chứa hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb) bất kỳ hoặc công thức và công thức con bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất được nêu trong điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ và được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, solvat, tautome hoặc chất đồng phân

của chúng, và chất mang hoặc tá dược dược dụng. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất được nêu trong yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, chất mang hoặc tá dược dược dụng, và một chất trị liệu khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các định nghĩa dưới đây được áp dụng, trừ khi có quy định rõ ràng khác:

Lưu ý rằng như được sử dụng trong bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ, dạng số ít "một" cũng bao gồm dạng số nhiều trừ khi văn cảnh có chỉ định rõ ràng khác.

"Halogen" hoặc "halo" có nghĩa là tất cả các halogen, tức là, clo (Cl), flo (F), brom (Br), hoặc iot (I).

"Hydroxyl" hoặc "hydroxy" có nghĩa là nhóm -OH.

"Thiol" có nghĩa là nhóm -SH.

"Nguyên tử khác loại" nghĩa là bao gồm oxy (O), nitơ (N), và lưu huỳnh (S). Thuật ngữ "oxo" chỉ oxy được liên kết qua liên kết đôi với một nguyên tử khác, nghĩa là cacbon.

Thuật ngữ "alkyl" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạnh nhánh, có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ định (nghĩa là, C_{1-6} có nghĩa là có từ 1 đến 6 cacbon). Nhóm alkyl đại diện bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl đại diện khác bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, sec-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, và các nhóm tương tự. Với mỗi trong số các định nghĩa trong bản mô tả này (ví dụ, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, alkylen, haloalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroarylalkyl), khi tiền tố không có mặt để chỉ số lượng nguyên tử cacbon trong phần alkyl thì gốc alkyl hoặc một phần của nó sẽ có 12 hoặc ít hơn 12 nguyên tử cacbon trong mạch chính, hoặc 8 hoặc ít hơn 8 nguyên tử cacbon trong mạch chính, hoặc 6 hoặc ít hơn 6 nguyên tử cacbon trong mạch chính. Ví dụ, C_{1-6} alkyl chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch

nhánh có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, C_{1-2} alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkyl, C_{2-4} alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-8} alkyl, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkyl và C_{3-6} alkyl. "Alkyl được thế flo" chỉ nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, như perfloalkyl, trong đó tốt hơn là alkyl bậc thấp được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử flo, cũng có thể là 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo. Mặc dù hiểu rằng các phần thế được gắn ở nguyên tử khả dụng bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, khi alkyl tùy ý được thế là nhóm R của gốc như –OR (ví dụ, alkoxy), -SR (ví dụ, thioalkyl), -NHR (ví dụ, alkylamino), -C(O)NHR, và các nhóm tương tự thì việc thế nhóm R alkyl sẽ diễn ra theo cách sao cho việc thế cacbon của nhóm alkyl liên kết với bất kỳ trong số O, S, hoặc N của gốc đó (ngoại trừ trường hợp trong đó N là nguyên tử vòng heteroaryl) không bao gồm các phần tử thế dẫn đến việc bất kỳ trong số O, S, hoặc N của phần tử thế (ngoại trừ trường hợp trong đó N là nguyên tử vòng heteroaryl) liên kết với cacbon của alkyl liên kết với bất kỳ trong số O, S, hoặc N của gốc đó. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "C_{1-6}alkyl được đơteri hóa" có nghĩa bao gồm nhóm C_{1-6}alkyl được đơteri hóa một phần hoặc hoàn toàn. Các ví dụ không giới hạn bao gồm $–CD_3$, CD_3CH_2-, CD_3CD_2-, $-CD(CD_3)_2$, $-CD(CH_3)_2$, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylen" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác chỉ nhóm hydrocacbon hóa trị hai, no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh thu được từ alkan có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ định trong tiền tố. Ví dụ, C_{1-6} nghĩa là có từ 1 đến 6 cacbon; C_{1-6} alkylen nghĩa là bao gồm metylen, etylen, propylen, 2-metylpropylen, pentylen, hexylen và các nhóm tương tự. C_{1-4} alkylen bao gồm metylen $-CH_2$-, etylen $-CH_2CH_2$-, propylen $-CH_2CH_2CH_2$-, và isopropylen $-CH(CH_3)CH_2$-, $-CH_2CH(CH_3)$-, $-CH_2-(CH_2)_2CH_2$-, $-CH_2-CH(CH_3)CH_2$-, $-CH_2-C(CH_3)_2$-, $-CH_2-CH_2CH(CH_3)$-. Thông thường, nhóm alkyl (hoặc alkylen) sẽ có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, trong đó nhóm có 10 nguyên tử cacbon hoặc ít hơn, 8 hoặc ít hơn, hoặc 6 hoặc ít hơn được ưu tiên theo sáng chế. Khi tiền tố không có mặt để chỉ số lượng nguyên tử cacbon trong phần alkylen thì nhóm alkylen hoặc một phần của nó sẽ có 12 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc 8 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc hoặc ít hơn, hoặc 6 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc 4 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn.

Thuật ngữ "alkenyl" có nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng hoặc gốc hydrocacbon hóa trị một mạch nhánh có số nguyên tử cacbon được chỉ ra trong tiền tố và chứa ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ, (C_2-C_6)alkenyl có nghĩa là bao gồm etenyl, propenyl, và gốc tương tự. Tương tự, thuật ngữ "alkynyl" có nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng hoặc gốc hydrocacbon hóa trị một mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết ba và có số nguyên tử cacbon được chỉ ra trong tiền tố. Ví dụ về nhóm alkyl không no này bao gồm vinyl, 2-propenyl, crotyl, 2-isopentenyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), etynyl, 1- và 3-propynyl, 3-butynyl, và nhóm tương đồng bậc cao hơn và chất đồng phân. Khi tiền tố không được bao gồm để chỉ ra số nguyên tử cacbon trong phần alkenyl hoặc alkynyl, gốc alkenyl hoặc alkynyl hoặc một phần của chúng sẽ có 12 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc 8 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, 6 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc 4 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn.

Thuật ngữ "alkenylen" có nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch nhánh có số nguyên tử cacbon được chỉ ra trong tiền tố và chứa ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ, tức là, C_{2-6} có nghĩa là hai đến sáu cacbon; C_{2-6} alkenylen có nghĩa là bao gồm, nhưng không giới hạn ở, –CH=CH-, -CH_2-CH=CH-, -CH_2-CH=C(CH_3)-, -CH=CH-CH=CH-, và gốc tương tự. Tương tự, thuật ngữ "alkynylen" có nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết ba và có số nguyên tử cacbon được chỉ ra trong tiền tố. Ví dụ, C_{2-6} có nghĩa là hai đến sáu cacbon; C_{2-6} alkynylen có nghĩa là bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -C≡C-, -C≡CCH_2-, -CH_2-C≡CCH_2-, -C≡CCH(CH_3)-, và tương tự. Khi không có tiền tố để chỉ số nguyên tử cacbon trong phần alkenylen hoặc alkynylen, gốc alkenylen hoặc phần của chúng hoặc gốc alkynylen hoặc phần của chúng sẽ có 12 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc 8 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc 6 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc 4 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn.

"Xycloalkyl", “dạng vòng cacbon”, “vòng cacbon” tự nó hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là hệ vòng cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, không thơm, no hoặc không no, có số nguyên tử cacbon được chỉ ra trong tiền tố hoặc nếu

không được chỉ cụ thể thì có 3 đến 10, tốt hơn nếu là 3 đến 8, tốt hơn nữa nếu là 3 đến 6, nguyên tử vòng cho mỗi vòng, chẳng hạn như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-xyclohexenyl, xycloheptyl, xyclooctyl, adamantyl, bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl, spiro[3,3]heptan-2-yl, và tương tự, trong đó một hoặc hai nguyên tử cacbon trong vòng có thể tùy ý được thế bằng cacbonyl. Xycloalkyl có nghĩa là vòng hydrocacbon có số nguyên tử vòng đã được chỉ ra (ví dụ, C_{3-8} xycloalkyl có nghĩa là ba đến tám nguyên tử cacbon trong vòng). "Xycloalkyl" hoặc "vòng cacbon" có nghĩa là nhóm một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng như, ví dụ, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan, spiro[3,3]heptan, bixyclo[3.1.0]hexan, v.v.. Khi được sử dụng kết hợp với phần tử thế xycloalkyl, thuật ngữ "nhiều vòng" ở đây chỉ cấu trúc vòng alkyl ngưng tụ hoặc không ngưng tụ. "Xycloalkyl" hoặc "vòng cacbon" có thể tạo thành vòng có cầu nối hoặc vòng spiro. Nhóm xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc liên kết ba.

"Xycloalkylen" tự nó hoặc là một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là hệ vòng cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, không thơm, no hoặc không no, hóa trị hai, có số nguyên tử cacbon được chỉ ra trong tiền tố hoặc nếu không được chỉ rõ sẽ có 3 đến 10, 3 đến 8, tốt hơn nếu là 3 đến 6, nguyên tử vòng trong mỗi vòng. "Xycloalkylen" cũng có nghĩa là gốc xycloalkyl hóa trị hai, trong đó xycloalkyl như được xác định ở trên có 3 đến 10, 3 đến 8, tốt hơn nếu là 3 đến 6, nguyên tử vòng trong mỗi vòng. Ví dụ về xycloalkylen bao gồm, ví dụ, 1,2-, 1,3-, hoặc 1,4- cis hoặc trans-xyclohexylen, 2-metyl-1,4-xyclohexylen, 2,2-dimetyl-1,4-xyclohexylen, và tương tự.

"Xycloalkylalkyl" nghĩa là nhóm -(alkylen)-xycloalkyl, trong đó alkylen như được định nghĩa trong bản mô tả này có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ hoặc nếu không được nêu rõ thì có 6 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, tốt hơn là 4 nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn; và xycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả này có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ hoặc nếu không được nêu rõ thì có 3 đến 10, cũng bao gồm 3 đến 8, tốt hơn nữa là 3 đến 6, nguyên tử vòng trong mỗi vòng. C_{3-8}xycloalkyl-C_{1-2}alkyl có nghĩa là có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng và 1 đến 2 nguyên tử cacbon trong mạch alkylen. Ví dụ

về xycloalkylalkyl bao gồm, ví dụ, xyclopropylmetylen, xyclobutyletylen, xyclobutylmetylen, và các nhóm tương tự.

"Xycloalkylalkenyl" nghĩa là nhóm -(alkenylen)-xycloalkyl, trong đó alkenylen như được định nghĩa trong bản mô tả này có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ hoặc nếu không được nêu rõ thì có sáu nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, tốt hơn là bốn nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn; và xycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả này có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ hoặc nếu không được nêu rõ thì có 3 đến 10, cũng có thể có 3 đến 8, tốt hơn nữa là 3 đến 6, nguyên tử vòng trong mỗi vòng. C_{3-8}xycloalkyl-C_{2-4}alkenyl có nghĩa là có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng và 2 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch alkenylen. Ví dụ về xycloalkylalkenyl bao gồm, ví dụ, 2-xyclopropylvinyl, 2-xyclopentylvinyl, và các nhóm tương tự.

"Xycloalkylalkynyl" nghĩa là nhóm -(alkynylen)-xycloalky, trong đó alkynylen như được định nghĩa trong bản mô tả này có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ hoặc nếu không được nêu rõ thì có sáu nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, tốt hơn là có bốn nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn; và xycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả này có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ hoặc nếu không được nêu rõ thì có 3 đến 10, cũng có thể có 3 đến 8, tốt hơn nữa là 3 đến 6, nguyên tử vòng trong mỗi vòng. C_{3-8}xycloalkyl-C_{2-4}alkynyl có nghĩa là có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng và 2 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch alkynylen. Ví dụ về xycloalkylalkynyl bao gồm, ví dụ, 2-xyclopropyletynyl, 2-xyclobutyletynyl, 2-xyclopentyletynyl và các nhóm tương tự.

"Xycloalkenyl" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác, chỉ hệ vòng cacbon không thơm một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, có số lượng nguyên tử cacbon được thể hiện trong tiền tố hoặc nếu không được nêu rõ thì có 3 đến 10, cũng có thể có 3 đến 8, tốt hơn nữa là 3 đến 6, nguyên tử vòng trong mỗi vòng, chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ về xycloalkenyl bao gồm, ví dụ, 1-xyclohexenyl, 4-xyclohexenyl, 1-xyclopentenyl, 2-xyclopentenyl và các nhóm tương tự.

"Xycloalkenylen" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là hệ vòng cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, không thơm, không no, hóa

trị hai, có số nguyên tử cacbon được chỉ ra trong tiền tố hoặc nếu không được chỉ rõ thì có 3 đến 10, cũng có thể có 3 đến 8, tốt hơn nữa nếu là 3 đến 6, nguyên tử vòng trong mỗi vòng. "Xycloalkenylen" cũng có nghĩa là gốc xycloalkenyl hóa trị hai, trong đó xycloalkenyl như được định nghĩa trong bản mô tả có 3 đến 10, cũng có thể có 3 đến 8, tốt hơn nữa nếu là 3 đến 6, nguyên tử vòng trong mỗi vòng. Ví dụ về xycloalkenylen bao gồm, ví dụ, xyclohexen-1,4-diyl, 2-metyl-xyclohexen-1,4-diyl, 3-metyl-xyclohexen-1,4-diyl, 3,3-dimetyl-xyclohexen-1,4-diyl, xyclohexen-1,2-diyl, xyclohexen-1,3-diyl, và nhóm tương tự.

"Haloalkyl" có nghĩa là bao gồm alkyl được thế bằng một đến bảy nguyên tử halogen. Haloalkyl bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ "C_1-$_6$ haloalkyl" có nghĩa là bao gồm triflometyl, diflometyl, flometyl, 2,2,2-trifloetyl, 4-clobutyl, 3-bromopropyl, flometoxy và các nhóm tương tự.

"Haloalkoxy" có nghĩa là nhóm –O-haloalkyl, trong đó haloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả, ví dụ, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, diflometoxy, flometoxy, và nhóm tương tự.

"Alkoxy" có nghĩa là nhóm –O-alkyl, trong đó alkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả này. "Xycloalkoxy" có nghĩa là nhóm –O-xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả này. "Alkoxy được thế bằng flo" chỉ alkoxy trong đó alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, trong đó tốt hơn là alkoxy được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử flo, cũng có thể là 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo. Mặc dù hiểu rằng các phần thế trên alkoxy được gắn ở nguyên tử khả dụng bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, việc thế alkoxy sẽ diễn ra theo cách sao cho O, S, hoặc N (ngoại trừ trường hợp trong đó N là nguyên tử vòng heteroaryl) không liên kết với cacbon alkyl đã liên kết với O của alkoxy. Ngoài ra, nếu alkoxy được mô tả là phần tử thế của gốc khác thì oxy của alkoxy không liên kết với nguyên tử cacbon đã liên kết với O, S, hoặc N của gốc khác này (ngoại trừ trường hợp N là nguyên tử vòng của heteroaryl), hoặc với cacbon alken hoặc alkyn của gốc khác.

"Amino" hoặc "amin" chỉ nhóm -NH_2.

"Alkylamino" nghĩa là nhóm –NH-alkyl, trong đó alkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả này. Ví dụ về nhóm alkylamino bao gồm CH_3NH-, etylamino, và các nhóm tương tự.

"Dialkylamino" nghĩa là nhóm –N(alkyl)(alkyl), trong đó mỗi alkyl độc lập như được định nghĩa trong bản mô tả này. Ví dụ về nhóm dialkylamino bao gồm dimetylamino, dietylamino, etylmetylamino, và các nhóm tương tự.

"Xycloalkylamino" chỉ nhóm $-NR^{dd}R^{ee}$, trong đó R^{dd} và R^{ee} kết hợp với nitơ để tạo ra vòng heteroxycloalkyl có 5 đến 7 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có thể chứa nguyên tử khác loại khác trong vòng, như O, N, hoặc S, và cũng có thể được thế tiếp bằng alkyl. Theo cách khác, "xycloalkylamino" chỉ nhóm –NH-xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

"Alkylthio" nghĩa là -S-alkyl, trong đó alkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Ví dụ về nhóm alkylthio bao gồm CH_3S-, etylthio, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ "thioalkoxy" chỉ nhóm –O-alkylthio, trong đó nhóm alkylthio là như được định nghĩa trong bản mô tả, ví dụ thiometoxy, thioetoxy, và nhóm tương tự.

"Aryl" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác chỉ gốc hydrocacbon thơm, không no ở nhiều vị trí, dạng một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng chứa 6 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng, có thể là vòng đơn hoặc nhiều vòng (lên tới ba vòng) được ngưng tụ với nhau hoặc được liên kết cộng hóa trị. Các ví dụ không giới hạn về nhóm aryl không được thế bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl và 4-biphenyl. Các nhóm aryl lấy ví dụ, như phenyl hoặc naphtyl, có thể tùy ý được ngưng tụ với xycloalkyl có, tốt hơn là 5 đến 7, tốt hơn nữa là 5 đến 6 nguyên tử vòng.

"Arylen" tự nó hoặc dưới dạng một phần của một phần tử thế khác, nghĩa là gốc hydrocacbon thơm, không no ở nhiều vị trí, dạng một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng, hóa trị hai, chứa 6 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng, chúng có thể là vòng đơn hoặc nhiều vòng (lên tới ba vòng) được ngưng tụ với nhau hoặc được liên kết công hóa trị với nhau. Arylen có thể là gốc hóa trị hai của nhóm aryl, trong đó aryl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Ví dụ về arylen bao gồm, ví dụ, phenylen, biphenylen, và nhóm tương tự.

"Arylalkyl" nghĩa là -(alkylen)-aryl, trong đó nhóm alkylen là như được định nghĩa trong bản mô tả và có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ, hoặc nếu không được nêu rõ thì có sáu nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc bốn nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn; và aryl là như được định nghĩa trong

bản mô tả. Ví dụ về arylalkyl bao gồm benzyl, phenetyl, 1-metylbenzyl, và các nhóm tương tự.

"Arylalkoxy" nghĩa là –O-(alkylen)-aryl, trong đó nhóm alkylen là như được định nghĩa trong bản mô tả và có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ, hoặc nếu không được nêu rõ thì có sáu nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc có bốn nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn; và aryl là như được định nghĩa trong bản mô tả này. Ví dụ về arylalkoxy bao gồm benzyloxy, phenetyloxy, và các nhóm tương tự.

"Aryloxy" nghĩa là –O-aryl, trong đó nhóm aryl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Ví dụ về aryloxy bao gồm, ví dụ, phenoxy.

"Arylthio" nghĩa là –S-aryl, trong đó nhóm aryl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Ví dụ về arylthio bao gồm, ví dụ, phenylthio.

"Heteroaryl" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác nghĩa là gốc vòng thơm một vòng, chứa 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, hoặc gốc thơm hai vòng có 8 đến 10 nguyên tử, chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là 1 đến 4, tốt hơn nữa là 1 đến 3, tốt hơn nữa là 1 đến 2, nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O, S, và N. Heteroaryl cũng được dự định để bao gồm S hoặc N được oxy hóa, như sulfinyl, sulfonyl và N-oxit của nitơ bậc ba trong vòng. Nguyên tử cacbon hoặc nitơ là điểm gắn của cấu trúc vòng heteroaryl sao cho tạo ra hợp chất ổn định. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolizinyl, benzo[b]thienyl, quinazolinyl, purinyl, indolyl, quinolinyl, pyrimidinyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, isoxazolyl, oxathiadiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, triazolyl, furanyl, benzofuryl, indolyl, triazinyl, quinoxalinyl, xinnolinyl, phthalaziniyl, benzotriazinyl, benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, isobenzofuryl, isoindolyl, indolizinyl, benzotriazinyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridyl, benzothiazolyl, benzothienyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, pteridinyl và thiadiazolyl. "Heteroaryl chứa nitơ" nghĩa là heteroaryl trong đó nguyên tử khác loại bất kỳ là N. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vòng thơm dị vòng" có nghĩa là vòng heteroaryl.

"Heteroarylen" tự nó hoặc dưới dạng một phần của một phần tử thế khác, nghĩa là gốc vòng thơm một vòng, hóa trị hai, chứa 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, hoặc gốc thơm hai vòng, hóa trị hai có 8 đến 10 nguyên tử, chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là 1 đến 4, tốt hơn nữa là 1 đến 3, còn tốt hơn nữa là 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O, S, và N. Heteroarylen có thể là gốc hóa trị hai của nhóm heteroaryl, trong đó heteroaryl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Ví dụ về heteroarylen bao gồm, ví dụ, pyridin-2,5-diyl, pyrimidin-2,5-diyl, pyridazin-3,5-diyl, pyrazin-2,5-diyl, và gốc tương tự.

"Heteroarylalkyl" có nghĩa là -(alkylen)-heteroaryl, trong đó nhóm alkylen là như được định nghĩa trong bản mô tả và có số nguyên tử cacbon đã được chỉ ra, hoặc nếu không được nêu cụ thể thì có sáu nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc bốn nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn; và heteroaryl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Ví dụ không giới hạn về heteroarylalkyl bao gồm 2-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-thiazolyletyl, và nhóm tương tự.

"Heteroxycloalkyl" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là nhóm xycloalkyl không thơm, no hoặc không no, chứa một đến năm nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, và nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bậc bốn, nguyên tử vòng còn lại là C, trong đó một hoặc hai nguyên tử C có thể tùy ý được thế bằng cacbonyl. Heteroxycloalkyl có thể là hệ vòng một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng có 3 đến 12, tốt hơn nếu có 4 đến 10 nguyên tử vòng, tốt hơn nữa là 5 đến 8 nguyên tử vòng trong đó một đến năm nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ –N=, -N-, -O-, -S-, -S(O)-, hoặc $–S(O)_2$- và trong đó một hoặc hai nguyên tử vòng tùy ý được thế bằng nhóm -C(O)-. Heteroxycloalkyl cũng có thể là vòng alkyl dị vòng ngưng tụ với xycloalkyl, vòng aryl hoặc heteroaryl. Khi nhiều vòng có mặt, chúng có thể được ngưng tự cùng với nhau hoặc được liên kết cộng hóa trị. Mỗi dị vòng thường chứa 1, 2, 3, 4 hoặc 5, nguyên tử khác loại được chọn độc lập. Tốt hơn nếu các nhóm này chứa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon, 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử nitơ, 0, 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh và 0, 1 hoặc 2 nguyên tử oxy. Tốt hơn nữa nếu các nhóm này chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, 0 đến 1 nguyên tử lưu huỳnh và 0 đến 1 nguyên tử oxy. Ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm oxetanyl,

azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, gốc butyrolactam, phần valerolactam, gốc imidazolidinon, hydantoin, gốc dioxolan, gốc phtalimit, piperidin, gốc 1,4-dioxan, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl-S-oxit, thiomorpholinyl-S,S-oxit, piperazinyl, pyranyl, gốc pyridin, 3-pyrolinyl, thiopyranyl, gốc pyron, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, quinuclidinyl, gốc 1-metylpyridin-2-on, 1-metyl-2-oxo-3-pyridyl, 1-metyl-2-oxo-4-pyridyl, 1-metyl-2-oxo-5-pyridyl, 1-metyl-2-oxo-6-pyridyl, 1,3-dimetylpyridin-2-on-4-yl, 1,3-dimetylpyridin-2-on-5-yl, 1-metylpyridin-2-on-4-yl, 1-metylpyridin-2-on-5-yl, 1-isopropyllpyridin-2-on-5-yl, 3-metyl-1H-pyridin-2-on-5-yl, 2-pyridon-5-yl, và nhóm tương tự. Nhóm heteroxycloalkyl có thể gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua cacbon trong vòng hoặc nguyên tử khác loại. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroxycloalkylen" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác, chỉ heteroxycloalkyl hóa trị hai, trong đó heteroxycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Ví dụ không giới hạn về heteroxycloalkylen bao gồm piperazin-1,4-diyl, piperidin-1,4-diyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1,4-diyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1,5-diyl, 2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1,4-diyl, 2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1,5-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-1,3-diyl, azabixyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl, 2-azabixyclo[2.2.2]octan-2,5-diyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan-2,5-diyl, 3-oxomorpholin-2-yl, 3-oxomorpholin-4-yl, 3-oxomorpholin-5-yl, 3-oxomorpholin-6-yl, 2-oxopiperazin-3-yl, 2-oxopiperazin-4-yl, 2-oxopiperazin-5-yl, 2-oxopiperazin-6-yl, 2-oxopiperazin-7-yl, piperazin-1-oxit-2-yl, piperazin-1-oxit-3-yl, piperazin-1-oxit-4-yl, pyridin-2-on-3-yl, pyridin-2-on-4-yl, pyridin-2-on-5-yl, pyridin-2-on-6-yl, pyridin-2-on-7-yl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, isoxazolinyl, pyrazolinyl, imidazolinyl, pyrazol-5-on-3-yl, pyrazol-5-on-4-yl, pyrolidin-2,5-dion-1-yl, pyrolidin-2,5-dion-3-yl, pyrolidin-2,5-dion-4-yl, imidazolidin-2,4-dion-1-yl, imidazolidin-2,4-dion-3-yl, imidazolidin-2,4-dion-5-yl, pyrolidinyl, tetrahydroquinolinyl, decahydroquinolinyl, tetrahydrobenzooxazepinyl, dihydrodibenzooxepinyl, và nhóm tương tự.

"Dị vòng" hoặc "dạng dị vòng" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là vòng hoặc gốc heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl, trong đó heteroaryl và heteroxycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả.

"Heteroxycloalkylen" tự nó hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác, có nghĩa là heteroxycloalkyl hóa trị hai, trong đó heteroxycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Ví dụ về heteroxycloalkyl bao gồm, ví dụ, piperazin-1,4-diyl, piperidin-1,4-diyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1,4-diyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl, 2-azabixyclo[2.2.2]octan-2,5-diyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan-2,5-diyl, 2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1,4-diyl, 2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1,5-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-1,3-diyl và nhóm tương tự.

"Heteroxycloalkylalkyl" có nghĩa là -(alkylen)-heteroxycloalkyl, trong đó nhóm alkylen là như được định nghĩa trong bản mô tả và có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ, hoặc nếu không được nêu rõ thì có sáu nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn, hoặc có bốn nguyên tử cacbon trong mạch chính hoặc ít hơn; và heteroxycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Các ví dụ không giới hạn về heteroxycloalkylalkyl bao gồm 2-pyridylmetyl, 2-thiazolyletyl, pyrolidin-1-ylmetyl, 2-piperidinylmetyl và các nhóm tương tự.

Phần tử thế đối với alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroxycloalkenyl, alkylen, alkenylen, hoặc alkynlen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, R', halogen, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, $-B(OH)_2$, $-Si(Me)_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR'$, $-Si(R')_3$,$-SR'$, $-OC(O)R'$, $-OC(S)R'$, $-C(O)R'$, $-C(S)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(S)OR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-C(O)NHR'$, -C(S)NHR', $-C(O)NR'R''$, $-C(S)NR'R''$, $-S(O)_2NHR'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-C(NH)NHR'$, $-C(NH)NR'R''$, $-NHC(O)R'$, $-NHC(S)R'$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'C(S)R''$, $-NHS(O)_2R'$, $-NR'S(O)_2R''$, $-NHC(O)NHR'$, $-NHC(S)NHR'$, $-NR'C(O)NH_2$, $-NR'C(S)NH_2$, $-NR'C(O)NHR''$, $-NR'C(S)NHR''$, $-NHC(O)NR'R''$, $-NHC(S)NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'''C(S)NR'R''$, $-NHS(O)_2NHR'$, $-NR'S(O)_2NH_2$, $-NR'S(O)_2NHR''$, $-NHS(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2NR''R'''$, -NHR', và -NR'R'' nằm trong khoảng số từ 0 đến (2m'+1), trong đó m' là tổng số nguyên tử cacbon trong nhóm này. Mỗi R', R'' và R''' độc lập là hydro, C_{1-8} alkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, aryl được thế bằng 1 đến 3 halogen, nhóm C_1-$_8$ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy hoặc C_1-$_8$ thioalkoxy,

hoặc nhóm aryl-C_{1-4}alkyl không được thế. Khi R' và R" được gắn vào cùng một nguyên tử nitơ thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ này để tạo ra vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh. Ví dụ, -NR'R" có nghĩa bao gồm 1-pyrolidinyl và 4-morpholinyl. R', R" và R"' có thể được thế tiếp bằng R^{a1}, halogen, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(S)R^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(S)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(S)OR^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$, $-C(O)NHR^{a1}$, $-C(S)NHR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-C(S)NR^{a1}R^{a2}$, $-S(O)_2NHR^{a1}$, $-S(O)_2NR^{a1}R^{a2}$, $-C(NH)NHR^{a1}$, $-C(NH)NR^{a1}R^{a2}$, $-NHC(O)R^{a1}$, $-NHC(S)R^{a1}$, $-NR^{a2}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(S)R^{a2}$, $-NHS(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a2}$, $-NHC(O)NHR^{a1}$, $-NHC(S)NHR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NH_2$, $-NR^{a1}C(S)NH_2$, $-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}$, $-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}$, $-NHC(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-NHC(S)NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}$, $-NHS(O)_2NHR^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NH_2$, $-NR^{a1}S(O)_2NHR^{a2}$, $-NHS(O)_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NHR^{a1}$, và $-NR^{a1}R^{a2}$ nằm trong khoảng số từ 0 đến (2n'+1), trong đó n' là tổng số nguyên tử cacbon trong nhóm này. Mỗi R^{a1}, R^{a2} và R^{a3} độc lập là hydro, C_{1-8} alkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, aryl được thế bằng 1 đến 3 halogen, nhóm C_{1-8} alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy hoặc C_{1-8} thioalkoxy, hoặc nhóm aryl-C_{1-4}alkyl không được thế. R^{a1}, R^{a2} và R^{a3} có thể được thế tiếp bằng R^{b1}, halogen, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^{b1}$, $-SR^{b1}$, $-OC(O)R^{b1}$, $-OC(S)R^{b1}$, $-C(O)R^{b1}$, $-C(S)R^{b1}$, $-C(O)OR^{b1}$, $-C(S)OR^{b1}$, $-S(O)R^{b1}$, $-S(O)_2R^{b1}$, $-C(O)NHR^{b1}$, $-C(S)NHR^{b1}$, $-C(O)NR^{b1}R^{b2}$, $-C(S)NR^{b1}R^{b2}$, $-S(O)_2NHR^{b1}$, $-S(O)_2NR^{b1}R^{b2}$, $-C(NH)NHR^{b1}$, $-C(NH)NR^{b1}R^{b2}$, $-NHC(O)R^{b1}$, $-NHC(S)R^{b1}$, $-NR^{b2}C(O)R^{b1}$, $-NR^{b1}C(S)R^{b2}$, $-NHS(O)_2R^{b1}$, $-NR^{b1}S(O)_2R^{b2}$, $-NHC(O)NHR^{b1}$, $-NHC(S)NHR^{b1}$, $-NR^{b1}C(O)NH_2$, $-NR^{b1}C(S)NH_2$, $-NR^{b1}C(O)NHR^{b2}$, $-NR^{b1}C(S)NHR^{b2}$, $-NHC(O)NR^{b1}R^{b2}$, $-NHC(S)NR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}C(O)NR^{b2}R^{b3}$, $-NR^{b3}C(S)NR^{b1}R^{b2}$, $-NHS(O)_2NHR^{b1}$, $-NR^{b1}S(O)_2NH_2$, $-NR^{b1}S(O)_2NHR^{b2}$, $-NHS(O)_2NR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}S(O)_2NR^{b2}R^{b3}$, $-NHR^{b1}$, và $-NR^{b1}R^{b2}$ nằm trong khoảng số từ 0 đến (2p'+1), trong đó p' là tổng số nguyên tử cacbon trong nhóm này. Mỗi R^{b1}, R^{b2} và R^{b3} độc lập là hydro, C_{1-8} alkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, aryl được thế bằng 1 đến 3 halogen, nhóm C_{1-8} alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy hoặc C_{1-8} thioalkoxy, hoặc nhóm aryl-C_{1-4}alkyl không được thế.

Phần tử thế đối với các nhóm aryl và heteroaryl thay đổi và thường được chọn từ: R', halogen, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, -OR', -SR', -OC(O)R', -OC(S)R', -C(O)R', -C(S)R', -C(O)OR', -C(S)OR', -S(O)R', $-S(O)_2R'$, -C(O)NHR', -C(S)NHR', -C(O)NR'R", -C(S)NR'R", $-S(O)_2NHR'$, $-S(O)_2NR'R"$, -C(NH)NHR', -C(NH)NR'R", -NHC(O)R', -NHC(S)R', -NR"C(O)R', -NR'C(S)R", $-NHS(O)_2R'$, $-NR'S(O)_2R"$, -NHC(O)NHR', -NHC(S)NHR', $-NR'C(O)NH_2$, $-NR'C(S)NH_2$, -NR'C(O)NHR", -NR'C(S)NHR", -NHC(O)NR'R", -NHC(S)NR'R", -NR'C(O)NR"R"', -NR"'C(S)NR'R", $-NHS(O)_2NHR'$, $-NR'S(O)_2NH_2$, $-NR'S(O)_2NHR"$, $-NHS(O)_2NR'R"$, $-NR'S(O)_2NR"R"'$, -NHR', -NR'R", $-N_3$, perflo(C_1-C_4)alkoxy, và perflo(C_1-C_4)alkyl, nằm trong khoảng số từ 0 đến tổng số hóa trị mở trên hệ vòng thơm; và trong đó R', R" và R"' được chọn độc lập từ hydro, haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, xycloalkylalkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aryl-C_{1-4} alkyl, và aryloxy-C_{1-4} alkyl. Các phần tử thế thích hợp khác bao gồm mỗi trong số phần tử thế aryl nêu trên được gắn vào nguyên tử vòng bằng alkylen có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. R', R" và R"' có thể được thế tiếp bằng R^{a1}, halogen, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(S)R^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(S)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(S)OR^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$, $-C(O)NHR^{a1}$, $-C(S)NHR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-C(S)NR^{a1}R^{a2}$, $-S(O)_2NHR^{a1}$, $-S(O)_2NR^{a1}R^{a2}$, $-C(NH)NHR^{a1}$, $-C(NH)NR^{a1}R^{a2}$, $-NHC(O)R^{a1}$, $-NHC(S)R^{a1}$, $-NR^{a2}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(S)R^{a2}$, $-NHS(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a2}$, $-NHC(O)NHR^{a1}$, $-NHC(S)NHR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NH_2$, $-NR^{a1}C(S)NH_2$, $-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}$, $-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}$, $-NHC(O)NR^{a1}R^{a2}$, $-NHC(S)NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}$, $-NHS(O)_2NHR^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NH_2$, $-NR^{a1}S(O)_2NHR^{a2}$, $-NHS(O)_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NHR^{a1}$,– $NR^{a1}R^{a2}$, $-N_3$, perflo(C_1-C_4)alkoxy, và perflo(C_1-C_4)alkyl, trong khoảng số từ 0 đến tổng số hóa trị mở trên hệ vòng thơm; và trong đó mỗi R^{a1}, R^{a2} và R^{a3} được chọn độc lập từ hydro, haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, xycloalkylalkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc aryloxy-C_{1-4} alkyl. Các phần tử thế thích hợp khác bao gồm mỗi trong số các phần tử

thế aryl nêu trên được gắn vào nguyên tử vòng bằng alkylen tether có 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Khi hai phần tử thế có mặt trên các nguyên tử liền kề của aryl được thế hoặc vòng heteroaryl được thế thì phần tử thế này có thể tùy ý được thay thế bằng phần tử thế có công thức $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, trong đó T và U độc lập là -NH-, -O-, $-CH_2-$ hoặc liên kết đơn, và q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2. Theo cách khác, khi hai phần tử thế có mặt trên các nguyên tử liền kề nhau của aryl được thế hoặc vòng heteroaryl được thế, thì phần tử thế này có thể tùy ý được thay thế bằng phần tử thế có công thức $-A-(CH_2)_r-B-$, trong đó A và B độc lập là $-CH_2-$, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ hoặc liên kết đơn, và r là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Một trong số các liên kết đơn của vòng mới được tạo ra theo cách này có thể tùy ý được thay thế bằng liên kết đôi. Theo cách khác, khi hai phần tử thế có mặt trên các nguyên tử liền kề nhau của aryl được thế hoặc vòng heteroaryl được thế, thì phần tử thế này có thể tùy ý được thay thế bằng phần tử thế có công thức $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, trong đó s và t độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, và X là -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, hoặc $-S(O)_2NR'-$. Phần tử thế R' trong -NR'- và $-S(O)_2NR'-$ được chọn từ hydro hoặc C_{1-6} alkyl không được thế.

"Nhóm bảo vệ" chỉ nhóm các nguyên tử mà khi được gắn vào nhóm phản ứng trong phân tử sẽ che đi, làm giảm hoặc ngăn tính phản ứng của nhóm phản ứng này. Ví dụ về nhóm bảo vệ có thể tìm thấy trong tài liệu: T.W. Greene and P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 4th ed. 2006), Beaucage and Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992), và Harrison and Harrison *et al.*, COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Các nhóm bảo vệ amino đại diện bao gồm formyl, axetyl, trifloaxetyl, benzyl, benzyloxycacbonyl (CBZ), *tert*-butoxycacbonyl (Boc), trimetyl silyl (TMS), 2-trimetylsilyl-etansulfonyl (SES), trityl và nhóm trityl được thế, alyloxycacbonyl, 9-florenylmetyloxycacbonyl (FMOC), nitro-veratryloxycacbonyl (NVOC), tri-isopropylsilyl (TIPS), phenylsulphonyl và các nhóm tương tự (xem cả, Boyle, A. L. (Editor), cacbamat, amit, dẫn xuất N-sulfonyl, nhóm có công thức -C(O)OR, trong đó R là, ví dụ, metyl, etyl, t-butyl, benzyl, phenyletyl, $CH_2=CHCH_2-$, và các nhóm tương tự, nhóm có công thức -C(O)R', trong đó R' là, ví dụ, metyl, phenyl, triflometyl, và

các nhóm tương tự khác, nhóm có công thức -SO_2R", trong đó R" là, ví dụ, tolyl, phenyl, triflometyl, 2,2,5,7,8-pentametylchroman-6-yl, 2,3,6-trimetyl-4-metoxyphenyl, và các nhóm tương tự, và nhóm chứa silanyl, như 2-trimetylsilyletoxymetyl, t-butyldimetylsilyl, triisopropylsilyl, và các nhóm tương tự, CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, Volume 1, 2000).

"Tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" như được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả có nghĩa rằng sự kiện hoặc tình huống được mô tả phía sau cụm từ này có thể xuất hiện hoặc không, và phần mô tả bao gồm các trường hợp xuất hiện sự kiện hoặc tình huống nêu trên hoặc trường hợp chúng không xuất hiện. Ví dụ, cụm từ "nhóm thơm tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế alkyl" có nghĩa là alkyl có thể có mặt, nhưng không nhất thiết phải có mặt, và phần mô tả bao gồm các trường hợp trong đó nhóm thơm được thế bằng nhóm alkyl và các trường hợp trong đó nhóm thơm này không được thế bằng nhóm alkyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chế phẩm" chỉ chế phẩm thích hợp để dùng cho đối tượng là động vật được dự định cho mục đích điều trị chứa ít nhất một hợp chất có dược tính và ít nhất một chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Thuật ngữ "dược dụng" chỉ ra rằng chất chỉ định không có các đặc tính có thể khiến cho bác sĩ bình thường tránh dùng chất này cho bệnh nhân, xem xét đến bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị và đường dùng tương ứng. Ví dụ, thường yêu cầu chất này phải vô trùng, ví dụ, để tiêm được.

"Muối dược dụng" chỉ muối được chấp nhận để dùng cho bệnh nhân, như động vật có vú (ví dụ, các muối có độ an toàn chấp nhận được khi dùng cho động vật có vú ở một chế độ liều nhất định). Các muối này có thể thu được từ các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng và từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng, phụ thuộc vào phần tử thế cụ thể được phát hiện thấy trên các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức có tính axit tương đối thì các muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng vừa đủ bazơ mong muốn, tinh khiết hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các muối thu được từ các bazơ vô cơ dược dụng bao gồm nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), lithi, magie, mangan (III), mangan (II), kali, natri, kẽm và các bazơ tương tự. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ dược dụng bao gồm các muối của

amin bậc một, hai, ba và bốn, bao gồm các amin được thế, các amin vòng, các amin có trong tự nhiên và amin tương tự, như arginin, betain, cafein, cholin, N,N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminoetanol, 2-dimetylaminoetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglucamin, morpholin, piperazin, piperidin, các nhựa polyamin, procain, purin, theobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, meglumin (N-metyl-glucamin) và các amin tương tự. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức có tính tương đối bazơ thì các muối cộng axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng vừa đủ axit mong muốn, tinh khiết hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các muối thu được từ axit dược dụng bao gồm axit axetic, trifloaxetic, propionic, ascorbic, benzensulfonic, benzoic, camphosulfonic, xitric, etansulfonic, fumaric, glycolic, gluconic, glucoronic, glutamic, hippuric, bromhydric, clohydric, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, mucic, naphtalensulfonic, nicotinic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, suxinic, sulfuric, hydroiodic, cacbonic, tartaric, p-toluensulfonic, pyruvic, aspartic, benzoic, anthranilic, mesylic, salixylic, p-hydroxybenzoic, phenylaxetic, embonic (pamoic), etansulfonic, benzensulfonic, 2-hydroxyetansulfonic, sulfanilic, stearic, xyclohexylaminosulfonic, algenic, hydroxybutyric, galactaric và galacturonic và các axit tương tự.

Cũng được bao gồm trong sáng chế là muối của các axit amin như arginat và các axit amin tương tự, và muối của các axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc axit galactunoric và các axit tương tự (xem, ví dụ, Berge, S. M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Các hợp chất cụ thể nhất định theo sáng chế chứa cả nhóm chức axit và bazơ sẽ cho phép các hợp chất này được chuyển hóa thành muối cộng bazơ hoặc muối cộng axit.

Dạng trung tính của các hợp chất này có thể được tái tạo bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và phân tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng hợp chất gốc khác các dạng muối khác nhau ở một số tính chất vật lý nhất định, như tính tan trong các dung môi phân cực, nhưng về mặt khác, các muối này tương đương với dạng hợp chất gốc cho mục đích của sáng chế.

Trong nội dung của sáng chế, thuật ngữ "có hiệu quả điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu" chỉ ra rằng hợp chất hoặc lượng hợp chất khi được dùng đủ hoặc có hiệu quả để ngăn ngừa, giảm nhẹ, hoặc giảm bớt một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng y tế được điều trị, và/hoặc để kéo dài thời gian sống của đối tượng được điều trị. Lượng có hiệu quả điều trị sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý và mức độ trầm trọng của nó và độ tuổi, cân nặng, v.v., của động vật có vú được điều trị. Thông thường, kết quả mong muốn sẽ thu được với liều hằng ngày được chỉ định từ khoảng 0,1 đến khoảng 10 g/kg thể trọng của đối tượng. Theo một số phương án, khoảng liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,10 đến 10,0 mg/kg thể trọng, khoảng từ 1,0 đến 3,0 mg/kg thể trọng, khoảng từ 3 đến 10 mg/kg thể trọng, khoảng từ 3 đến 150 mg/kg thể trọng, khoảng từ 3 đến 100 mg/kg thể trọng, khoảng từ 10 đến 100 mg/kg thể trọng, khoảng từ 10 đến 150 mg/kg thể trọng, hoặc khoảng từ 150 đến 1000 mg/kg thể trọng. Liều này có thể được dùng thuận tiện, ví dụ, ở các liều chia nhỏ lên tới bốn lần trong một ngày hoặc dạng giải phóng kéo dài.

Bromodomain là họ của các môđun tương tác protein (~ 110 axit amin) bảo toàn về mặt cấu trúc và tiến hóa, mà nhận diện đặc hiệu các lysin được axetyl hóa có trong protein cơ chất, đáng chú ý là histon. Bromodomain tồn tại ở dạng các thành phần của protein nhân đa miền lớn mà liên quan đến sự tái tạo kiểu crômatin, dẫn truyền tín hiệu tế bào và kiểm soát quá trình phiên mã. Có tổng cộng 61 bromodomain của người được tìm thấy trong 46 protein của người. Ví dụ về protein chứa bromodomain với chức năng đã biết bao gồm: (i) histon axetyltransferaza (HATs), bao gồm CREBBP, GCN5, PCAF và TAFII250; (ii) metyltransferaza chẳng hạn như ASH1L và MLL; (iii) thành phần phức tái cấu trúc chromatin chẳng hạn như Swi2/Snf2; và (iv) một số yếu tố điều hòa phiên mã (Florence et al. *Front. Biosci.* 2001, 6, D1008-1018).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ rối loạn hoặc tình trạng bệnh "qua trung gian bromodomain", "qua trung gian BET", "qua trung gian BRD2", "qua trung gian BRD3", "qua trung gian BRD4", và/hoặc "qua trung gian BRDT" có nghĩa là bệnh bất kỳ hoặc tình trạng bệnh có hại khác trong đó một hoặc nhiều protein chứa bromodomain, chẳng hạn như các protein BET, như BRD2, BRD3, BRD4 và/hoặc BRDT, hoặc đột biến của chúng, được biết là đóng một vai trò. Do đó, theo một

phương án khác, sáng chế mô tả việc điều trị hoặc làm thuyên giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều bệnh trong đó một hoặc nhiều protein chứa bromodomain, chẳng hạn như protein BET, chẳng hạn như BRD2, BRD3, BRD4, và/hoặc BRDT, hoặc thể đột biến của chúng, được biết là có vai trò. Ví dụ, bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó chức năng sinh học của bromodomain tác động đến sự phát triển và/hoặc nguyên nhân của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc trong đó việc điều biến bromodomain làm thay đổi sự phát triển, giai đoạn, và/hoặc triệu chứng. Bệnh hoặc tình trạng bệnh trung gian qua bromodomain bao gồm bệnh hoặc tình trạng trong đó việc ức chế bromodomain mang lại lợi ích điều trị, ví dụ, trong đó việc điều trị với chất ức chế bromodomain, bao gồm hợp chất được mô tả ở đây, tạo ra tác dụng trị liệu cho đối tượng bị hoặc có nguy cơ bị bệnh hoặc tình trạng bệnh này. Thuật ngữ "ức chế bromodomain" hoặc "chất ức chế bromodomain" có nghĩa là hợp chất ức chế sự liên kết của bromodomain với protein axetyl hóa cùng nguồn gốc, ví dụ, chất ức chế bromodomain là hợp chất ức chế sự liên kết của bromodomain với gốc lysin đã axetyl hóa.

Trong nội dung của sáng chế, thuật ngữ "có hiệu quả hiệp đồng" hoặc "tác dụng hiệp đồng" chỉ ra rằng hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất có hiệu quả điều trị, khi được sử dụng kết hợp, tạo ra tác dụng điều trị được cải thiện lớn hơn tác dụng cộng gộp được mong đợi trên cơ sở tác dụng của mỗi hợp chất khi được dùng một mình.

Thuật ngữ "tiến hành thử nghiệm" có nghĩa là việc tạo ra điều kiện thử nghiệm và tập hợp số liệu liên quan đến kết quả cụ thể khi ở trong các điều kiện thử nghiệm cụ thể. Ví dụ, các enzym có thể được thử nghiệm dựa trên khả năng tác động đến cơ chất có thể phát hiện được. Hợp chất có thể được thử nghiệm dựa trên khả năng liên kết của nó với phân tử hoặc các phân tử đích cụ thể mong muốn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "phối tử" và "chất điều biến" được dùng tương đương nhau để chỉ hợp chất làm thay đổi (tức là, làm tăng hoặc làm giảm) hoạt tính của phân tử sinh học đích, ví dụ, protein như bromodomain. Nhìn chung, phối tử hoặc chất điều biến sẽ là phân tử nhỏ, trong đó "phân tử nhỏ chỉ hợp chất có phân tử lượng bằng 1500 Dalton hoặc nhỏ hơn, hoặc tốt hơn là bằng 1000 Dalton hoặc nhỏ hơn, 800 Dalton hoặc nhỏ hơn, hoặc 600 Dalton hoặc nhỏ hơn. Do đó, "phối tử cải thiện" là hợp chất có đặc tính dược lý và/hoặc dược động học tốt hơn

so với hợp chất tham khảo, trong đó "tốt hơn" có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan cho một hệ sinh học cụ thể hoặc ứng dụng để điều trị cụ thể.

Thuật ngữ "liên kết" khi đề cập đến tương tác giữa đích và hợp chất liên kết tiềm năng chỉ ra rằng hợp chất liên kết tiềm năng kết hợp với đích này ở mức có ý nghĩa thống kê so với việc kết hợp với các protein thông thường (tức là, liên kết không đặc hiệu). Do đó, thuật ngữ "hợp chất liên kết" chỉ hợp chất kết hợp với phân tử đích ở mức có ý nghĩa thống kê. Tốt hơn nếu hợp chất liên kết tương tác với đích quy định với hằng số phân ly (K_D) bằng 1mM hoặc nhỏ hơn, 1μM hoặc nhỏ hơn, 100nM hoặc nhỏ hơn, 10nM hoặc nhỏ hơn, hoặc 1nM hoặc nhỏ hơn.

Trong nội dung liên quan đến các hợp chất liên kết với đích, các thuật ngữ "ái lực lớn hơn" và "có tính chọn lọc" chỉ ra rằng hợp chất liên kết chặt chẽ hơn so với hợp chất tham khảo, hoặc so với cùng hợp chất trong điều kiện tham khảo, tức là, với hằng số phân ly thấp hơn. Theo một số phương án, ái lực lớn hơn là ái lực lớn hơn ít nhất là 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000, hoặc 10.000 lần.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, liên quan đến các hợp chất theo sáng chế, thuật ngữ "tổng hợp" và các thuật ngữ tương tự chỉ việc tổng hợp hóa học từ một hoặc nhiều nguyên liệu tiền chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cặp chưa liên kết" hoặc "cặp electron chưa liên kết" chỉ cặp electron nằm ở vỏ ngoài cùng của nguyên tử, cụ thể là nguyên tử nitơ, không dùng để liên kết.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều biến" ở dạng danh động từ hoặc động từ chỉ tác dụng làm thay đổi hoạt tính sinh học, nhất là hoạt tính sinh học gắn với một phân tử sinh học cụ thể như protein bromodomain. Ví dụ, chất chủ vận hoặc chất đối kháng của một phân tử sinh học cụ thể điều biến hoạt tính của phân tử sinh học đó, ví dụ, enzym, bằng cách làm tăng (ví dụ, chất chủ vận, chất hoạt hóa), hoặc làm giảm (ví dụ, chất đối kháng, chất ức chế) hoạt tính của phân tử sinh học đó, như enzym. Hoạt tính này thường được thể hiện bằng nồng độ ức chế (IC_{50}) hoặc nồng độ kích thích (EC_{50}) của hợp chất đối với một chất ức chế hoặc chất hoạt hóa, tương ứng, so với, ví dụ, enzym.

"Tiền dược chất" chỉ hợp chất bất kỳ giải phóng dược chất gốc có hoạt tính có Công thức I *in vivo* khi tiền dược chất này được dùng cho đối tượng là động vật có vú. Tiền dược chất của hợp chất có Công thức I được điều chế bằng cách cải biến các nhóm chức có mặt trong hợp chất có Công thức I theo cách để các cải biến này có thể được phân cắt *in vivo* để giải phóng hợp chất gốc. Tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách cải biến các nhóm chức có mặt trong các hợp chất theo cách để các cải biến này có thể được phân cắt, hoặc theo thao tác thông thường hoặc *in vivo*, thành các hợp chất gốc. Tiền dược chất bao gồm hợp chất có công thức I, trong đó nhóm hydroxy, amino, carboxyl hoặc sulfhydryl trong hợp chất có Công thức I liên kết với nhóm bất kỳ có thể được phân cắt *in vivo* để tái tạo nhóm hydroxyl, amino, hoặc sulfhydryl tự do, một cách tương ứng. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở este (ví dụ, dẫn xuất axetat, format, và benzoat), amit, guanidin, cacbamat (ví dụ, N,N-dimetylaminocacbonyl) có nhóm chức hydroxy trong hợp chất có công thức I, và các nhóm tương tự khác. Việc điều chế, chọn lọc và sử dụng tiền dược chất được mô tả trong tài liệu: T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; và trong tài liệu: Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, các tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

"Tautome" có nghĩa là hợp chất được tạo ra bởi hiện tượng trong đó proton của một nguyên tử của phân tử dịch chuyển sang nguyên tử khác. Xem tài liệu: Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992). Tautome cũng chỉ một trong hai hoặc nhiều chất đồng phân cấu trúc tồn tại ở trạng thái cân bằng và dễ dàng chuyển hóa từ một dạng đồng phân này sang dạng đồng phân khác. Ví dụ bao gồm tautome keto-enol, như tautome axeton/propen-2-ol, tautome imin-enamin và các tautome tương tự khác, tautome mạch vòng, như glucoza/2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexanal và các tautome tương tự khác, dạng tautome của nhóm heteroaryl chứa mô hình sắp xếp nguyên tử trong vòng -N=C(H)-NH-, như pyrazol, imidazol, benzimidazol, triazol, và tetrazol. Khi hợp chất chứa, ví dụ, nhóm keto hoặc oxim hoặc gốc thơm, hiện tượng đồng phân tautome ('hiện tượng hỗ biến') có thể xuất hiện. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều tautome và do đó, bao gồm nhiều chất

đồng phân khác nhau. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể nhận biết rằng các mô hình sắp xếp nguyên tử trong vòng tautome khác có thể tồn tại. Tất cả các dạng đồng phân này của các hợp chất nêu trên rõ ràng được bao gồm trong sáng chế.

"Chất đồng phân" chỉ các hợp chất có công thức phân tử giống nhau nhưng khác nhau về bản chất hoặc thứ tự liên kết của nguyên tử bên trong chúng hoặc khác nhau về việc sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian. Chất đồng phân khác nhau về cách sắp xếp nguyên tử của chúng trong không gian được gọi bằng thuật ngữ "chất đồng phân lập thể". "Chất đồng phân lập thể" và "các chất đồng phân lập thể" chỉ các hợp chất tồn tại ở dạng đồng phân lập thể khác nhau nếu chúng có một hoặc nhiều tâm không đối xứng hoặc liên kết đôi có sự thay thế ở tâm không đối xứng, và do đó, có thể được tạo ra dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp. Chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân lập thể không phải là các ảnh trong gương của nhau được gọi bằng thuật ngữ "chất đồng phân không đối quang" và các chất đồng phần là các ảnh trong gương nhưng không chồng khít nhau được gọi bằng thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh". Khi hợp chất có tâm không đối xứng, ví dụ, nó liên kết với bốn nhóm khác nhau, có thể tồn tại cặp chất đồng phân đối ảnh. Chất đồng phân đối ảnh có thể được đặc trưng bởi cấu hình tuyệt đối của tâm không đối xứng của nó và được mô tả bằng quy tắc đánh số thứ tự R- và S- của Cahn và Prelog, hoặc bằng cách trong đó, phân tử quay quanh mặt phẳng của ánh sáng phân cực và được ký hiệu là quay phải hoặc quay trái (tức là, dưới dạng chất đồng phân (+) hoặc (-) một cách tương ứng). Hợp chất không đối xứng có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp chứa tỷ lệ bằng nhau của các chất đồng phân đối ảnh được gọi là "hỗn hợp raxemic". Trừ khi có quy định khác, phần mô tả này được dự định bao gồm chất đồng phân lập thể đơn lẻ cũng như hỗn hợp của chúng. Các phương pháp để xác định hóa học lập thể và tách chất đồng phân lập thể là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem thảo luận trong Chương 4 của tài liệu: ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 6th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007).

Các hợp chất định theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như ở dạng được solvat hóa, bao gồm cả các dạng được hydrat hóa. "Hydrat" chỉ

phức chất được tạo thành bằng cách kết hợp các phân tử nước với các phân tử hoặc ion của chất tan. "Solvat" chỉ phức được tạo ra bằng cách kết hợp các phân tử dung môi với phân tử hoặc ion của chất tan. Dung môi này có thể là hợp chất hữu cơ, hợp chất vô cơ, hoặc hỗn hợp cả hai. Solvat có nghĩa bao gồm cả hydrat. Một số ví dụ về các dung môi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dimetylsulfoxit, và nước. Nói chung, dạng được solvat hóa tương đương với dạng chưa được solvat hóa và được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình. Thông thường, tất cả các dạng vật lý là tương đương nhau cho mục đích sử dụng được dự định trong sáng chế và được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trong nội dung liên quan đến việc sử dụng, thử nghiệm hoặc sàng lọc các hợp chất mà là hoặc có thể là chất điều biến, thuật ngữ "tiếp xúc" có nghĩa rằng (các) hợp chất được làm cho ở vị trí đủ gần với phân tử, phức chất, tế bào, mô, cơ quan cụ thể, hoặc nguyên liệu cụ thể khác có thể xảy ra tương tác liên kết tiềm ẩn và/hoặc phản ứng hóa học giữa hợp chất và nguyên liệu cụ thể khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" chỉ các sinh vật sống được điều trị bằng các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật có vú bất kỳ, như người, các loài linh trưởng khác, các động vật nuôi phục vụ mục đích thể thao, các động vật được quan tâm về mặt thương mại, như gia súc, các động vật nuôi ở trang trại như ngựa, hoặc các vật nuôi trong nhà như chó và mèo.

Thuật ngữ "dùng" chỉ việc dùng qua đường miệng, dùng dưới dạng thuốc đạn, tiếp xúc khu trú, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong cơ, trong thương tổn, trong mũi hoặc dưới da, hoặc cấy ghép thiết bị giải phóng chậm, ví dụ, bơm vi thẩm thấu, cho đối tượng. Việc dùng này được thực hiện bằng đường bất kỳ, bao gồm ngoài đường tiêu hóa và qua niêm mạc (ví dụ, trong khoang miệng, dưới lưỡi, trong vòm miệng, nướu răng, mũi, âm đạo, trực tràng, hoặc qua da). Việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong tiểu động mạch, trong da, dưới da, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, và trong sọ. Các con đường phân phối khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc sử dụng các chế phẩm liposom, truyền trong tĩnh mạch, miếng dán qua da, *v.v.*

"Dạng rắn" chỉ chế phẩm rắn (nghĩa là, chế phẩm không phải ở dạng khí cũng không phải dạng lỏng) của hợp chất có dược tính thích hợp để dùng cho đối tượng là động vật được dự định cho mục đích điều trị. Dạng rắn này bao gồm phức chất bất kỳ, như muối, đồng tinh thể hoặc phức dạng vô định hình, cũng như dạng đa hình bất kỳ của hợp chất. Dạng rắn này có thể gần như là tinh thể, bán tinh thể hoặc gần như vô định hình. Dạng rắn này có thể được dùng trực tiếp hoặc được dùng để bào chế chế phẩm thích hợp có đặc tính dược lý được cải thiện. Ví dụ, dạng rắn này có thể được dùng trong chế phẩm chứa ít nhất một chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Các thuật ngữ "ngăn ngừa" ở dạng động từ, danh từ, và các biến thể ngữ pháp của nó được dùng trong bản mô tả, chỉ phương pháp làm chậm hoặc loại bỏ một phần hoặc hoàn toàn sự khởi phát hoặc sự tái phát bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý và/hoặc một hoặc nhiều triệu chứng xuất hiện của chúng hoặc tránh cho đối tượng khỏi mắc hoặc mắc lại rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý hoặc làm giảm nguy cơ mắc hoặc mắc lại rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý hoặc một hoặc nhiều triệu chứng xuất hiện của chúng ở đối tượng.

"Đau" hoặc "tình trạng đau" có thể là đau cấp tính và/hoặc mạn tính, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm màng nhện; viêm khớp (ví dụ, viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh gút); chứng đau lưng (ví dụ, đau dây thần kinh hông, thoát vị đĩa đệm, trượt đốt sống, bệnh rễ thần kinh); chứng đau do bỏng; chứng đau do ung thư; chứng đau kinh; chứng nhức đầu (ví dụ, chứng nhức nửa đầu, chứng nhức đầu cụm, chứng nhức đầu căng cơ); chứng đau đầu và mặt (ví dụ, đau dây thần kinh sọ, đau dây thần kinh sinh ba); chứng tăng cảm giác đau; chứng tăng cảm đau; chứng đau do viêm (ví dụ, chứng đau có liên quan đến hội chứng ruột kích thích, bệnh ruột viêm, viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, viêm bàng quang, chứng đau do lây nhiễm vi khuẩn, nấm hoặc virut); tạo sẹo trâu hoặc mô sẹo; đau đẻ; chứng đau cơ (ví dụ, do kết quả của viêm đa cơ, viêm da cơ, viêm cơ thể vùi, tổn thương do căng thẳng thường xuyên (ví dụ, chứng chuột rút của người viết, hội chứng ống cổ tay, viêm dây chằng, viêm bao hoạt dịch gân)); hội chứng đau cân cơ (ví dụ, chứng đau cơ xơ hóa); chứng đau do bệnh thần kinh (ví dụ, bệnh thần kinh do đái tháo đường, chứng hỏa thống, bệnh thần kinh do bị kẹt, giật bong đám rối thần kinh cánh tay, đau dây thần kinh chẩm, bệnh gút, hội chứng loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, chứng

đau chi ảo hoặc chứng đau sau cắt cụt, chứng đau dây thần kinh sau zona, hội chứng đau trung ương, hoặc chứng đau dây thần kinh do chấn thương (ví dụ, tổn thương thần kinh), bệnh (ví dụ, bệnh đái tháo đường, xơ cứng rải rác, hội chứng Guillan-Barre, bệnh nhược cơ năng, bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, hoặc điều trị ung thư); chứng đau có liên quan đến các rối loạn da (ví dụ, bệnh zona, ecpet, khối u da, u nang, bệnh u xơ thần kinh); các tổn thương do hoạt động thể thao (ví dụ, vết cắt, bong gân, căng, vết thâm tím, trật khớp, gãy, tủy sống, đầu); chứng hẹp tủy sống; chứng đau do phẫu thuật; loạn cảm đau xúc giác; các rối loạn thái dương-hàm; bệnh hoặc tổn thương mạch (ví dụ, viêm mạch, bệnh động mạch vành, tổn thương do tái tưới máu (ví dụ, tiếp sau thiếu máu cục bộ, đột quỵ, hoặc nhồi máu cơ tim); chứng đau mô hoặc cơ quan cụ thể khác (ví dụ, chứng đau mắt, chứng đau giác mạc, chứng đau xương, chứng đau tim, chứng đau nội tạng (ví dụ, thận, túi mật, dạ dày-ruột), chứng đau khớp, chứng đau răng, tính mẫn cảm vùng chậu, chứng đau vùng chậu, cơn đau thận, mất tự chủ tiểu tiện); các chứng đau có liên quan đến bệnh khác (ví dụ, bệnh thiếu máu tế bào hồng cầu hình liềm, AIDS, bệnh zona, bệnh vảy nến, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), bệnh nhiễm bụi silic, bệnh sarcoit phổi, viêm thực quản, chứng ợ nóng, rối loạn trào ngược dạ dày-thực quản, loét dạ dày và tá tràng, chứng rối loạn tiêu hóa chức năng, bệnh tái hấp thu xương, chứng loãng xương, bệnh sốt rét não, viêm màng não do vi khuẩn); hoặc đau do thải loại mảnh ghép ở vật chủ hoặc thải loại mảnh ghép khác loài.

"Dạng liều đơn vị" chỉ dược phẩm được dự định để dùng một lần để điều trị cho đối tượng bị bệnh hoặc tình trạng y tế. Mỗi dạng liều đơn vị thường chứa mỗi trong số các thành phần có hoạt tính theo sáng chế cộng với tá dược dược dụng. Ví dụ về các dạng liều đơn vị này là các viên nén đơn lẻ, các viên nang đơn lẻ, bột rời, dịch lỏng, thuốc mỡ, kem bôi, thuốc nhỏ mắt, thuốc đạn, nhũ tương hoặc hỗn dịch. Việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể cần dùng định kỳ dạng liều đơn vị, ví dụ, một liều đơn vị hai hoặc nhiều lần trong một ngày, một lần khi ăn, cứ 4 giờ dùng một lần hoặc khoảng giãn cách khác, hoặc chỉ dùng một lần một ngày. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng" chỉ dạng liều đơn vị được thiết kế để dùng qua đường miệng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa các tỷ lệ không tự nhiên của các đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều trong số các nguyên tử tạo ra các hợp chất này. Ví dụ, các hợp chất có thể được đánh dấu phóng xạ bằng các đồng vị có hoạt tính phóng xạ, như ví dụ triti (^{3}H), iodin-125 (^{125}I), cacbon-14 (^{14}C), cacbon-11 (^{11}C) hoặc flo-18 (^{18}F). Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, bất kể có hoạt tính phóng xạ hay không, đều được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "được đơteri hóa" như được sử dụng ở đây một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm, có nghĩa là nguyên tử đơteri được thế. Khi vị trí cụ thể được chỉ rõ là giữ đơteri (được nêu là "D" hoặc "đơteri"), cần phải hiểu rằng mức độ phổ biến của đơteri ở vị trí này gần như lớn hơn mức độ phổ biến trong tự nhiên của đơteri, mà bằng 0,015% (tức là, kết hợp ít nhất 50,1% đơteri).

Thuật ngữ "chất tương tự được đơteri hóa" như được sử dụng trong bản mô tả, một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm, có nghĩa là nguyên tử đơteri được thế ở vị trí hydro. Chất tương tự được đơteri hóa theo sáng chế có thể là dẫn xuất được thế đơteri một phần hoặc hoàn toàn. Tốt hơn nếu hợp chất được thế đơteri theo sáng chế có nhóm alkyl, aryl hoặc heteroaryl được thế đơteri một phần hoặc hoàn toàn. Theo một phương án, hợp chất được thế đơteri theo sáng chế có nhóm alkyl được thế đơteri một phần hoặc hoàn toàn, ví dụ, $-CD_3$, CD_2CD_3, $-CD_2CD_2CD_3$ (n-propyl-D7), $-CD(CD_3)_2$ (iso-propyl-D7), $-CD_2CD_2CD_2CD_3$ (n-butyl-D9), $-CD_2-CD(CD_3)_2$ (iso-butyl-D9) và các nhóm tương tự khác. Theo phương án khác, hợp chất được thế đơteri theo sáng chế có nhóm aryl được thế đơteri một phần hoặc hoàn toàn như phenyl, ví dụ, C_6D_5 hoặc heteroaryl được thế đơteri một phần hoặc hoàn toàn, ví dụ, pyrazoly-d_2, thiazoly-d_2, pyridyl-d_3, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, liên quan đến trình tự axit amin hoặc trình tự axit nucleic, thuật ngữ “thể phân lập” chỉ trình tự được tách ra từ ít nhất là một phần của trình tự axit amin và/hoặc trình tự axit nucleic mà nó thường sẽ kết hợp.

Liên quan đến trình tự axit amin hoặc trình tự axit nucleic, thuật ngữ “được tinh chế” thể hiện rằng phân tử quan tâm cấu thành nên tỷ lệ các phân tử sinh học trong chế phẩm cao hơn đáng kể tỷ lệ quan sát được trong chế phẩm trước đó, ví dụ trong môi trường nuôi cấy tế bào. Tỷ lệ lớn hơn có thể là lớn hơn gấp 2 lần, 5 lần, 10 lần, hoặc lớn hơn 10 lần, so với tỷ lệ phát hiện được trong chế phẩm trước đó.

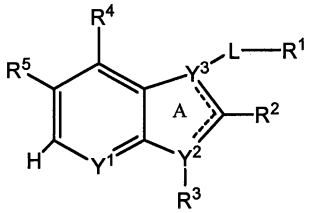
Phần bộc lộ cũng bao gồm hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị giống với các hợp chất được nêu ở đây, nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về đồng vị có có thể kết hợp vào trong hợp chất theo sáng chế bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, như, nhưng không giới hạn ở ^{2}H (đơteri, D), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, và ^{125}I. Trừ khi có chỉ định khác, khi vị trí được chỉ định cụ thể là "H" hoặc "hydro", vị trí này được hiểu là có hydro ở thành phần đồng vị có thừa trong tự nhiên của nó hoặc đồng vị của nó, như đơteri (D) hoặc triti (^{3}H). Một số hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị (ví dụ, hợp chất được đánh dấu ^{3}H và ^{14}C) là hữu dụng trong thử nghiệm phân bố mô hợp chất và/hoặc cơ chất. Đồng vị triti hóa (tức là, ^{3}H) và cacbon-14 (tức là, ^{14}C) và flo-18 (^{18}F) là hữu dụng do dễ điều chế và phát hiện. Ngoài ra, việc thay thế bằng đồng vị nặng hơn như đơteri (tức là, ^{2}H) có thể mang lại một số lợi ích điều trị do tính ổn định chuyển hóa tốt hơn (ví dụ, tăng chu kỳ bán rã *in vivo* hoặc giảm nhu cầu liều) và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế nhìn chung có thể được điều chế theo quy trình sau tương tự với quy trình được bộc lộ trong sơ đồ và trong các ví dụ ở dưới đây, bằng cách thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị cho chất không được đánh dấu đồng vị.

II. Tổng quan

Sáng chế bộc lộ một số hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), và công thức con tổng quát, hợp chất như được nêu trong yêu cầu bảo hộ, và hợp chất được mô tả ở đây là chất điều biến của bromodomain và việc sử dụng hợp chất này trong điều trị bệnh hoặc tình trạng.

III. Hợp chất

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, tautome, chất đồng phân hoặc chất tương tự được đoteri hóa của nó; trong đó các biến số R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L, Y^1, Y^2, Y^3 và ký hiệu ===== là như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế. Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), ký hiệu ===== là liên kết đơn hoặc liên kết đôi để duy trì vòng A 5 cạnh thơm. Theo một phương án về hợp chất có công thức (I), ký hiệu ===== thể hiện liên kết đơn.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I),

(i) Y^2 là N và Y^3 là C; hoặc

(ii) Y^2 là C và Y^3 là N;

Y^1 là CH hoặc N;

L là liên kết, C_{1-6}alkylen tùy ý được thế, C_{1-6}alkylen được đoteri hóa tùy ý được thế, -$C(R^6R^7)$- tùy ý được thế, –$C(O)NR^9$-, -$CH_2N(R^9)$-, -$SO_2N(R^9)$-, -$N(R^9)C(O)N(R^9)$-, -$N(R^9)SO_2$-, -$N(R^9)CH_2$-, -OC_{1-4}alkylen-, -C_{1-4}alkylen-O-, -$NR^9C(O)$-, -$N(R^5)SO_2$-, -C(O)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -S-, -$P(O)(R^a)$-, C_{2-6}alkenylen tùy ý được thế, -$CH=C(R^b)$- tùy ý được thế hoặc –$Si(R^c)(R^c)$, trong đó mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, halogen, -OH, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được đoteri hóa, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, aryl, aryl-C_{1-4} alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}haloalkoxy, R^j, -OR^d, -NR^dR^d, -$C(O)OR^d$, -$OC(O)R^d$, -$OC(O)OR^d$, -$C(O)R^d$, -$NHC(O)R^d$, -$C(O)NR^dR^d$, -SO_2R^d, -$NHSO_2R^d$ hoặc -$SO_2NR^dR^d$; hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S hoặc là oxo; trong đó ở mỗi lần xuất hiện, R^6 hoặc R^7 tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 được chọn độc lập từ phần tử R^h; trong đó phần thơm hoặc béo của L tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^e được chọn độc lập từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, -OH, -CN, -NH_2, vinyl, etynyl, C_{3-6}xycloalkyl, aryl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}haloalkoxy, -$C(O)OR^f$, -$OC(O)R^f$, -$OC(O)OR^f$, -$C(O)R^f$, -$NHC(O)R^f$, -$C(O)NR^fR^f$, -SO_2R^f, -$NHSO_2R^f$ hoặc -$SO_2NR^fR^f$; R^9 là H, C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-4}haloalkyl; R^a là C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; mỗi R^d được chọn độc lập từ H, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl hoặc aryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế; mỗi R^f độc lập là H hoặc C_{1-6}alkyl; R^b là H hoặc C_{1-6}alkyl; hoặc R^b và R^1

cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế, có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa; mỗi R^c độc lập là C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy;

mỗi R^1, R^2 và R^4 độc lập là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkenyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkynyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế, xycloalkylalkyl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, heteroarylalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế hoặc R^{13}, trong đó R^{13} được chọn từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-CH=C(R^g)(R^g)$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(S)R^g$, $-P(=O)HR^g$, $-P(=O)R^gR^g$, $-PH(=O)OR^g$, $-P(=O)(OR^g)_2$, $-OP(=O)(OR^g)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(S)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(S)OR^g$, $-S(O)R^g$, $-S(O)_2R^g$, $-C(O)NHR^g$, $-C(S)NHR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(S)NR^gR^g$, $-S(O)_2NHR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-C(NH)NHR^g$, $-C(NH)NR^gR^g$, $-NHC(O)R^g$, $-NHC(S)R^g$, $-NR^gC(O)R^g$, $-NR^gC(S)R^g$, $-NHS(O)_2R^g$, $-NR^gS(O)_2R^g$, $-NHC(O)NHR^g$, $-NHC(S)NHR^g$, $-NR^gC(O)NH_2$, $-NR^gC(S)NH_2$, $-NR^gC(O)NHR^g$, $-NR^gC(S)NHR^g$, $-NHC(O)NR^gR^g$, $-NHC(S)NR^gR^g$, $-NR^gC(O)NR^gR^g$, $-NR^gC(S)NR^gR^g$, $-NHS(O)_2NHR^g$, $-NR^gS(O)_2NH_2$, $-NR^gS(O)_2NHR^g$, $-NHS(O)_2NR^gR^g$, $-NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $-NHR^g$ hoặc $-NR^gR^g$, trong đó mỗi R^g độc lập là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkenyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkynyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế, xycloalkylalkyl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, heteroarylalkyl tùy ý được thế hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế; hoặc hai nhóm R^g khi gắn vào cùng một nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng với nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa; trong đó phần thơm hoặc béo của R^g tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^h được chọn độc lập từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CH=C(R^i)(R^i)$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-B(OH)_2$, $-Si(R^i)_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$,

$-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^i$, $-SR^i$, $-OC(O)R^i$, $-OC(S)R^i$, $-P(=O)HR^i$, $-P(=O)R^iR^i$, $-PH(=O)OR^i$, $-P(=O)(OR^i)_2$, $-OP(=O)(OR^i)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^i$, $-C(O)R^i$, $-C(S)R^i$, $-C(O)OR^i$, $-C(S)OR^i$, $-S(O)R^i$, $-S(O)_2R^i$, $-C(O)NHR^i$, $-C(S)NHR^i$, $-C(O)NR^iR^i$, $-C(S)NR^iR^i$, $-S(O)_2NHR^i$, $-S(O)_2NR^iR^i$, $-C(NH)NHR^i$, $-C(NH)NR^iR^i$, $-NHC(O)R^i$, $-NHC(S)R^i$, $-NR^iC(O)R^i$, $-NR^iC(S)R^i$, $-NHS(O)_2R^i$, $-NR^iS(O)_2R^i$, $-NHC(O)NHR^i$, $-NHC(S)NHR^i$, $-NR^iC(O)NH_2$, $-NR^iC(S)NH_2$, $-NR^iC(O)NHR^i$, $-NR^iC(S)NHR^i$, $-NHC(O)NR^iR^i$, $-NHC(S)NR^iR^i$, $-NR^iC(O)NR^iR^i$, $-NR^iC(S)NR^iR^i$, $-NHS(O)_2NHR^i$, $-NR^iS(O)_2NH_2$, $-NR^iS(O)_2NHR^i$, $-NHS(O)_2NR^iR^i$, $-NR^iS(O)_2NR^iR^i$, R^i, $-NHR^i$ hoặc $-NR^iR^i$, trong đó mỗi R^i độc lập là C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-2}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, trong đó mỗi R^i tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm R^p được chọn độc lập từ halogen, CN, -OH, $-NH_2$, $-N(R^q)(R^q)$, $-NO_2$, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-P(=O)HR^q$, $-P(=O)R^qR^q$, $-PH(=O)OR^q$, $-P(=O)(OR^q)_2$, $-OP(=O)(OR^q)_2$, $-OC(O)R^q$, $-OC(S)R^q$, $-C(O)R^q$, $-C(S)R^q$, $-C(O)OR^q$, $-S(O)_2R^q$, $-C(O)NHR^q$, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} haloalkoxy, trong đó R^q là C_{1-6}alkyl;

R^3 là H, halogen, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{1-6}alkyl được đoteri hóa tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroaryl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkenyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế hoặc R^j được chọn từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-CH=C(R^k)(R^k)$, $-OR^k$, $-SR^k$, $-OC(O)R^k$, $-OC(S)R^k$, $-P(=O)HR^k$, $-P(=O)R^kR^k$, $-PH(=O)OR^k$, $-P(=O)(OR^k)_2$, $-OP(=O)(OR^k)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^k$, $-C(O)R^k$, $-C(S)R^k$, $-C(O)OR^k$, $-C(S)OR^k$, $-S(O)R^k$, $-S(O)_2R^k$, $-C(O)NHR^k$, $-C(S)NHR^k$, $-C(O)NR^kR^k$, $-C(S)NR^kR^k$, $-S(O)_2NHR^k$, $-S(O)_2NR^kR^k$, $-C(NH)NHR^k$, $-C(NH)NR^kR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHC(S)R^k$, $-NR^kC(O)R^k$, $-NR^kC(S)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$, $-NR^kS(O)_2R^k$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHC(S)NHR^k$, $-NR^kC(O)NH_2$, $-NR^kC(S)NH_2$, $-NR^kC(O)NHR^k$, $-NR^kC(S)NHR^k$, $-NHC(O)NR^kR^k$, $-NHC(S)NR^kR^k$, $-NR^kC(O)NR^kR^k$, $-NR^kC(S)NR^kR^k$, $-NHS(O)_2NHR^k$, $-NR^kS(O)_2NH_2$, $-NR^kS(O)_2NHR^k$, $-NHS(O)_2NR^kR^k$, $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-NHR^k$ hoặc $-NR^kR^k$; hoặc hai nhóm R^k khi được gắn vào cùng một

nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng với nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa; trong đó mỗi R^k độc lập là H, C_{1-6}alkyl hoặc aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, trong đó phần thơm hoặc béo của R^k tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^h;

R^5 là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S; hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế; và

=====là liên kết đơn hoặc liên kết đôi để duy trì vòng 5 cạnh A là thơm, với điều kiện là hợp chất này không phải là 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol. Theo một số phương án, khi Y^3 là N, Y^3 và L không tạo thành liên kết nitơ-nitơ, ví dụ, liên kết giữa Y^3 và L không phải là liên kết nitơ-nitơ. Theo một số phương án, R^5 là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S. Theo một phương án khác, R^5 là heteroxycloalkyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con bất kỳ của công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây, R^2 và/hoặc R^3 không phải là hydro. Theo một số phương án, khi L là –C(O)- hoặc $–CH_2$-, R^2 và/hoặc R^3 không phải là hydro. Theo một phương án, R^2 không phải là hydro. Theo một phương án khác, R^3 không phải là hydro. Theo một phương án khác nữa, R^2 và R^3 không phải là hydro. Theo một phương án khác, R^2 là hydro và R^3 không phải là hydro. Theo một số phương án, R^2, R^3 và –L-R^1 không đồng thời là hydro. Theo một số phương án, R^3 và –L-R^1 không đồng thời là hydro. Theo một số phương án được ưu tiên, R^3 không phải là hydro và –L-R^1 không phải là hydro. Theo một số phương án được ưu tiên khác, -L-R^1 không phải là hydro. Theo một số phương án, khi Y^1 và Y^2 là N và Y^3 là C, R^3 và –L-R^1 không đồng thời là hydro. Theo một số phương án, khi Y^1 và Y^2 là N và Y^3 là C, R^3 và –L-R^1 không là hydro. Theo một phương án khác, R^2 là hydro, -L-R^1 không phải là hydro và R^3 không phải là hydro. Theo một số phương án, khi L là liên kết, R^3 và R^1 không đồng thời là hydro. Theo một số phương án, khi L là liên kết, R^3

và R^1 không là hydro. Theo một số phương án, khi R^2 và R^4 là hydro, phần tử thế –L-R^1 không phải là hydro. Theo một phương án, khi R^2 và R^4 là hydro, R^3 không phải là hydro. Theo một phương án, khi phần tử thế –L-R^1 là hydro, R^3 là phần tử thế khác hydro. Theo một phương án, khi R^3 là hydro, nhóm -L-R^1 không phải là hydro. Theo một số phương án, khi Y^1 và Y^2 là N và R^3 là H, thì, R^1 không là H hoặc aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, khi Y^1 là N, Y^2 là N, L là –C(O)-, -S-, -CH(OH)- hoặc $–CH_2$- và R^3 là H, thì, R^1 không phải là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, khi Y^1 và Y^2 là N, R^5 là pyrazolyl tùy ý được thế, pyrdyl tùy ý được thế, thiophenyl tùy ý được thế, furanyl tùy ý được thế, pyrolyl tùy ý được thế, imidazolyl tùy ý được thế hoặc 4-morpholino tùy ý được thế và R^3 là H, thì, R^1 không là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, khi Y^1 là CH, Y^2 là N và Y^3 là C, thì, R^3 không là H hoặc R^j. Theo một số phương án, khi Y^1 là CH, Y^2 là N và Y^3 là C, thì, R^3 không là H hoặc $–S(O)_2R^k$ hoặc $–C(O)R^k$.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I),

(i) Y^1 là N; Y^2 là N và Y^3 là CH; hoặc

(ii) Y^1 là N; Y^2 là C và Y^3 là N;

L là C_{1-6}alkylen tùy ý được thế, C_{1-6}alkylen được đoteri hóa tùy ý được thế, -$C(R^6R^7)$- tùy ý được thế, $–C(O)NR^9$-, $-CH_2N(R^9)$-, $-SO_2N(R^9)$-, $-N(R^9)C(O)N(R^9)$-, $-N(R^9)SO_2$-, $-N(R^9)CH_2$-, $-OC_{1-4}$alkylen-, $-C_{1-4}$alkylen-O-, $-NR^9C(O)$-, $-N(R^5)SO_2$-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2$-, -O-, -S-, $-P(O)(R^a)$-, C_{2-6}alkenylen tùy ý được thế, $-CH=C(R^b)$- tùy ý được thế hoặc $–Si(R^c)(R^c)$, trong đó mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, halogen, -OH, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được đoteri hóa, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, aryl, aryl-C_{1-4} alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}haloalkoxy, R^j, $-OR^d$, $-NR^dR^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-C(O)R^d$, $-NHC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^d$, $-SO_2R^d$, $-NHSO_2R^d$ hoặc $-SO_2NR^dR^d$; hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S hoặc oxo; trong đó ở mỗi lần xuất hiện, R^6 hoặc R^7 tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử R^h được chọn độc lập; trong đó phần thơm hoặc béo của L tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^e được chọn độc lập từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, -OH, -CN, $-NH_2$, vinyl, etynyl, C_{3-6}xycloalkyl, aryl, C_{1-6}haloalkyl,

C_{1-6}haloalkoxy, -C(O)OR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)OR^f, -C(O)R^f, -NHC(O)R^f, -C(O)NR^fR^f, -SO_2R^f, -$NHSO_2R^f$ hoặc -$SO_2NR^fR^f$; R^9 là H, C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-4}haloalkyl; R^a là C1-6alkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; mỗi R^d được chọn độc lập từ H, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl hoặc aryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế; mỗi R^f độc lập là H hoặc C_{1-6}alkyl; R^b là H hoặc C_{1-6}alkyl; hoặc R^b và R^1 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa; mỗi R^c độc lập là C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy;

R^2 và R^4 là H;

R^3 là halogen, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-C1-4alkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroaryl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkenyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl tùy ý được thế hoặc R^j được chọn từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-CH=C(R^k)(R^k)$, $-OR^k$, $-SR^k$, $-OC(O)R^k$, $-OC(S)R^k$, $-P(=O)HR^k$, $-P(=O)R^kR^k$, $-PH(=O)OR^k$, $-P(=O)(OR^k)_2$, $-OP(=O)(OR^k)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^k$, $-C(O)R^k$, $-C(S)R^k$, $-C(O)OR^k$, $-C(S)OR^k$, $-S(O)R^k$, $-S(O)_2R^k$, $-C(O)NHR^k$, $-C(S)NHR^k$, $-C(O)NR^kR^k$, $-C(S)NR^kR^k$, $-S(O)_2NHR^k$, $-S(O)_2NR^kR^k$, $-C(NH)NHR^k$, $-C(NH)NR^kR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHC(S)R^k$, $-NR^kC(O)R^k$, $-NR^kC(S)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$, $-NR^kS(O)_2R^k$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHC(S)NHR^k$, $-NR^kC(O)NH_2$, $-NR^kC(S)NH_2$, $-NR^kC(O)NHR^k$, $-NR^kC(S)NHR^k$, $-NHC(O)NR^kR^k$, $-NHC(S)NR^kR^k$, $-NR^kC(O)NR^kR^k$, $-NR^kC(S)NR^kR^k$, $-NHS(O)_2NHR^k$, $-NR^kS(O)_2NH_2$, $-NR^kS(O)_2NHR^k$, $-NHS(O)_2NR^kR^k$, $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-NHR^k$ hoặc $-NR^kR^k$; hoặc hai nhóm R^k khi gắn vào cùng một nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng với nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa; trong đó mỗi R^k độc lập là H, C_{1-6}alkyl hoặc aryl, arylalkyl, heteroaryl,

heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, trong đó phần thơm hoặc béo của R^k tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^h;

R^5 là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S; hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế; và

------ là liên kết đơn hoặc liên kết đôi để duy trì vòng 5 cạnh A là thơm, với điều kiện là hợp chất này không phải là 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol; hoặc R^3 và –L-R^1 không đồng thời là hydro. Theo một số phương án được ưu tiên, R^5 là heteroaryl 5 cạnh tùy ý được thế. Theo một phương án, R^5 là heteroxycloalkyl có 1 đến 2 nguyên tử vòng khác loại được chọn từ O, N hoặc S, trong đó một hoặc hai nguyên tử cacbon trong vòng tùy ý được thế bằng –C(O)-, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 2 phần tử được chọn từ C_{1-4}alkyl, OH hoặc NH_2.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), hợp chất có phân tử lượng thấp hơn 600. Theo một số phương án được ưu tiên, hợp chất có phân tử lượng thấp hơn 550. Theo một số phương án được ưu tiên khác, hợp chất có phân tử lượng thấp hơn 500. Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, hợp chất có phân tử lượng thấp hơn 450. Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, hợp chất có phân tử lượng thấp hơn 400. Theo một số phương án được ưu tiên khác, hợp chất có phân tử lượng thấp hơn 300.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 là N. Theo các phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là CH. Theo các phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^2 là C và Y^3 là N. Theo các phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^2 là N và Y^3 là C. Theo một số phương án được ưu tiên, Y^1 là N. Theo một số phương án được ưu tiên khác, Y^1 là N, Y^2 là N và Y^3 là C. Theo một số phương án được ưu tiên khác, Y^1 là N, Y^2 là C và Y^3 là N. Tất cả các biến số khác là như được xác định trong công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) (ví dụ, công thức (II), (III), (IV) hoặc (V)) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), L là liên kết, C_{1-6}alkylen, C_{1-6}alkylen được đơteri hóa, -C(R^6R^7)-, -C(O)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -S-, -P(O)(R^a)-, C_{2-6}alkenylen, -CH=C(R^b)- hoặc –Si(R^c)(R^c). Phần tử thế R^6, R^7, R^a và R^b là như được xác định trong công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) (ví dụ, công thức (II), (III), (IV) hoặc (V)) hoặc trong phương án bất kỳ của hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây. Trong một số trường hợp, mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, halogen, -OH, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4} alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}haloalkoxy, -OR^d, -NR^dR^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -OC(O)OR^d, -C(O)R^d, -NHC(O)R^d, -C(O)NR^dR^d, -SO_2R^d, -$NHSO_2R^d$ hoặc -$SO_2NR^dR^d$; hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng 3 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S. R^d là như được xác định trong công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) (ví dụ, công thức (II), (III), (IV) hoặc (V)) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I)) như được mô tả ở đây. Trong một số trường hợp khác, R^b và R^1 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa. Trong một trường hợp, L là liên kết. Trong một trường hợp khác, L là -C(R^6R^7)-. Tất cả các biến số khác là như được xác định trong công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) (ví dụ, công thức (II), (III), (IV) hoặc (V)) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L là –C(O)NR^9-, -$CH_2N(R^9)$-, -$SO_2N(R^9)$-, -$N(R^9)$C(O)$N(R^9)$-, -$N(R^9)SO_2$-, -$N(R^9)CH_2$-, -OC_{1-4}alkylen-, -C_{1-4}alkylen-O-, -NR^9C(O)- hoặc -$N(R^9)SO_2$-, khi R^9 là H, C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-4}haloalkyl. Tất cả các biến số khác là như được xác định trong công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) (ví dụ, công thức (II), (III), (IV) hoặc (V)) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L là liên kết, -CD_2-, C_{1-6}alkylen, -C(R^6R^7)-, -C(O)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -S-, -P(O)(R^a)-, C_{2-6}alkenylen, -

CH=C(R^b)- hoặc –Si(R^c)(R^c), trong đó R^6, R^7, R^a, R^b và R^c là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L là liên kết, -CD_2-, C_{1-6}alkylen, -C(O)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -S-, -P(O)(C_{1-6}alkyl)-, -P(O)(aryl)-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF_2-, -CH(C_{1-6}alkyl)-, -C(OC_{1-6}alkyl)-, -C(C_{1-6}alkyl)$_2$-, -CH(C_{3-6}xycloalkyl)-, -CH(haloalkyl)-, -C(C_{3-6}xycloalkyl)$_2$-, C_{2-6}alkenylen, -CH(R^8)-, -C(C_{1-6}alkyl)(R^8)-, -CHCH=C(R^b)- hoặc –Si(R^c)(R^c), mỗi R^8 được chọn độc lập từ C_{1-6}alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, R^d, -OR^d, -N$R^d$$R^d$, -C(O)O$R^d$, -OC(O)$R^d$, -OC(O)O$R^d$, -C(O)$R^d$, -NHC(O)$R^d$, -C(O)N$R^d$$R^d$, -$SO_2$$R^d$, -NHS$O_2$$R^d$ hoặc -SO_2N$R^d$$R^d$; trong đó phần thơm hoặc béo của L tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^e. Trong một số trường hợp, R^8 được thế tiếp bằng 1 đến 3 R^{10} được chọn độc lập từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, -OH, -CN, -NH_2, C_{3-6}xycloalkyl, aryl, C_{1-6}haloalkyl hoặc C_{1-6}haloalkoxy. Theo một số phương án, L là liên kết, -CH_2-, -CD_2-, -C(O)-, -C(OC_{1-6}alkyl)-, -CH(C_{1-6}alkyl)-, -C(C_{1-6}alkyl)$_2$-, -CH(OH)-, -CHF-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -S-, -P(O)(C_{1-6}alkyl)-, -P(O)(C_6H_5)-, -CH(C_{3-6}xycloalkyl)-, -C(C_{3-6}xycloalkyl)$_2$-, -C(OH)(C_{1-6}alkyl)-, -CH(COOH)-, -CH(CONR^b)-, -Si(C_{1-6}alkyl)$_2$- hoặc -CH(CD_2OH)-, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^e. Tất cả các biến số khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L là -CH=C(R^b)-, trong đó R^b và R^1 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh được chọn từ xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten hoặc xyclohexen, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^j; hoặc 1 đến 3 R^h; hoặc 1 đến 3 nhóm R^e. Theo một số phương án, -CH=C(R^b)(R^1) là xyclopropylidenmetyl, xyclobutylidenmetyl, xyclopentylidenmetyl, xyclohexylidenmetyl, (E)-xyclopent-2-en-1-ylidenmetyl, xyclopent-3-en-1-ylidenmetyl, xyclohex-2-en-1-ylidenmetyl, xyclohex-3-en-1-ylidenmetyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^j; hoặc 1 đến 3 R^h; hoặc 1 đến 3 nhóm R^e.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L là -CH=C(R^b)-, trong đó R^b và R^1 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalky 4 đến 8 cạnh được chọn từ oxetan, azetidin, pyrolidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, piperidin, piperazin, tetrahydrothiopyran, tetrahydrothiopyran-S-oxit hoặc tetrahydrothiopyran-S,S-oxit, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^j; hoặc 1 đến 3 R^h; hoặc 1 đến 3 nhóm R^e. Theo một số phương án, -CH=C(R^b)(R^1) là oxetan-3-ylidenmetyl, tetrahydropyran-4-ylidenmetyl, tetrahydropyran-3-ylidenmetyl, azetidin-3-ylidenmetyl, pyrolidin-3-ylidenmetyl, tetrahydrofuran-3-ylidenmetyl, tetrahydrothiopyran-4-ylidenmetyl, tetrahydrothiopyran-3-ylidenmetyl, tetrahydrothiopyran-S-oxit-4-ylidenmetyl hoặc tetrahydrothiopyran-S,S-oxit-4-ylidenmetyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^j; hoặc 1 đến 3 R^h.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L là liên kết, -CH_2-, -CD_2-, -C(O)-, -CH(OH)-, -CH(OCH_3)-, -C(CH_3)$_2$-, -CH(xyclopropyl)-, -C(xyclopropyl)$_2$-, -CH(xyclobutyl)-, -CH(xyclopentyl)-, -CH(xyclohexyl)-, -CH(-CH=CH_2)-, -CH(-C≡CH)-, -C(C_{1-6}alkyl)(OH)-, -CH(butyl)-, -CH(butyl)(OH)-, -CH(propyl)-, -CH(CH_3)-, -CHF-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -S-, -P(O)(CH_3)-, -P(O)(C_6H_5)-, -CH(C_{3-6}xycloalkyl)-, -C(C_{3-6}xycloalkyl)$_2$-, -C(OH)(C_{1-6}alkyl)-, -CH(COOH)-, -CH(CONR^b)-, -Si(C_{1-6}alkyl)$_2$- hoặc -CH(CD_2OH)-, -CH(C(O)OEt)-, -CH(CH_2F)-, -CH(CH_2OH)-, -CH(CH_2CN)-, -CH(COOH)-, -CH(CONH-xyclopropyl)-, -Si(i-propyl)$_2$-, -CH(CH_2CH_3)-, -CH(Ph)-, -CH(CD_3)-, -CH(pyridyl)-, -CH(pyridyl)(OH)-, -CH(2-pyridyl)-, -CH(2-pyridyl)(OH)-, hoặc –CH(CD_2OH)-, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^j; hoặc 1 đến 3 R^h; hoặc 1 đến 3 R^e; hoặc 1 đến 3 R^{10}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^g. Tất cả các biến số R^1 đến R^5 và Y^1 đến Y^3 khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L là -CH_2-, -CD_2-, -C(O)-, -CH(OH)-, -CH(OCH_3)-, -C(CH_3)$_2$-, -CH(xyclopropyl)-, -C(xyclopropyl)$_2$-, -CH(xyclobutyl)-, -CH(xyclopentyl)-, -CH(xyclohexyl)-, -CH(-CH=CH_2)-, -CH(-C≡CH)-, -C(C_{1-6}alkyl)(OH)-, -CH(butyl)-, -CH(butyl)(OH)-, -CH(propyl)-, -CH(CH_3)-, -CHF-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -S-, -P(O)(CH_3)-, -P(O)(C_6H_5)-, -CH(C_{3-6}xycloalkyl)-, -

$C(C_{3-6}xycloalkyl)_2$-, -C(OH)(C_{1-6}alkyl)-, -CH(COOH)-, -CH($CONR^b$)-, -Si(C_{1-6}alkyl)$_2$- hoặc -CH(CD_2OH)-, -CH(C(O)OEt)-, -CH(CH_2F)-, -CH(CH_2OH)-, -CH(CH_2CN)-, -CH(COOH)-, -CH(CONH-xyclopropyl)-, -Si(i-propyl)$_2$-, -CH(CH_2CH_3)-, -CH(Ph)-, -CH(CD_3)-, -CH(pyridyl)-, -CH(pyridyl)(OH)-, -CH(2-pyridyl)-, -CH(2-pyridyl)(OH)-, hoặc –CH(CD_2OH)-, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^j; hoặc 1 đến 3 R^h; hoặc 1 đến 3 R^e; hoặc 1 đến 3 R^{10}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^g. Tất cả các biến số R^1 đến R^5 và Y^1 đến Y^3 khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

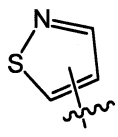
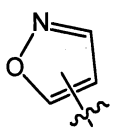
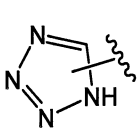
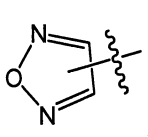
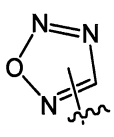
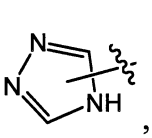
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), L là -CH_2-, -CD_2-, -C(O)-, -$C(CH_3)_2$-, -CH(xyclopropyl)-, -SO_2-, -CH(CH_2CH_3)-, -CH(Ph)-, -CH(CD_3)-, -CH(pyridyl)-, -CH(pyridyl)(OH)-, -CH(2-pyridyl)-, -CH(2-pyridyl)(OH)-, hoặc –CH(CD_2OH)-, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^j; hoặc 1 đến 3 R^h; hoặc 1 đến 3 R^e; hoặc 1 đến 3 R^{10}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^g. Theo một số phương án được ưu tiên, L là CH_2, –CH(CH_3)-, -CH(CH_2CH_3)- hoặc -CH(Ph)-. Tất cả các biến số R^1 đến R^5 và Y^1 đến Y^3 khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

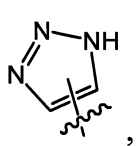
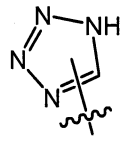
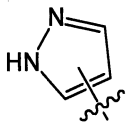
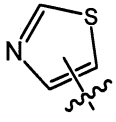
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), công thức con tổng quát bất kỳ và phương án bất kỳ như được mô tả ở đây, L là –C(R^6)(R^7)-. Theo một số ví dụ, R^6 là C_{1-6}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^p được chọn độc lập. Theo một số phương án được ưu tiên, L là –C(R^6)(R^7)-, trong đó R^6 là H hoặc D và R^7 là H, D, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được đơteri hóa, aryl hoặc heteroaryl, trong đó alkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi trong số phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án được ưu tiên khác, L là –CH_2-, -CD_2-, -C(R^7)- hoặc –CD(R^7)-, trong đó R^7 được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số R^1 đến R^5 và Y^1 đến Y^3 khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc

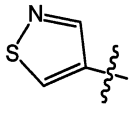
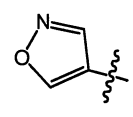
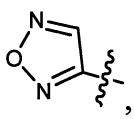
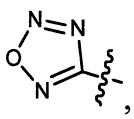
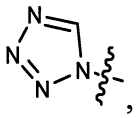
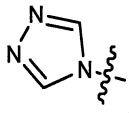
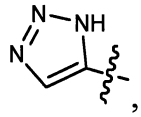
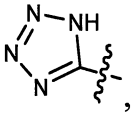
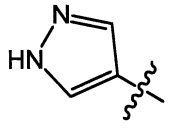
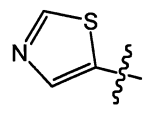
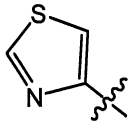
công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

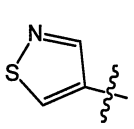
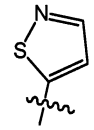
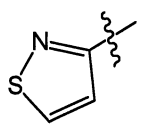
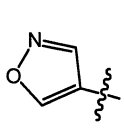
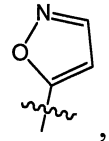
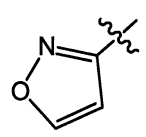
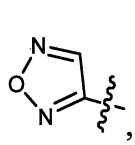
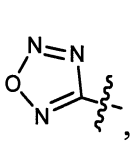
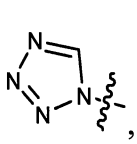
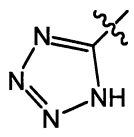
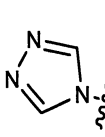
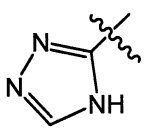
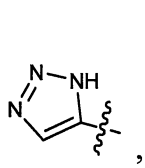
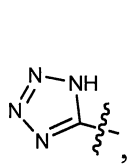
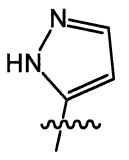
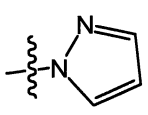
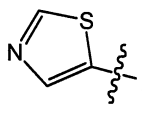
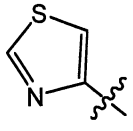
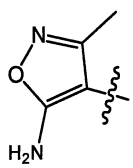
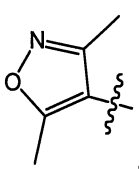
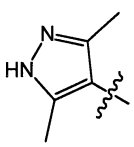
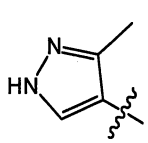
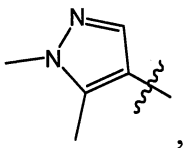
Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) (ví dụ, công thức (II), (III), (IV) hoặc (V)) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, nguyên tử hydro trong L tùy ý được thế bằng 1 đến 12, hoặc 1 đến 8, hoặc 1 đến 6, hoặc 1 đến 3 hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 và 12 nguyên tử đơteri có tỷ lệ kết hợp đơteri ít nhất 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đơteri. Theo một số phương án, mỗi nguyên tử hydro trong G tùy ý được thế bằng nguyên tử đơteri có tỷ lệ kết hợp đơteri ít nhất 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đơteri.

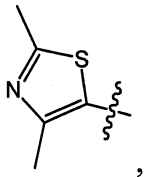
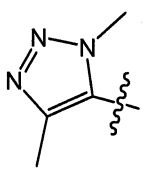
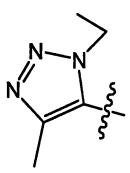
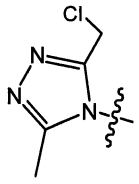
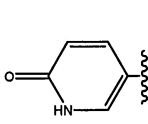
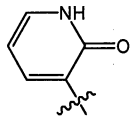
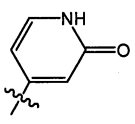
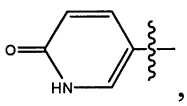
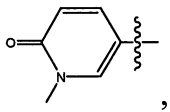
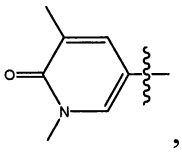
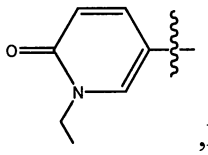
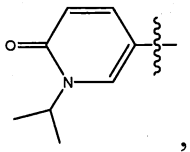
Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^5 là heteroaryl 5 cạnh tùy ý được thế có từ 2 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S. Trong một số trường hợp, R^5 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11} được chọn độc lập từ D, halogen, $C_{1\text{-}6}$alkyl, $C_{1\text{-}4}$haloalkyl, OH, NH_2, $C_{1\text{-}4}$haloalkoxy, CN hoặc R^p, trong đó hydro tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 nguyên tử đơteri. Trong một số trường hợp, R^{11} là D, halogen, $C_{1\text{-}6}$alkyl, $C_{1\text{-}4}$haloalkyl, $C_{1\text{-}4}$haloalkoxy hoặc CN, trong đó hydro tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 nguyên tử đơteri. Trong một số ví dụ, R^{11} là $C_{1\text{-}6}$alkyl hoặc $C_{1\text{-}6}$alkyl được đơteri hóa. Trong một số trường hợp, R^5 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử R^{12} được chọn độc lập từ D, halogen, CH_3, CD_3, $-CF_3$, $-CHF_2$, CH_2F, CH_2Cl hoặc CN. Theo một số phương án được ưu tiên, R^5 là heteroaryl 5 cạnh được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm metyl hoặc CD_3. Theo một số phương án được ưu tiên khác, R^5 là heteroaryl 5 cạnh được thế bằng từ hai nhóm metyl hoặc CD_3. Tất cả các biến số R^1 đến R^4, Y^1 đến Y^3 và L khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^5 là heteroaryl 5 cạnh được chọn từ:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  hoặc  , mỗi trong số chúng tùy ý được thế, ví dụ, bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11}; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

Theo một số phương án, R^5 là heteroaryl 5 cạnh được chọn từ:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , mỗi trong số chúng tùy ý được thế, ví dụ, bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11}; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Theo một số phương án, R^5 là 4-isoxazolyl, 2-isoxazolyl hoặc 3-isoxazolyl tùy ý được thế, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 $C_{1\text{-}6}$alkyl.

Trong một số trường hợp, R^5 được chọn từ:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  hoặc  , mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11}; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ:  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  hoặc  , trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ:  ,  hoặc  , mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11} được chọn độc lập; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12} được chọn độc lập; hoặc 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ C_{1-4}alkyl; hoặc 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ D, CH_3 hoặc CD_3; hoặc 2 phần tử được chọn độc lập từ CH_3 hoặc CD_3, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ:  ,  ,  ,  ,hoặc  , mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ C_{1-4}alkyl; hoặc 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ D, CH_3 hoặc CD_3; hoặc 2 phần tử được chọn độc lập từ CH_3 hoặc CD_3, trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Theo một phương án, R^5 là 4-isoxazolyl, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11}; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}. Trong một trường hợp, R^5 là 4-isoxazolyl tùy ý được thế bằng 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ D, CH_3 hoặc CD_3. Trong một trường hợp khác, R^5 là 4-isoxazolyl được thế bằng 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ D, CH_3 hoặc CD_3. Trong một trường hợp khác, R^5 là 4-isoxazolyl được thế bằng 2 phần tử được chọn độc lập từ CH_3 hoặc CD_3. Trong một trường hợp khác, R^5 là 3,5-dimetyl-4-isoxazolyl. Theo một phương án, R^5 là 1H-1,2,3-triazol-4-yl được thế bằng 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ CH_3 hoặc CD_3. Theo một phương án khác, R^5 là 1H-1,2,3-triazol-4-yl được thế bằng 2 phần tử được chọn độc lập từ CH_3 hoặc CD_3. Theo một phương án khác, R^5 là 3,5-dimetyl-1,2,3-triazol-4-yl. Theo một số phương án, R^5 là 1H-pyrazol-5-yl hoặc 1H-pyrazol-4-yl, mỗi trong số chúng được thế bằng 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ CH_3 hoặc CD_3. Theo một phương án, R^5 là 1H-pyrazol-5-yl hoặc 1H-pyrazol-4-yl, mỗi trong số chúng được

thế bằng 2 phần tử được chọn độc lập từ CH_3 hoặc CD_3. Theo một phương án, R^5 là 2,4-dimetyl-pyrazol-3-yl. Tất cả các biến số khác R^1 đến R^4, Y^1 đến Y^3 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án về hợp chất có công thức (I), R^5 là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế, có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ làm nguyên tử vòng. Theo một số phương án, R^5 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{11}; hoặc 1 đến 3 nhóm R^{12}. Theo một số phương án, R^5 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11}; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}. Tất cả các biến số R^1 đến R^4, Y^1 đến Y^3 và L khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án về hợp chất có công thức (I), R^5 là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế được chọn từ 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridazinyl hoặc 3-pyridazinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11}; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}. Theo một số phương án, R^5 là 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl hoặc 5-pyrimidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11}; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}. Tất cả các biến số R^1 đến R^4, Y^1 đến Y^3 và L khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về Công thức (I) hoặc công thức con tổng quát bất kỳ của công thức (I) hoặc theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án về hợp chất có công thức (I), R^5 là heteroxycloalkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^5 là 1H-pyridin-2-on-5-yl, 1H-pyridin-2-on-4-yl hoặc 1H-pyridin-2-on-6-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11}; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}. Trong một số ví dụ, R^5 là 1H-pyridin-2-on-5-yl, 1H-pyridin-2-on-4-yl hoặc 1H-pyridin-2-on-6-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 C_{1-4}alkyl. Trong một số trường hợp, R^5 là 1H-pyridin-2-on-5-yl, 1H-pyridin-2-on-4-yl hoặc 1H-pyridin-2-on-6-yl, mỗi trong số chúng được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn độc lập từ metyl, CD_3, etyl

hoặc isopropyl. Trong một số trường hợp, R^5 là 1H-pyridin-2-on-5-yl, 1H-pyridin-2-on-4-yl hoặc 1H-pyridin-2-on-6-yl, mỗi trong số chúng được thế bằng từ 2 phần tử thế được chọn độc lập từ CD_3 hoặc CH_3. Trong một số ví dụ, R^5 là 1,3-dimetyl-pyridin-2-on-5-yl, 1,3-dimetyl-pyridin-2-on-4-yl hoặc 1,3-dimetyl-pyridin-2-on-6-yl.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl-X^1-, C_{2-6}alkynyl-X^1-, -X^1-aryl, aryl-C_{1-4}alkyl-X^1-, heteroaryl-X^1-, heteroaryl-C_{1-4} alkyl-X^1-, C_{3-8}xycloalkyl-X^1-, C_{3-6}xycloalkyl-X^1-, C_{3-6}xycloalkenyl-X^1-, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl-X^1-, heteroxyclyl-X^1-, heteroxyclyl-C_{1-4}alkyl-X^1-, CH_2=CH-X^1, C_{3-6}xycloalkyl-C_{2-4}alkenyl-X^1, C_{3-6}xycloalkyl-C_{2-4}alkynyl-X^1, halogen, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, -C(O)OH, -C(S)OH, -$C(O)NH_2$, -$C(S)NH_2$, -$S(O)_2NH_2$, -$NHC(O)NH_2$, -$NHC(S)NH_2$, -$NHS(O)_2NH_2$, -$C(NH)NH_2$, -CH=C(R^g)(R^g), -OR^g, -SR^g, -$OC(O)R^g$, -$OC(S)R^g$, -$P(=O)HR^g$, -$P(=O)R^gR^g$, -$PH(=O)OR^g$, -$P(=O)(OR^g)_2$, -$OP(=O)(OR^g)_2$, -C(O)H, -$O(CO)OR^g$, -$C(O)R^g$, -$C(S)R^g$, -$C(O)OR^g$, -$C(S)OR^g$, -$S(O)R^g$, -$S(O)_2R^g$, -$C(O)NHR^g$, -$C(S)NHR^g$, -$C(O)NR^gR^g$, -$C(S)NR^gR^g$, -$S(O)_2NHR^g$, -$S(O)_2NR^gR^g$, -$C(NH)NHR^g$, -$C(NH)NR^gR^g$, -$NHC(O)R^g$, -$NHC(S)R^g$, -$NR^gC(O)R^g$, -$NR^gC(S)R^g$, -$NHS(O)_2R^g$, -$NR^gS(O)_2R^g$, -$NHC(O)NHR^g$, -$NHC(S)NHR^g$, -$NR^gC(O)NH_2$, -$NR^gC(S)NH_2$, -$NR^gC(O)NHR^g$, -$NR^gC(S)NHR^g$, -$NHC(O)NR^gR^g$, -$NHC(S)NR^gR^g$, -$NR^gC(O)NR^gR^g$, -$NR^gC(S)NR^gR^g$, -$NHS(O)_2NHR^g$, -$NR^gS(O)_2NH_2$, -$NR^gS(O)_2NHR^g$, -$NHS(O)_2NR^gR^g$, -$NR^gS(O)_2NR^gR^g$, -NHR^g hoặc -NR^gR^g, trong đó mỗi R^g độc lập là H, C_{1-6}alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl; hoặc hai nhóm R^g khi gắn vào cùng một nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng với nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa; trong đó mỗi R^g tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế R^r được chọn độc lập từ C_{1-6}alkyl, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, -Cl, -F, -CH_2F, -CHF_2, CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ hoặc -OCH_2F; trong đó X^1 là liên kết hoặc –C(O)- và trong đó phần thơm hoặc béo của R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R^h được chọn độc lập từ halogen, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, -CH=C(R^i)(R^i), -C(O)OH, -C(S)OH, -$C(O)NH_2$, -$C(S)NH_2$, -$S(O)_2NH_2$, -$NHC(O)NH_2$, -$NHC(S)NH_2$, -$NHS(O)_2NH_2$, -$C(NH)NH_2$, -OR^i, -SR^i,

-OC(O)R^i, -OC(S)R^i, -P(=O)HR^i, -P(=O)R^iR^i, -PH(=O)OR^i, -P(=O)$(OR^i)_2$, -OP(=O)$(OR^i)_2$, -C(O)H, -O(CO)OR^i, -C(O)R^i, -C(S)R^i, -C(O)OR^i, -C(S)OR^i, -S(O)R^i, -$S(O)_2R^i$, -C(O)NHR^i, -C(S)NHR^i, -C(O)NR^iR^i, -C(S)NR^iR^i, -$S(O)_2$NHR^i, -$S(O)_2$NR^iR^i, -C(NH)NHR^i, -C(NH)NR^iR^i, -NHC(O)R^i, -NHC(S)R^i, -NR^iC(O)R^i, -NR^iC(S)R^i, -NHS$(O)_2R^i$, -NR^iS$(O)_2R^i$, -NHC(O)NHR^i, -NHC(S)NHR^i, -NR^iC(O)NH_2, -NR^iC(S)NH_2, -NR^iC(O)NHR^i, -NR^iC(S)NHR^i, -NHC(O)NR^iR^i, -NHC(S)NR^iR^i, -NR^iC(O)NR^iR^i, -NR^iC(S)NR^iR^i, -NHS$(O)_2$NHR^i, -NR^iS$(O)_2NH_2$, -NR^iS$(O)_2$NHR^i, -NHS$(O)_2$NR^iR^i, -NR^iS$(O)_2$NR^iR^i, R^i, -NHR^i hoặc -NR^iR^i, trong đó mỗi R^i độc lập là C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-2}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, trong đó mỗi R^i tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm R^p được chọn độc lập từ halogen, CN, -OH, -NH $_2$, -N$(R^q)(R^q)$, -NO_2, -C(O)OH, - $C(O)NH_2$, -$S(O)_2NH_2$, -$NHC(O)NH_2$, -$C(NH)NH_2$, -P(=O)HR^q, -P(=O)R^qR^q, -PH(=O)OR^q, -P(=O)$(OR^q)_2$, -OP(=O)$(OR^q)_2$, -OC(O)R^q, -OC(S)R^q, -C(O)R^q, -C(S)R^q, -C(O)OR^q, -$S(O)_2R^q$, -C(O)NHR^q, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} haloalkoxy, trong đó R^q là C_{1-6}alkyl. Trong một số trường hợp, X^1 là liên kết. Trong các trường hợp khác, X^1 là –C(O)-. Trong các trường hợp khác, R^h là CN, -CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, -Cl, -F, -CH_2F, -CHF_2, CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ hoặc -OCH_2F, -P(=O)CH_3, -P(=O)$(CH_3)_2$, -PH(=O)O(C_{1-4}alkyl), -P(=O)$(OC_{1-4}$alkyl$)_2$, -OP(=O)$(OC_{1-4}$alkyl$)_2$, C_{1-6}alkyl, phenyl, perphenyl được đơteri hóa, benzyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-oxazolyl, 5-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-thiophenyl, 3-thiophenyl, 1-piperidinyl, 4-piperidinyl hoặc 4-morpholinyl, 4-morpholinylcacbonyl, xyclopropylcacbonyl, 1-piperazinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, 1-pyrolidinyl, 1- piperazinylcacbonyl, 1-piperidinylcacbonyl, 1-pyrolidinylcacbonyl, dimetylamino, 2-(4-morpholinyl)etoxy, 3-metoxypropoxy, dimetylcarbamoyl, axetamido, propanoyl, thiomorpholino, 1, pyrolidinyl, metylsofonylamino, metylsulfonyl, propanoylamino, 1-xyclopentenyl, 1-xyclohexenyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl, 2,5-dihydro-pyrol-1-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^s được chọn độc lập từ OH, NH_2, CN, –CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, -Cl, -F,

$-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, C_{1-6}alkyl, 4-morpholinyl, 4-morpholinylcacbonyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylcacbonyl, 1-piperazinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, 1-pyrolidinyl, 1- piperazinylcacbonyl, 1-piperidinylcacbonyl, 1-pyrolidinylcacbonyl, dimetylamino, 2-(4-morpholinyl)etoxy, 3-metoxypropoxy, axetamido, propanoyl, metylsofonylamino, metylsulfonyl, propanoylamino, dimetylcarbamoyl hoặc etoxycacbonylamino. Trong các trường hợp khác, R^g là halogen, C_{1-6}alkyl, phenyl, perphenyl được đơteri hóa, benzyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-oxazolyl, 5-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-thiophenyl, 3-thiophenyl, 1-piperidinyl, 4-piperidinyl hoặc 4-morpholinyl, 4-morpholinylcacbonyl, xyclopropylcacbonyl, 1-piperazinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, 1-pyrolidinyl, 1-piperazinylcacbonyl, 1-piperidinylcacbonyl, 1-pyrolidinylcacbonyl, dimetylamino, 2-(4-morpholinyl)etoxy, 3-metoxypropoxy, dimetylcarbamoyl, axetamido, propanoyl, 4-thiomorpholino, 4-thiomorpholino-S,S-oxit, 1-pyrolidinyl, metylsulfonylamino, metylsulfonyl, propanoylamino, 1-xyclopentenyl, 1-xyclohexenyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl, 2,5-dihydro-pyrol-1-yl, 2-norbornyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^s; hoặc hai nhóm R^h liền kề trên vòng thơm cùng với nhau tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S trong đó vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^s. Trong các trường hợp khác, mỗi R^g, R^i hoặc R^h độc lập là C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-4}alkoxy, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một phần tử được chọn từ C_{1-6}alkyl, metoxy, phenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-oxazolyl, 5-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-thiophenyl, 3-thiophenyl, 1-piperidinyl, 4-piperidinyl hoặc 4-morpholinyl. Trong trường hợp khác nữa, R^p được chọn từ C_{1-6}alkyl, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, -Cl, -F, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-NH-C_{1-6}$alkyl, $-N(C_{1-6}$alkyl$)(C_{1-6}$alkyl). Theo một số phương án được ưu tiên, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2

R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về công thức (I) được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ halogen, -CN, vinyl-X^1, C_{1-6}alkyl-X^1, C_{1-6}alkoxy-X^1, C_{2-6} alkynyl-X^1, C_{3-6} xycloalkyl-X^1, C_{3-6}xycloalkenyl-X^1-, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl-X^1, C_{3-6} xycloalkyl-C_{2-4}alkynyl-X^1, aryl-X^1, aryl-C_{1-4}alkyl-X^1, heteroaryl-X^1, heteroaryl-C_{1-4} alkyl-X^1, heteroxyclyl-X^1, heteroxyclyl-C_{1-4}alkyl, -C(O)-R^g, -C(O)NHR^g, -C(O)N$R^g R^g$, -NHC(O)R^g, -NHC(O)OR^g, -NHC(O)NHR^g, -NHC(O)N$R^g R^g$, -N$R^g R^g$, -NHR^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -SO_2R^g, -NHSO_2R^g, -NHSO_2NHR^g, -NHSO_2N$R^g R^g$, -SO_2NHR^g hoặc -SO_2N$R^g R^g$, trong đó ở mỗi lần xuất hiện R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử R^h. Trong một số trường hợp, mỗi R^h được chọn độc lập từ halogen, -CN, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl-C_{1-4}alkyl hoặc R^{13}. Trong một trường hợp, R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 là H. Trong các trường hợp khác, hai phần tử thế R^h liền kề trên vòng thơm cùng với nhau tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về công thức (I) được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ halogen, CN, vinyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkenyl, C_{3-6} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, C_{3-6} xycloalkyl-C_{2-4}alkynyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4} alkyl,

heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, -C(O)-R^g, -C(O)NHR^g, -C(O)NR^gR^g, -NHC(O)R^g, -NHC(O)OR^g, -NHC(O)NHR^g, -NHC(O)NR^gR^g, -NR^gR^g, -NHR^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -SO_2R^g, -NHSO_2R^g, -NHSO_2NHR^g, -NHSO_2NR^gR^g, -SO_2NHR^g hoặc -SO_2NR^gR^g, mỗi trong số chúng tùy ý được thế độc lập bằng từ 1 đến 4 phần tử thế R^h; hoặc tùy ý được thế độc lập bằng từ 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc tùy ý được thế độc lập bằng từ 1 đến 4 phần tử thế R^p; hoặc tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế R^{14} được chọn từ halogen, -CN, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, -C(O)-R^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^iR^i, -NHC(O)R^i, -P(=O)HR^i, -P(=O)R^iR^i, -PH(=O)OR^i, -P(=O)(OR^i)$_2$, -OP(=O)(OR^i)$_2$, -NHC(O)OR^i, -NHC(O)NHR^i, -NR^iR^i, -NHR^i, -C(O)OR^i, -OC(O)R^i, -OC(O)NHR^i, -SO_2R^i, -NHSO_2R^i, -SO_2NHR^i hoặc -SO_2NR^iR^i; hoặc tùy ý được thế độc lập bằng từ 1 đến 4 phần tử thế R^{15} được chọn từ C_{1-6}alkyl, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, -Cl, -F, -CH_2F, -CHF_2, CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, 4-morpholinyl, xyclopropyl, xyclopropoxy, xyclopropylmetyl, 1-pyrolidinyl, 1-pyrolidinylcacbonyl, 1-piperidinylcacbonyl, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, dimetylcarbamoyl, metylcarbamoyl, metylsulfonyl hoặc metylsulfonylamino. Trong một số trường hợp, R^i là C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về công thức (I) được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ aryl, heteroaryl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6}xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, -C(O)-R^g, -C(O)NHR^g, -C(O)NR^gR^g, -C(O)OR^g, -SO_2NHR^g hoặc -SO_2NR^gR^g, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 4 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 4 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 4 phần tử thế R^{14} được chọn từ halogen, -CN, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, -C(O)-R^i, -C(O)NHR^i, -C(O)NR^cR^i, -NHC(O)R^i, -NHC(O)OR^i, -NHC(O)NHR^i, -NR^iR^i, -NHR^i, -C(O)OR^i, -P(=O)HR^i, -P(=O)R^iR^i, -PH(=O)OR^i, -P(=O)(OR^i)$_2$, -OP(=O)(OR^i)$_2$, -OC(O)R^i, -

$OC(O)NHR^i$, $-SO_2R^i$, $-NHSO_2R^i$, $-SO_2NHR^i$ hoặc $-SO_2NR^iR^i$; hoặc (v) 1 đến 4 nhóm R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 4 phần tử thế R^{16} được chọn độc lập từ C_{1-6}alkyl, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, -Cl, -F, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 4-morpholinyl, thiomorpholino, 1-piperidinyl, xyclopropyl, 1-cyanoxyclopropyl, xyclopropoxy, xyclopropylmetyl, 1-pyrolidinyl, 1-piperazinyl, 1-piperazinylcacbonyl, 1-pyrolidinylcacbonyl, 1-piperidinylcacbonyl, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, dimetylcarbamoyl, metylcarbamoyl, metylsulfonyl, metylsulfonylamino, $-C_{1-2}$alkyl-R^t, $-C(O)-R^t$, $-C(O)NHR^t$, $-C(O)NR^tR^t$, $-NHC(O)R^t$, $-P(=O)HR^t$, $-P(=O)R^tR^t$, $-PH(=O)OR^t$, $-P(=O)(OR^t)_2$, $-OP(=O)(OR^t)_2$, $-C(O)OR^t$, $-OC(O)R^t$, $-SO_2R^t$, $-NHSO_2R^t$, $-SO_2NHR^t$, $-SO_2NR^tR^t$, trong đó mỗi R^t độc lập là C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl hoặc heteroxycloalkyl, trong đó R^t tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm R^p, R^q hoặc R^s; hoặc (vii) 1 đến 4 phần tử thế R^{17} được chọn từ F, Cl, I, $-CH_3$, $-OCH_3$, OCH_2CH_3, $-O-CH(CH_3)_2$, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, 1-xyanoxyclopropyl, 1-carboxyxyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, $-P(O)(OH)_2$, $-PH(=O)-C_{1-6}$alkyl, $-P(=O)(C_{1-6}alkyl)_2$, $-PH(=O)O(C_{1-6}alkyl)$, $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, $-NHSO_2-C_{1-6}$alkyl, $-SO_2NH-C_{1-6}$alkyl, $-NHC(O)-C_{1-6}$alkyl, $-C(O)NH-C_{1-6}$alkyl, $-NH-C(O)-NH_2$, $-NHC(O)NH-C_{1-6}$alkyl, $NHC(O)O-C_{1-6}$alkyl, $-C(O)-C_{1-6}$alkyl, $-C(O)O-C_{1-6}$alkyl, -COOH, $-CH_2COOH$, $-CF_2COOH$, $-OC(O)-C_{1-6}$alkyl, $-NHSO_2CH_3$, $NH_2C(O)-$, $CH_3NHC(O)-$, NH_2SO_2-, CH_3SO_2-, $(CH_3)_2NC(O)-$, $CH_3C(O)NH-$, CH_3SO_2NH-, benzyl, benzyl-C(O), $(C_{1-4}$alkyl)OC(O)-, xyclopropyl-C(O)-, xyclopropyletyl-C(O)-, xyclobutyl-C(O)-, xyclobutylmetyl-C(O)-, Ph-NH-C(O)-, 4-morpholinyl, 4-morpholinylmetyl, 4-morpholinyletyl, thiomorpholino, 4-thiomorpholinyl-C(O)-, 4-morpholinyl-C(O)-, 1-piperidinyl, 1-piperidinyl-C(O)-, $p-CH_3-Ph-SO_2NH-$, $Ph-SO_2NH-$, $propyl-SO_2NH-$, $xyclopropyl-SO_2NH-$, $xyclobutyl-SO_2NH-$, $butylSO_2NH-$, etoxycacbonyl-NH-, metoxycacbonyl-NH-, xyclopropoxy, xyclopropylmetyl, 1-pyrolidinyl, 1-piperazinyl, 1-piperazinylcacbonyl, 4-metyl-1-piperazinylcacbonyl, 1-pyrolidinylcacbonyl, 1-piperidinylcacbonyl, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, dimetylcarbamoyl, metylcarbamoyl, etoxycacbonylamino, 4-pyrazolyl, 1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 1-morpholinyletyl, 3-metoxypropoxy, 2-(4-morpholinyl)etoxy, 4-

morpholinylmetylcacbonyl hoặc 4-morpholinyletylcacbonyl, trong đó ở mỗi lần xuất hiện, R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ -CN, F, Cl, I, $-OCH_3$, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $CH_3C(O)$-, -COOH, $CH_3C(O)O$-, $CH_3OC(O)$-, $CH_3NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $(CH_3)_2NS(O)_2$-,$(CH_3)_2S(O)_2NH$- hoặc CH_3SO_2. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ aryl, heteroaryl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6}xycloalkenyl hoặc heteroxycloalkyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng (i) 1 đến 4 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 4 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 4 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 4 nhóm R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 4 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) phần tử thế R^{17}. Theo một số phương án được ưu tiên, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L khác là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ halogen, -CN, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyridyl được peđoteri hóa, phenyl, phenyl được peđoteri hóa, 1-pyrazolyl, 3-1H-pyrazolyl, 4-1H-pyrazolyl, vinyl, etynyl, propynyl, 3-flopropynyl, xyclopropyl-etynyl, xyclobutyl-etynyl, xyclopentyl-etynyl, xyclohexyl-etynyl, 1-xyclopentenyl-etynyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, 1-piperazinyl, 1-piperidinyl, morpholinyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1,3-benzodioxol-4-yl, 1,3-

benzodioxol-5-yl, indanyl, 1,2-benzoxazolyl, 1,3-benzoxazolyl, 1-xyclohexenyl, 1-xyclopentenyl, 1-xycloоctenyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 2-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-2-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1-oxa-2,3-diazol-4-yl, 1-oxa-2,3-diazol-5-yl, 1-oxa-2,4-diazol-3-yl, 1-oxa-2,4-diazol-5-yl, 1-oxa-2,5-diazol-3-yl, 1-oxa-2,5-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-5-yl, 1-thia-2,4-diazol-3-yl, 1-thia-2,4-diazol-5-yl, 1-thia-2,5-diazol-3-yl, 1-thia-2,5-diazol-4-yl, 1-tetrazolyl, 3-tetrazolyl, 1H-5-tetrazolyl, 3H-5-tetrazolyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thiophenyl hoặc 3-thiophenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 4 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 4 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 4 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 4 nhóm R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 4 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) phần tử thế R^{17}. Theo một số phương án nhất định, nguyên tử hydro trong R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 tùy ý được thế bằng 1 đến 12, hoặc 1 đến 8, hoặc 1 đến 6, hoặc 1 đến 3 hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 và 12 nguyên tử đoteri có tỷ lệ kết hợp đoteri ít nhất 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đoteri. Theo một số phương án nhất định, mỗi nguyên tử hydro trong R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 tùy ý được thế bằng nguyên tử đoteri có tỷ lệ kết hợp đoteri ít nhất 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đoteri. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ halogen, -CN, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-metoxy-4-pyridyl, phenyl, 1-pyrazolyl, 3-1H-pyrazolyl, 4-1H-pyrazolyl, 1-metyl-4-pyrazolyl, 1,3-dimetyl-5-pyrazolyl, vinyl, etynyl, propynyl, 3-flopropynyl, xyclopropyl-etynyl, xyclobutyl-etynyl, xyclopentyl-etynyl, xyclohexyl-etynyl, 1-

xyclopentenyl-etynyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, 2-xyclopropyletyl, 2-xyclobutyletyl, 1-metyl-1-xyclopropyl, 1-xyclopropyletyl, 1-metyl-1-xyclobutyl, 1-xyclobutyletyl, metoxymetoxy, 4-morpholinylmetoxy, 1-piperidinylmetoxy, 4,4-diflopiperidinyl, 4-etoxycacbonyl-1-piperazinyl, 1-piperazinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, 1-xyclopropylcacbonyl-2,3,6-trihydropyridin-4-yl, 2,2,6,6-tetrametyl-1,5-dihydropyridin-4-yl, 2,2,6,6-tetrametyl-1,5-dihydropyridin-3-yl, 1-xyclopropylcacbonyl-2,3,6-trihydropyridin-5-yl, 1-metylsulfonyl-2,3,6-trihydropyridin-4-yl, 1-metylsulfonyl-2,3,6-trihydropyridin-5-yl, 1-(4-morpholinylcacbonyl)-2,3,6-trihydropyridin-4-yl, 1-(4-morpholinylcacbonyl)-2,3,6-trihydropyridin-5-yl, 1-t-butoxycacbonyl-2,3,6-trihydropyridin-4-yl, 1-t-butoxycacbonyl-2,3,6-trihydropyridin-5-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1,3-benzodioxol-4-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, indanyl, 1,2-benzoxazolyl, 1,3-benzoxazolyl, 1-xyclohexenyl, 1-xyclopentenyl, 1-xyclooctenyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-xyclopropyl-5-pyrimidinyl, 2-xyclopropyl-pyrimidin-5-yl, 2-pyrazinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 2-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-2-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1-oxa-2,3-diazol-4-yl, 1-oxa-2,3-diazol-5-yl, 1-oxa-2,4-diazol-3-yl, 1-oxa-2,4-diazol-5-yl, 1-oxa-2,5-diazol-3-yl, 1-oxa-2,5-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-5-yl, 1-thia-2,4-diazol-3-yl, 1-thia-2,4-diazol-5-yl, 1-thia-2,5-diazol-3-yl, 1-thia-2,5-diazol-4-yl, 1-tetrazolyl, 3-tetrazolyl, 1H-5-tetrazolyl, 3H-5-tetrazolyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thiophenyl, 3-thiophenyl, 3-clo-5-thiophenyl hoặc 1-xyclopropylcacbonyl-piperidin-4-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế R^{15} hoặc R^{16}; hoặc 1 đến 4 phần tử thế R^{17}, trong đó ở mỗi lần xuất hiện, R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn từ CN, F, Cl, I, $-OCH_3$, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $CH_3C(O)-$, $CH_3C(O)O-$, $CH_3OC(O)-$, $CH_3NHC(O)-$, $CH_3C(O)NH-$, $(CH_3)_2NC(O)-$,

$(CH_3)_2NS(O)_2$-,$(CH_3)_2S(O)_2NH$- hoặc CH_3SO_2-. Trong một số trường hợp, R^t là C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-2}alkyl, 4-morpholinyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxatanyl, 3-oxatanyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, piperazinyl, phenyl hoặc benzyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ $–CH_3$, $-OCH_3$, F, Cl, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, $-OCF_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ 3-flopropynyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-metoxy-4-pyridyl, phenyl, 1-pyrazolyl, 3-1H-pyrazolyl, 4-1H-pyrazolyl, 1-metyl-4-pyrazolyl, 1,3-dimetyl-5-pyrazolyl, 4-morpholinyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl,2,5-dimetyl-4-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-metyl-5-thiazolyl, 1-isopropyl-pyrazol-4-yl, 1-xyclohexenyl, 1-xyclopentenyl, 1-xyclooctenyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, xyclopropyl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-2-yl hoặc 2,5-dihydropyrol-1-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế R^{15} hoặc R^{16}; hoặc 1 đến 4 phần tử thế R^{17}, trong đó ở mỗi lần xuất hiện, R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn từ CN, F, Cl, I, $-OCH_3$, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $CH_3C(O)$-, $CH_3C(O)O$-, $CH_3OC(O)$-, $CH_3NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $(CH_3)_2NS(O)_2$-,$(CH_3)_2S(O)_2NH$- hoặc CH_3SO_2-. Trong một số trường hợp, R^t là C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-2}alkyl, 4-morpholinyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxatanyl, 3-oxatanyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, piperazinyl, phenyl hoặc benzyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ $–CH_3$, $-OCH_3$, F, Cl, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, $-OCF_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc

heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là H, CN, vinyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được đoteri hóa, C_{1-6}alkyl được peđoteri hóa, halogen, C_{1-6}alkoxy, 2-xyclopropyletynyl, pyridyl, phenyl, benzyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiozolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylcacbonyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexylmetyl, benzoyl, phenylcarbamoyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1,3-benzodioxol-4-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, indanyl, 1,2-benzoxazolyl, 1,3-benzoxazolyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử được chọn độc lập từ halogen, $-CH_3$, CD_3, $-OCH_3$, CN, CF_3, CF_3O-, $-CF_2H$, CHF_2O-, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, CH_3CONH-, $NH_2C(O)$-, $CH_3NHC(O)$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, xyclopropyl, 1-xyanoxyclopropyl, CH_3SO_2NH-, xyclopropyl-SO_2NH-, butyl- SO_2NH-, p-$CH_3C_6H_4SO_2NH$-, NH_2SO_2-, CH_3NHSO_2-, $(CH_3)_2NSO_2$-, 4-morpholinyl, piperidinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, xyclopentylcacbonyl, xyclohexylcacbonyl, 4-morpholinylcacbonyl, piperdinylcacbonyl, piperazinylcacbonyl, t-butoxycacbonyl hoặc 2-(4-morpholinyl)-etyl. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ Cl, Br, phenyl, 4-flophenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1-xyclopropylcacbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1-morpholinocacbonyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, 1,3-dimetyl-pyrazol-4-yl hoặc 1-(4-piperidinyl)pyrazol-4-yl, 3,4-dimetyl-1H-pyrazol-

5-yl, 1-(xyclopropylcacbonyl)-2,5-dihydro-pyrol-3-yl, 3-flo-propynyl, 3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl, 5-thiazolyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{19} được chọn độc lập từ F, Cl, $–CH_3$,-Et, propyl, isopropyl, 2-metylpropyl, CD_3, -OCH_3, CN, CH_2F, -CF_2H, CF_3, CF_3O-, CHF_2O-, CH_2FO-, NH_2, -$N(CH_3)_2$, -$NHCH_3$, CH_3CONH-, $NH_2C(O)$-, $CH_3NHC(O)$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, -$PH(=O)(C_{1-4}alkyl)$, -$P(=O)(C_{1-4}alkyl)_2$, -$PH=O)CH_3$, -$P(=O)(CH_3)_2$, xyclopropyl, 1-xyanoxyclopropyl, 4-morpholinyl, 4-morpholinylmetyl, 4-thiomorpholinyl, 4-morpholinylcacbonyl, 4-thiomorpholinylcacbonyl, 4-morpholinylmetylcacbonyl, 4-thiomorpholinylmetylcacbonyl, xyclopropylcacbonyl, xyclobuylcacbonyl, xyclopentylcacbonyl, xyclohexylcacbonyl, 4-piperidinyl, 4-piperidinylcacbonyl, 1-piperidinylcacbonyl, 1-piperazinylcacbonyl, t-butoxycacbonyl, 2-(4-morpholinyl)-etyl, 2-(4-morpholinyl)-etoxy, 1,2-dihydroxyetylcacbonyl, 3-metoxypropoxy, 1-pyrolidinyl, $PhSO_2NH$-, $C_{1-4}alkyl$-SO_2NH-, xyclopropyl-SO_2NH-, p-$CH_3C_6H_4SO_2NH$-, NH_2SO_2-, $C_{1-4}alkyl$-$NHSO_2$-, $(C_{1-4}alkyl)_2NSO_2$-, $C_{1-4}alkyl$-$NHC(O)$-, $C_{1-4}alkyl$-$C(O)$-, $C_{1-4}alkyl$-SO_2-, 4-morpholinyl-$C_{1-4}alkoxy$, hoặc 1-pyrolidinylcacbonyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm $C_{1-4}alkyl$. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12} ; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là aryl tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc hai phần tử thế R^h liền kề trên vòng aryl cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, N hoặc S và tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15} hoặc R^{16}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^1, R^6, R^7, R^2, R^3, R^h, R^i, R^p, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn độc lập từ –CN, F, Cl, I, -OCH_3, $C_{1-6}alkyl$, xyclopropyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, -OH, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -CH_2F, -CHF_2, CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, $CH_3C(O)$-, $CH_3C(O)O$-, $CH_3OC(O)$-,

$CH_3NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $(CH_3)_2NS(O)_2$-,$(CH_3)_2S(O)_2NH$- hoặc CH_3SO_2. Trong một số trường hợp, R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 là phenyl hoặc phenyl được peđoteri hóa (C_6D_5), mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{15} hoặc R^{16}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó R^{15}, mỗi R^{16} và R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 nhóm R^{18}. Trong các trường hợp khác, R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 là phenyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, CH_3, -OCH_3, CF_3, CF_3O-, -CFH_2, -CF_2H, CHF_2O-, CH_2FO-, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -CN, 4-morpholinyl, 4-morpholinylmetyl, 1-piperidinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, 1-pyrolidinyl, 1-pyrolidinylcacbonyl, 4-morpholinylcacbonyl, 1-piperidinylcacbonyl, 4-metyl-1-piperazinylcacbonyl, 1-pyrolidinylcacbonyl, xyclopropyl, xyclopropylcacbonyl, 4-morpholinyletyl, CH_3SO_2, CH_3SO_2NH-, $CH_3C(O)$-, 4-morpholinylmetylcacbonyl, 1,2-dihydroxypropanoyl, $(CH_3)_2NC(O)$- hoặc metoxycacbonylamino, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy, 4-morpholinyl hoặc 4-morpholinylmetyl. Tron các trường hợp khác, R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 là 1-naphtyl, hoặc 2-naphtyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{15} hoặc R^{16}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi R^{15}, R^{16} và R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 nhóm R^{18}. Theo một số phương án, nguyên tử hydro trong R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 tùy ý được thế bằng 1 đến 12, hoặc 1 đến 8, hoặc 1 đến 6, hoặc 1 đến 3 hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 và 12 nguyên tử đoteri có tỷ lệ kết hợp đoteri ít nhất 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đoteri. Theo một số phương án nhất định, mỗi nguyên tử hydro trong R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 tùy ý được thế bằng nguyên tử đoteri có tỷ lệ kết hợp đoteri ít nhất 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đoteri. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là 1H-4-benzotriazolyl, 1H-5-benzotriazolyl, 1H-4-benzimidazolyl, 1H-5-benzimidazolyl, 1H-4-indazolyl, 1H-5-indazolyl, 1H-6-indazolyl, 1H-7-indazolyl, 1H-4-indolyl, 1H-5-indolyl, 1H-6-indolyl, 1H-7-indolyl, 2-oxo-6-indolinyl, 2-oxo-4-

indolinyl, 2-oxo-5-indolinyl, 2-oxo-7-indolinyl, 1,2-benzoxazol-4-yl, 1,2-benzoxazol-5-yl, 1,2-benzoxazol-6-yl, 1,2-benzoxazol-7-yl, 1,3-benzoxazol-4-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, 1,3-benzoxazol-6-yl, 1,3-benzoxazol-7-yl, 1,2-benzothiazol-4-yl, 1,2-benzothiazol-5-yl, 1,2-benzothiazol-6-yl, 1,2-benzothiazol-7-yl, 5-quinolinyl, 6-quinolinyl, 7-quinolinyl, 8-quinolinyl, 5-isoquinolinyl, 6-isoquinolinyl, 7-isoquinolinyl, 8-isoquinolinyl, 5-cinnolinyl, 6-cinnolinyl, 7-cinnolinyl, 8-cinnolinyl, 5-quinazolinyl, 6-quinazolinyl, 7-quinazolinyl, 8-quinazolinyl, 5-quinoxalinyl, 6-quinoxalinyl, 7-quinoxalinyl, 8-quinoxalinyl, 4-indanyl, 5-indanyl, 5-tetralinyl, 6-tetralinyl, 1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl, 1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-4-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-7-yl, 1,3-dihydroisobenzothiophen-4-yl, 1,3-dihydroisobenzothiophen-5-yl, 2,3-dihydrobenzothiophen-4-yl, 2,3-dihydrobenzothiophen-5-yl, 2,3-dihydrobenzothiophen-6-yl, 2,3-dihydrobenzothiophen-7-yl, 4-indolinyl, 5-indolinyl, 6-indolinyl, 7-indolinyl, 5-isochromanyl, 6-isochromanyl, 7-isochromanyl, 8-isochromanyl, 5-chromanyl, 6-chromanyl, 7-chromanyl, 8-chromanyl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazo-4-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazo-5-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazo-6-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazo-7-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzothiazo-4-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzothiazo-5-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzothiazo-6-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzothiazo-7-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-4-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-7-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzoxazol-4-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzoxazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzoxazol-6-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzoxazol-7-yl, 4-benzofuranyl, 5-benzofuranyl, 6-benzofuranyl, 7-benzofuranyl, 4-benzo[b]thiophenyl, 5-benzo[b]thiophenyl, 6-benzo[b]thiophenyl, 7-benzo[b]thiophenyl, 4-benzo[c]thiophenyl, 5-benzo[c]thiophenyl 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1,3-benzodioxol-4-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, indanyl, 1,2-benzoxazol-4-yl, 1,2-benzoxazol-5-yl, 1,2-benzoxazol-6-yl, 1,2-benzoxazol-7-yl, 1,3-benzoxazol-4-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, 1,3-benzoxazol-6-yl hoặc 1,3-benzoxazol-7-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được

thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn độc lập từ -CN, F, Cl, I, -OCH_3, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, -OH, -NH_2, -$NHCH_3$, -$PH(=O)CH_3$, -$P(=O)(CH_3)_2$, -$PH(=O)OCH_3$, -$P(=O)(OCH_3)_2$, -$OP(=O)(OCH_3)_2$, -$N(CH_3)_2$, -CH_2F, -CHF_2, CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, $CH_3C(O)$-, $CH_3C(O)O$-, $CH_3OC(O)$-, $CH_3NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $(CH_3)_2NS(O)_2$-,$(CH_3)_2S(O)_2NH$- hoặc CH_3SO_2. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

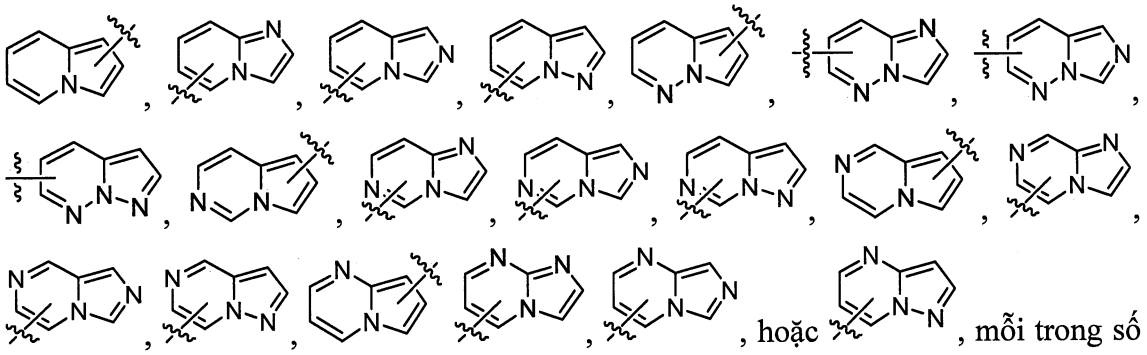
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là heteroaryl tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc hai phần tử thế R^h liền kề trên heteroaryl cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, N hoặc S và tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn độc lập từ –CN, F, Cl, I, -OCH_3, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, -OH, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$PH(=O)CH_3$, -$P(=O)(CH_3)_2$, -$PH(=O)OCH_3$, -$P(=O)(OCH_3)_2$, -$OP(=O)(OCH_3)_2$, -CH_2F, -CHF_2, CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, $CH_3C(O)$-, $CH_3C(O)O$-, $CH_3OC(O)$-, $CH_3NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $(CH_3)_2NS(O)_2$-,$(CH_3)_2S(O)_2NH$- hoặc CH_3SO_2. Trong một số trường hợp, R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là 5-pyrimidinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridazinyl, 3-pyridazinyl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 2-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-2-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1-oxa-2,3-diazol-4-yl, 1-oxa-2,3-diazol-5-yl, 1-oxa-2,4-diazol-3-yl, 1-oxa-2,4-diazol-5-yl, 1-oxa-2,5-diazol-3-yl, 1-oxa-2,5-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-5-yl, 1-thia-2,4-diazol-3-yl, 1-thia-2,4-diazol-5-yl, 1-thia-2,5-diazol-3-yl, 1-thia-2,5-diazol-4-yl, 1-tetrazolyl, 3-tetrazolyl, 1H-5-tetrazolyl, 3H-5-tetrazolyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thiophenyl hoặc 3-thiophenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^q; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn độc lập từ –CN, F, Cl, I, $-OCH_3$, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-PH(=O)CH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-PH(=O)OCH_3$, $-P(=O)(OCH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $CH_3C(O)-$, $CH_3C(O)O-$, $CH_3OC(O)-$, $CH_3NHC(O)-$, $CH_3C(O)NH-$, $(CH_3)_2NC(O)-$, $(CH_3)_2NS(O)_2-$,$(CH_3)_2S(O)_2NH-$ hoặc CH_3SO_2. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

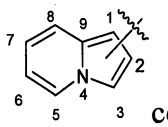
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ 1-benzotriazolyl, 1-benzimidazolyl, 1H-2-benzimidazolyl, 1-indazolyl, 1H-3-indazolyl, 1-indolyl, 1H-2-indolyl, 1H-3-indolyl, 1,2-benzoxazol-3-yl, 1,3-benzoxazol-2-yl, 1,2-benzothiazol-3-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 2-quinolinyl, 3-quinolinyl, 4-quinolinyl, 1-isoquinolinyl, 3-isoquinolinyl, 4-isoquinolinyl, 3-

cinnolinyl, 4-cinnolinyl, 2-quinazolinyl, 4-quinazolinyl, 2-quinoxalinyl, 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, 2-benzo[b]thiophenyl, 3-benzo[b]thiophenyl hoặc 1-benzo[c]thiophenyl mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

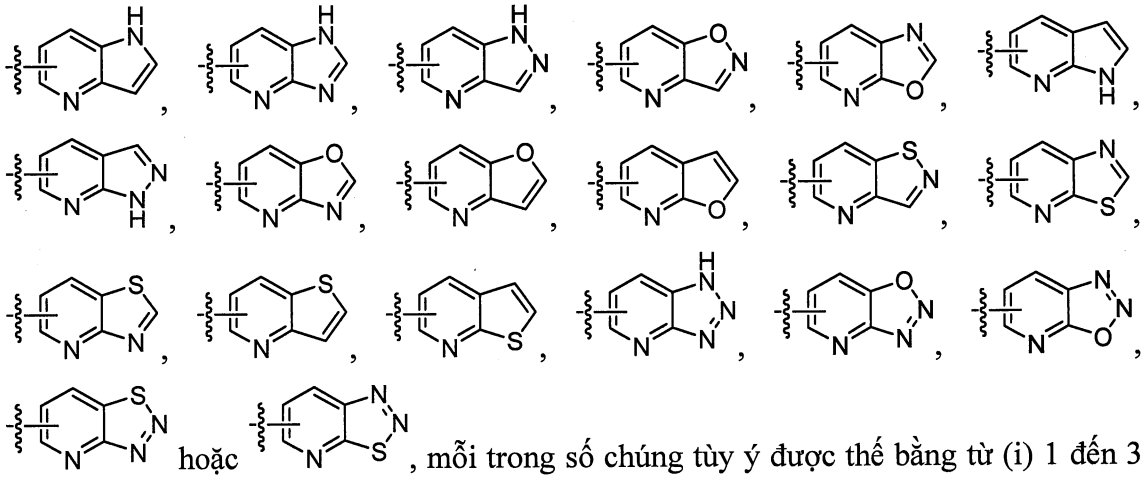
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ:



, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn độc lập từ –CN, F, Cl, I, $-OCH_3$, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-PH(=O)CH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-PH(=O)(OC_{1-6}alkyl)$, $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $CH_3C(O)-$, $CH_3C(O)O-$, $CH_3OC(O)-$, $CH_3NHC(O)-$, $CH_3C(O)NH-$, $(CH_3)_2NC(O)-$, $(CH_3)_2NS(O)_2-$,$(CH_3)_2S(O)_2NH-$ hoặc CH_3SO_2, trong đó đường lượng sóng chỉ điểm liên kết vào phần còn lại của phân tử. Ký hiệu $\overset{\sim}{-}$ nghĩa là R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 có

thể được gắn vào phần còn lại của phân tử ở vị trí còn trống bất kỳ của nhóm R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 nêu ở trên đây. Ví dụ,  có nghĩa là bao gồm 1-indolizinyl, 2-indolizinyl, 3-indolizinyl, 4-indolizinyl, 5-indolizinyl, 6-indolizinyl, 7-indolizinyl, và 8-indolizinyl (nghĩa là, việc thế có thể ở vị trí 1, 2, 3, 5, 6, 7 hoặc 8 của vòng indolizin). Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

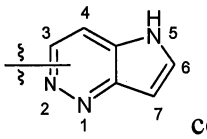
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ:



hoặc , mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn độc lập từ –CN, F, Cl, I, $-OCH_3$, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $CH_3C(O)-$, $CH_3C(O)O-$, $-PH(=O)CH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-PH(=O)(OC_{1-6}alkyl)$, $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, $CH_3OC(O)-$, $CH_3NHC(O)-$, $CH_3C(O)NH-$, $(CH_3)_2NC(O)-$, $(CH_3)_2NS(O)_2-$,$(CH_3)_2S(O)_2NH-$ hoặc

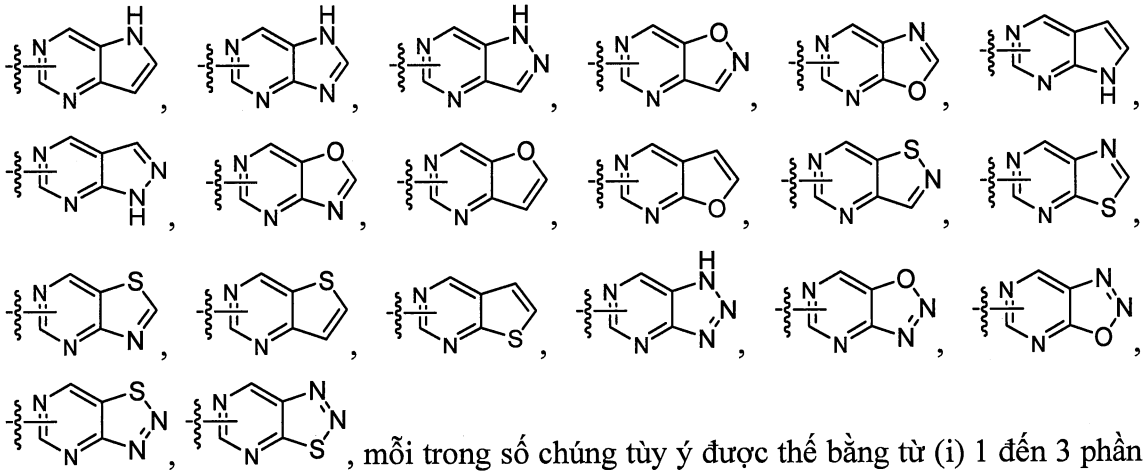
CH_3SO_2, trong đó đường lượng sóng chỉ điểm liên kết vào phần còn lại của phân tử. Ký hiệu $-\!\!\!

CHF_2, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $CH_3C(O)-$, $CH_3C(O)O-$, $CH_3OC(O)-$, $CH_3NHC(O)-$, $CH_3C(O)NH-$, $(CH_3)_2NC(O)-$, $(CH_3)_2NS(O)_2-$,$(CH_3)_2S(O)_2NH-$ hoặc CH_3SO_2, trong đó đường lượng sóng chỉ điểm liên kết vào phần còn lại của phân tử. Ký hiệu $-\!\!\!\!\!\!\sim$ nghĩa là R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử ở vị trí còn trống bất kỳ của nhóm R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 nêu ở trên đây. Ví dụ,

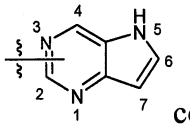


có nghĩa bao gồm 5H-pyrolo[3,2-c]pyridazin-3-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyridazin-4-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyridazin-5-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyridazin-6-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyridazin-7-yl (nghĩa là, việc thế có thể ở vị trí 3, 4, 5, 6, hoặc 7 của vòng 5H-pyrolo[3,2-c]pyridazin). Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

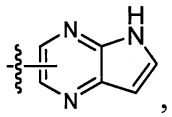
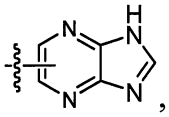
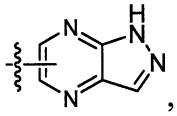
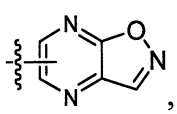
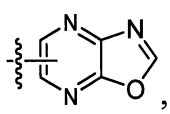
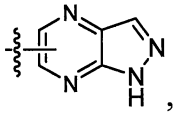
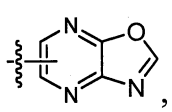
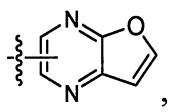
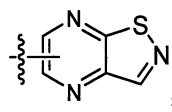
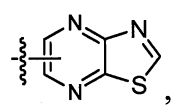
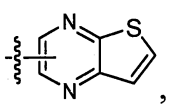
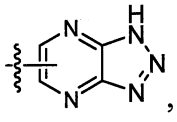
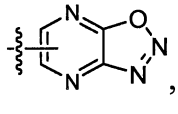
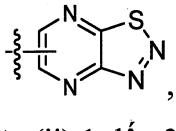
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 được chọn độc lập từ:

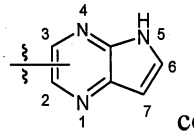


, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn độc lập từ –CN, F, Cl, I, $-OCH_3$, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl,

2-oxetanyl, 3-oxetanyl, -OH, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -CH_2F, -CHF_2, CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, $CH_3C(O)$-, $CH_3C(O)O$-,-$PH(=O)CH_3$, -$P(=O)(CH_3)_2$, -$PH(=O)(OC_{1-6}alkyl)$, -$P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, -$OP(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, $CH_3OC(O)$-, $CH_3NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $(CH_3)_2NS(O)_2$-,$(CH_3)_2S(O)_2NH$- hoặc CH_3SO_2, trong đó đường lượng sóng chỉ điểm liên kết vào phần còn lại của phân tử. Ký hiệu  nghĩa là R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử ở vị trí còn trống bất kỳ của nhóm R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 nêu ở trên đây. Ví dụ,  có nghĩa bao gồm 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-2-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-4-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-5-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-6-yl và 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-7-yl (nghĩa là, việc thế có thể ở vị trí 2, 4, 5, 6, hoặc 7 của vòng 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin). Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 được chọn độc lập từ:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,
 , hoặc  , mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18} được chọn độc lập từ –CN, F, Cl, I, -OCH_3, C_{1-6}alkyl, xyclopropyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-

azetidinyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $CH_3C(O)-$, $-PH(=O)CH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-PH(=O)(OC_{1-6}alkyl)$, $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, $CH_3C(O)O-$, $CH_3OC(O)-$, $CH_3NHC(O)-$, $CH_3C(O)NH-$, $(CH_3)_2NC(O)-$, $(CH_3)_2NS(O)_2-$, $(CH_3)_2S(O)_2NH-$ hoặc CH_3SO_2, trong đó đường lượng sóng chỉ điểm liên kết vào phần còn lại của phân tử. Ký hiệu  nghĩa là R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử ở vị trí còn trống bất kỳ của nhóm R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 nêu ở trên đây. Ví dụ,  có nghĩa là bao gồm 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl, 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl, 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-5-yl, 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-6-yl, 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl, (nghĩa là, việc thế có thể ở vị trí 2, 3, 5, 6, hoặc 7 của vòng 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin). Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 độc lập là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl,

1-xyclopentenyl, 3-xyclopentenyl, 4-xyclopentenyl, 1-xyclohexenyl, 3-xyclohexenyl, 4-xyclohexenyl, 1-xyclohexenyl, 1-octenyl, 1,4-xyclohexadienyl, 1,4-xyclohexadien-3-yl hoặc xyclooctatetraen, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Trong một số trường hợp, mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là xyclopentenyl, xyclohexenyl hoặc xyclopropyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là heteroxycloalkyl, tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là 1-aziridinyl, 2-aziridinyl, 1-1-azetidinyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 1-

pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2,3-dihydro-1H-pyrol-1-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrol-2-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrol-3-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrol-4-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrol-5-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-2-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl, 2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl, 2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl, 2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl, 2,3-dihydrothiazol-2-yl, 2,3-dihydrothiazol-4-yl, 2,3-dihydrothiazol-5-yl, 2,3-dihydrofuran-2-yl, 2,3-dihydrofuran-3-yl, 2,3-dihydrofuran-4-yl, 2,3-dihydrofuran-5-yl, 2,5-dihydrofuran-2-yl, 2,5-dihydrofuran-3-yl, 2,3-dihydropyran-2-yl, 2,3-dihydropyran-3-yl, 2,3-dihydropyran-4-yl, 2,3-dihydropyran-5-yl, 2,3-dihydropyran-6-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-5-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-6-yl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 4-morpholinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, hoặc 1,2,3,6-tetrahydropyridin-6-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Trong một số trường hợp, mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 độc lập là 1-aziridinyl, 2-aziridinyl, 2,3-dihydro-1H-pyrol-5-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl, 2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl, 2,3-dihydrofuran-4-yl, 2,3-dihydrofuran-5-yl, 2,3-dihydrofuran-4-yl, 2,3-dihydrofuran-5-yl, 2,5-dihydrofuran-3-yl, 2,3-dihydropyran-5-yl, 2,3-dihydropyran-6-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-5-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl hoặc 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Trong các trường hợp khác, mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl hoặc 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-2-yl hoặc 2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3

phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một phương án, R^1 là heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h được chọn độc lập; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i được chọn độc lập; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p được chọn độc lập; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14} được chọn độc lập; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15} được chọn độc lập; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16} được chọn độc lập; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17} được chọn độc lập, trong đó mỗi phần tử thể R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một phương án khác, R^3 là heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng từ: (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h được chọn độc lập; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i được chọn độc lập; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p được chọn độc lập; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14} được chọn độc lập; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15} được chọn độc lập; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16} được chọn độc lập; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17} được chọn độc lập, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là C_{2-4}alkenyl hoặc C_{2-4}alkynyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ: mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số

khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là vinyl, etynyl, 1-propynyl, 3-flo-propynyl hoặc xyclopropyletynyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ: từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Trong một số trường hợp, mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 độc lập là etynyl, 1-propynyl, 3-flo-propynyl hoặc xyclopropyletynyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ: từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), mỗi R^1, R^6, R^7, R^2 và R^3 độc lập là halogen, C_{1-6}alkyl, CN, -C_{1-2}alkyl-R^t, -C(O)-R^t, -C(O)NHR^t, -C(O)N$R^t R^t$, -NHC(O)R^t, -C(O)OR^t, -OC(O)R^t, -SO_2R^t, -$NHSO_2R^t$, -SO_2NHR^t, -$SO_2NR^tR^t$, trong đó mỗi R^t độc lập là C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl hoặc heteroxycloalkyl, trong đó R^k tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm R^p. Trong một số trường hợp, R^t là C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 1-piperazinyl hoặc 2-piperazinyl, trong đó R^t tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm R^p. Theo một số phương án, R^2 là H; mỗi R^6 và R^7 độc lập là H, D, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 2 R^g; hoặc 1 đến 2 R^h; hoặc 1 đến 2 R^i; hoặc 1 đến 2 nhóm R^{11} hoặc 1 đến 2 nhóm R^{12}; và R^1 và R^3 là như được định nghĩa trong bản mô tả. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là

như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I), các phần tử thế R^6 và R^7 cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án nhất định, vòng 5 hoặc 6 cạnh được chọn từ xyclopentan, xyclohexan, pyrolidin, pyrol, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,4-dioxan, pyridin, pyrazin, piperidin, piperazin, pyrimidin hoặc hệ vòng pyridazin, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^{17} trong đó phần tử thế R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^4, R^5 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^1 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 4 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 4 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 4 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 4 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 4 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 4 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^1 là aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 4 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 4 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 4 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 4 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 4 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 4 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^1 là H, halogen, phenyl, $C_{1\text{-}6}$alkyl, 4-pyrazolyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl,1,1-diflo-4-

xyclohexyl, 4,4-difloxyclohexyl, 1-floxyclohexyl, 1,4,4-trifloxyclohexyl, 3,3-difloxyclobutyl, xycloheptyl, xyclooctyl, 1-piperidinyl, 4-piperidinyl, 1-piperazinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl 1-xyclohexenyl, 1-pentenyl, 4-thiomorpholinyl, 1,1-dioxothian-4-yl, 1,1-dioxothiomorpholin-4-yl, morpholinyl, 2-norbornyl, bixyclo[4.1.0]heptan-3-yl, spiro[5,2]octan-3-yl, spiro[3,3]heptan-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, 4-metyltetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuran-3-yl, oxetan-2-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 4 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 4 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 4 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 4 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 4 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 4 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}; hoặc hai phần tử thế R^h liền kề trên vòng aryl hoặc heteroaryl cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, N hoặc S và tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^p; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^s. Theo một số phương án, R^1 là phần tử thế khác hydro. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, khi L là liên kết, R^1 không phải là hydro.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^1 là $-CH=C(R^g)(R^g)$, trong đó hai nhóm R^g cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng 4 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ N, O hoặc S, trong đó nguyên tử N hoặc S tùy ý được oxy hóa; nguyên tử cacbon trong vòng tùy ý được thế bằng nhóm –C(O)- và vòng 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 4 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 4 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 4 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 4 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 4 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 4 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^1 là xyclopropylidenmetyl, xyclobutylidenmetyl, xyclopentylidenmetyl, xyclohexylidenmetyl, (E)-xyclopent-2-en-1-ylidenmetyl, xyclopent-3-en-1-ylidenmetyl, xyclohex-2-en-1-ylidenmetyl, xyclohex-3-en-1-ylidenmetyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 2 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 2 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 2

phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 2 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 2 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 2 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo phương án khác, R^1 là oxetan-3-ylidenmetyl, tetrahydropyran-4-ylidenmetyl, tetrahydropyran-3-ylidenmetyl, azetidin-3-ylidenmetyl, pyrolidin-3-ylidenmetyl, tetrahydrofuran-3-ylidenmetyl, tetrahydrothiopyran-4-ylidenmetyl, tetrahydrothiopyran-3-ylidenmetyl, tetrahydrothiopyran-S-oxit-4-ylidenmetyl hoặc tetrahydrothiopyran-S,S-oxit-4-ylidenmetyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 2 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 4 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 2 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 2 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 2 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 2 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 2 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^1 là H, halogen, đoteri hóa C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, C_{3-6}-xycloalkyl, C_{3-6}-xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, C_{2-6}alkenyl hoặc C_{2-6}alkynyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^j; hoặc 1 đến 3 nhóm R^h, trong đó hai phần tử thế R^j khi gắn với các nguyên tử liền kề của vòng aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^h; hoặc hai nhóm R^j khi gắn vào cùng một nguyên tử cacbon hoặc nitơ tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa. Theo một số phương án, hai phần tử thế R^h khi gắn với các nguyên tử liền kề của vòng aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử được chọn độc lập từ halogen, C_{1-6}alkyl, -OH, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}haloalkoxy, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$ hoặc $-N(C_{1-6}alkyl)_2$; hoặc hai nhóm R^h khi gắn vào cùng một nguyên tử cacbon hoặc nitơ tùy ý kết hợp với

nhau để tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa. Theo một số phương án được ưu tiên, R^1 là xyclcoalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^2 là H, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-6}xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^j. Theo một số phương án, R^2 là H, phenyl, C_{1-6}alkyl hoặc C_{3-6}alkyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Trong một trường hợp, R^2 là H. Trong một số trường hợp, R^2 là H, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, -OH hoặc CN. Trong các trường hợp khác, R^2 là halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, -OH hoặc CN. Trong trường hợp khác nữa, R^2 là H, halogen, CH_3, CD_3, CH_3O, CF_3, CHF_2, CH_2F, CF_3O, CHF_2O CH_2FO, OH hoặc CN. Theo một phương án được ưu tiên, R^2 là H. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^4 là H, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6} alkoxy, CN, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, OH, CN, vinyl hoặc etynyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử được chọn độc lập từ halogen, C_{1-4}alkyl, CH_3O, CN, CF_3, CHF_2-, CH_2F-, CF_3O CHF_2O- hoặc CH_2FO-. Theo một phương án, R^4 là H. Trong một số trường hợp, R^4 là H, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, -OH hoặc CN. Trong các trường hợp khác, R^4 là halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, -OH hoặc CN. Trong trường hợp khác nữa, R^4 là H, halogen, CH_3, CD_3, CH_3O, CF_3, CHF_2, CH_2F, CF_3O,

CHF_2O CH_2FO, OH hoặc CN. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^1, R^3, R^2, R^5, R^6, R^7 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

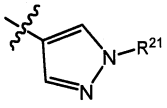
Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^3 là H, halogen, CN, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được đoteri hóa, aryl-X^2-, heteroaryl-X^2-, heteroxycloalkyl-X^2, C_{3-6}xycloalkyl-X^2-, alkynyl-X^2-, C_{1-6}haloalkyl hoặc R^j, X^2 là liên kết, C_{1-4}alkylen hoặc –C(O)-, trong đó R^3 tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^3 là aryl, heteroaryl, heteroxycloakyl hoặc C_{3-6}alkynyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}; hoặc hai phần tử thế liền kề trên vòng thơm cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S. Trong một số trường hợp, X^2 là liên kết, -C(O) hoặc $-CH_2-$. Theo một số phương án nhất định, R^3 là H, CN, CH_3, CD_3, phenyl, benzyl, 2-hydroxyetynyl, 2-hydroxymetyletynyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-pyridylcacbonyl, 3-pyridylcacbonyl, 4-pyridylcacbonyl, 5-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 3-thiophenyl, 2-thiophenyl, 5-oxazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, phenylsulfonyl, C_{1-6}sulfonyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 1-propynyl, carboxyl, 3-tetrafuranyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, xyclohexyl, 4-tetrafuranyl, 2-oxetanyl, 2-azetidinyl, 3-azetidinyl, 3-oxetanyl, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CHF_2$ hoặc CH_2CF_3, (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một số phương án, R^3 là phần tử thế khác hydro. Theo một số phương

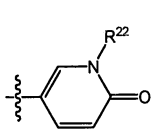
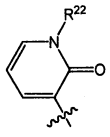
án được ưu tiên, R^3 là halogen, aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6}alkynyl, trong đó aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6}alkynyl tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^p; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^1, R^4, R^2, R^5, R^6, R^7 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

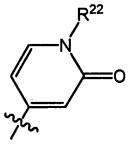
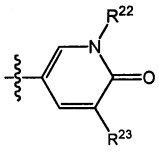
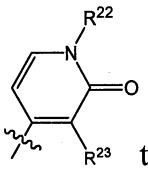
Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^3 là H, halogen, -CN, -CD_3, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, C_{2-6} alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl hoặc R^j, trong đó mỗi R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^m được chọn độc lập từ CN, -OH, -NH_2, -NO_2, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH_2, -C(S)NH_2, -S(O)$_2NH_2$, -NHC(O)NH_2, -NHC(S)NH_2, -NHS(O)$_2NH_2$, -C(NH)NH_2, -CH=C(R^n)(R^n), -OR^n, -SR^n, -OC(O)R^n, -OC(S)R^n, -P(=O)HR^n, -P(=O)R^nR^n, -PH(=O)OR^n, -P(=O)(OR^n)$_2$, -OP(=O)(OR^n)$_2$, -C(O)H, -O(CO)OR^n, -C(O)R^n, -C(S)R^n, -C(O)OR^n, -C(S)OR^n, -S(O)R^n, -S(O)$_2R^n$, -C(O)NHR^n, -C(S)NHR^n, -C(O)NR^nR^n, -C(S)NR^nR^n, -S(O)$_2$NHR^n, -S(O)$_2$NR^nR^n, -C(NH)NHR^n, -C(NH)NR^nR^n, -NHC(O)R^n, -NHC(S)R^n, -NR^nC(O)R^n, -NR^nC(S)R^n, -NHS(O)$_2R^n$, -NR^nS(O)$_2R^n$, -NHC(O)NHR^n, -NHC(S)NHR^n, -NR^nC(O)NH_2, -NR^nC(S)NH_2, -NR^nC(O)NHR^n, -NR^nC(S)NHR^n, -NHC(O)NR^nR^n, -NHC(S)NR^nR^n, -NR^nC(O)NR^nR^n, -NR^nC(S)NR^nR^n, -NHS(O)$_2$NHR^n, -NR^nS(O)$_2NH_2$, -NR^nS(O)$_2$NHR^n, -NHS(O)$_2$NR^nR^n, -NR^nS(O)$_2$NR^nR^n, -NHR^n, R^n hoặc -NR^nR^n, trong đó mỗi R^n được chọn độc lập từ H, C_{1-6}alkyl hoặc aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl; hoặc hai nhóm R^n khi gắn vào cùng một nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng với nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, trong đó phần thơm hoặc béo của R^n tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 R^h. Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^3 là halogen, -CN, -CD_3, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, C_{3-8}

xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, C_{2-6} alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl hoặc R^j, trong đó mỗi R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^o phần tử được chọn độc lập từ halogen, vinyl, C_{1-6}alkyl, -OH, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}haloalkoxy, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, C_{3-6}xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, trong đó mỗi R^o tùy ý được thế độc lập thêm bằng từ 1 đến 3 R^h. Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^3 là aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6} alkynyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^m được chọn độc lập; hoặc 1 đến 3 R^o được chọn độc lập. Tất cả các biến số khác Y^1, Y^2, Y^3, R^1, R^4, R^2, R^5, R^6, R^7 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

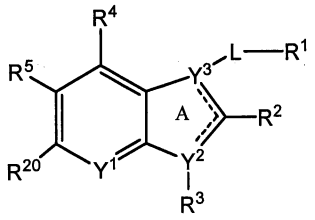
Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^3 là halogen, phenyl, 4-pyridyl, 3-pyridyl, 5-pyrimidinyl, etynyl, 2-hydroxymetyletynyl, 2-trimetylsilyletynyl, 5-oxazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-pyrazinyl, 4-pyrazolyl, 1H-4-pyrazolyl, 1-metyl-2-oxo-3-pyridyl, 1-metyl-2-oxo-4-pyridyl, 1-metyl-2-oxo-5-pyridyl hoặc 1-metyl-2-oxo-6-pyridyl mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^q; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^3 là  , trong đó R^{21} là R^h; hoặc R^i; hoặc R^p; hoặc R^{14}; hoặc R^{15}; hoặc R^{16}; hoặc R^{17}; hoặc R^{18} và trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn vào phần còn lại của phân tử, trong đó mỗi phần tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}. Theo một phương án, R^{21} là H. Theo một số phương án, R^{21} là $-CH_3$, CD_3, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, isobutyl, 2-morpholinoetyl, 3-oxetanyl, $-CH_2CN$, 2-xyanoetyl, benzyl, phenetyl, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$ hoặc t-butoxycacbonyl.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), R^3 là  , 

hoặc  , trong đó R^{22} là C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, -OH hoặc CN hoặc chất tương tự đã được đoteri hóa của chúng. Theo một số phương án, R^{22} là CH_3 hoặc CD_3. Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I) hoặc (I'), R^3 là  hoặc  trong đó mỗi R^{22} và R^{23} độc lập là C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, -OH hoặc CN hoặc chất tương tự đã được đoteri hóa của chúng. Theo một số phương án, R^{22} và R^{23} là CH_3. Theo một phương án, R^{22} và R^{23} là CD_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I'):



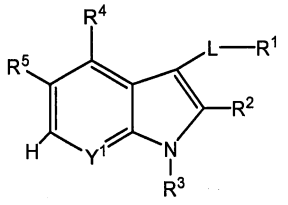
(I')

hoặc muối dược dụng, solvat, tautome, chất đồng phân, hoặc chất tương tự đã được đoteri hóa của chúng, trong đó R^{20} là halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, -OH hoặc CN, hoặc chất tương tự đã được đoteri hóa của chúng. Các thay đổi khác R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, Y^1, Y^2, Y^3 và L là như được xác định theo phương án bất kỳ của công thức (I). Trong một số trường hợp, R^{20} là halogen, C_{1-2}alkyl, C_{1-2}alkoxy, C_{1-2}haloalkyl, C_{1-2}haloalkoxy, -OH hoặc CN. Trong một số trường hợp, R^{20} là halogen, CH_3, CD_3, CH_3O, CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH hoặc CN. Trong một số trường hợp, mỗi R^{20}, R^4 và R^2 độc lập là halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy, -OH hoặc CN, hoặc chất tương tự đã được đoteri hóa của chúng.

Theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc (I'), nguyên tử hydro trong R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 tùy ý được thế bằng 1 đến 12, hoặc 1 đến 8, hoặc 1 đến 6, hoặc 1 đến 3 hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 và 12 nguyên tử đơteri có tỷ lệ kết hợp đơteri là ít nhất 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đơteri. Theo một số phương án nhất định, mỗi nguyên tử hydro trong R^1, R^6, R^7, R^2 hoặc R^3 tùy ý được thế bằng nguyên tử đơteri có tỷ lệ kết hợp đơteri là ít nhất 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đơteri.

Công thức con của công thức (I) hoặc (I')

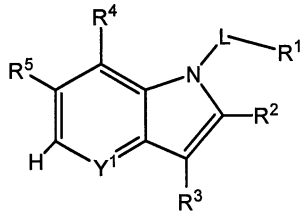
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc (I') có công thức (II):



(II)

Theo một phương án, Y^1 là N. Theo một phương án khác, R^4 là H. Theo một phương án khác, R^2 là H. Theo một số phương án, R^5 là heteroaryl tùy ý được thế hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế. Các biến số và phần tử thế R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L và Y^1 là như được xác định ở phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây.

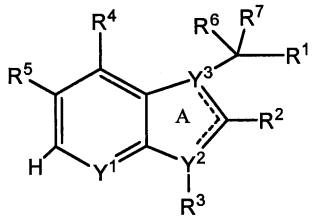
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc (I') có công thức (III):



(III)

Theo một phương án, Y^1 là N. Theo một phương án khác, R^4 là H. Theo một phương án khác, R^2 là H. Biến số và phần tử thế R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L và Y^1 là như được xác định ở phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây.

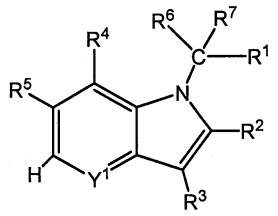
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc (I') có công thức (IV):



(IV)

Theo một phương án, Y^1 là N. Theo một phương án khác, Y^2 là N và Y^3 là C. Theo một phương án khác nữa, Y^2 là C và Y^3 là N. Theo một phương án khác, R^4 là H. Theo một phương án khác, R^2 là H. Các biến số và phần tử thế R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Y^1, Y^2 và Y^3 là như được xác định ở phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây.

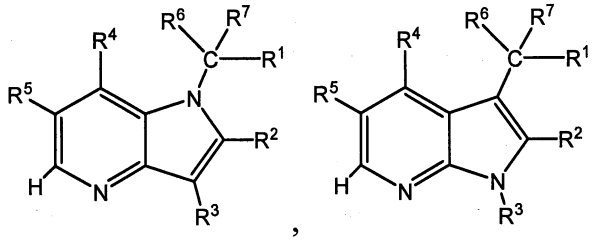
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc (I') có công thức (V):



(V)

Theo một phương án, Y^1 là N. Theo một phương án khác, R^4 là H. Theo một phương án khác, R^2 là H. Các biến số và phần tử thế R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, và Y^1 là như được xác định ở phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, R^5 là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ $C_{1\text{-}4}$alkyl, $C_{1\text{-}4}$alkoxy, $C_{1\text{-}4}$haloalkyl hoặc $C_{1\text{-}4}$ haloalkoxy hoặc chất tương tự được đoteri hóa. Theo một số phương án, R^5 là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế bằng 2 phần tử được chọn từ $C_{1\text{-}4}$alkyl hoặc chất tương tự được đoteri hóa của nó. Theo một số phương án nhất định, R^5 là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế bằng 2 phần tử được chọn độc lập từ CH_3, CD_3, CH_2CH_3 hoặc isopropyl. Theo một số phương án nhất định, R^5 là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế bằng 2 phần tử được chọn độc lập từ CH_3 hoặc CD_3. Theo một số phương án, R^5 là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế bằng 2 phần tử được chọn từ CH_3 hoặc CD_3.

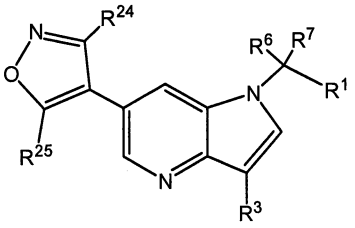
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (I') hoặc (V) có công thức (Va) hoặc (Vb):



(Va) (Vb)

Theo một phương án, R^4 là H. Theo một phương án khác, R^2 là H. Các biến số và phần tử thế R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Y^1, Y^2 và Y^3 là như được xác định ở phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (I'), (V) hoặc (Va) có công thức (Va-1):

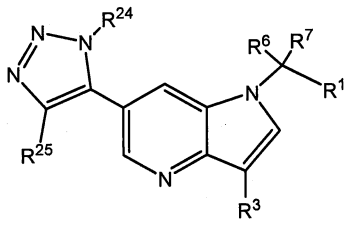


(Va-1)

mỗi R^{24} và R^{25} độc lập là C_{1-2}alkyl hoặc C_{1-2}alkyl được đoteri hóa, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 halogen. Các biến số và phần tử thế R^1, R^3, R^6 và R^7 là như được xác định ở phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây. Trong một số trường hợp, mỗi R^{24} và R^{25} độc lập là metyl, etyl, CD_3 hoặc CD_2CD_3. Trong các trường hợp nhất định, R^{24} và R^{25} là metyl, etyl, CD_3 hoặc CD_2CD_3. Trong các trường hợp khác, R^{24} và R^{25} là CH_3. Trong một trường hợp, R^{24} và R^{25} là CD_3. Theo một số phương án, mỗi R^6 và R^7 được chọn độc lập từ H, D, C_{1-4}alkyl, phenyl hoặc 2-pyridyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 được chọn độc lập $R^{12;}$ hoặc 1 đến 2 R^{13} được chọn độc lập hoặc 1 đến 2 nhóm R^{18} được chọn độc lập; hoặc 1 đến 2 phần tử được chọn độc lập từ C_{1-4}alkyl, CN hoặc OH; hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^{12} được chọn độc lập; 1 đến 2 R^{13} được chọn độc lập hoặc 1 đến 2 nhóm R^{18} được chọn độc lập. Các biến số và phần

tử thế R^1, R^3, R^6 và R^7 là như được xác định ở phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây.

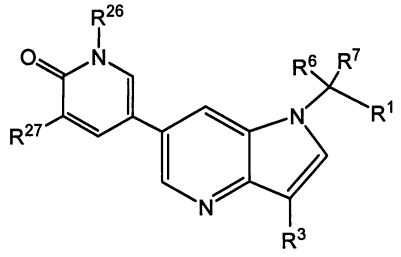
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (I'), (V) hoặc (Va) có công thức (Va-2):



(Va-2)

R^{24} và R^{25} là như được xác định trong công thức (Va-1). Các biến số và phần tử thế R^1, R^3, R^6 và R^7 là như được xác định ở phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (I'), (V) hoặc (Va) có công thức (Va-3):



(Va-3)

mỗi R^{26} và R^{27} độc lập là H, D, C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-4}alkyl được đơteri hóa. Theo một phương án, R^{26} là C_{1-4}alkyl và R^{27} là H hoặc C_{1-4}alkyl. Theo một phương án khác, R^{26} và R^{27} là H. Theo một phương án khác, R^{26} và R^{27} là metyl hoặc CD_3. Các biến số và phần tử thế R^1, R^3, R^6 và R^7 là như được xác định ở phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ được nêu trong các bảng 1 đến 30, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn ở trên và muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ từ P-0001 đến P-0106, P-0108 đến P-0245, P-0250-0372, P-0373 đến P-0420, P-0424, P-0427 đến P-0438, P-0440 đến P-0443, P-0448, và P-0451 đến P-0622, và P-700 đến P-814 như được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng, hydrat,

solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ được mô tả bằng công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (Va-1), (Va-2) hoặc (Va-3), hoặc công thức con bất kỳ như được mô tả ở đây, hợp chất bất kỳ được mô tả trong phần ví dụ và hợp chất bất kỳ được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ các hợp chất được nêu trong bảng 27, 28, 29 và 30, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ được chọn từ các hợp chất được nêu trong bảng 1-27, 28 và 29, ví dụ, hợp chất P-0001 đến P-0106, P-0108 đến P-0245, P-0250-0372, và P-0373 đến P-0420, P-0424, P-0427 đến P-0438, P-0440 đến P-0443, P-0448, và P-0451 đến P-0622, ví dụ, hợp chất P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0029, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0039, P-0040, P-0041, P-0042, P-0043, P-0044, P-0045, P-0046, P-0047, P-0048, P-0049, P-0050, P-0051, P-0052, P-0053, P-0054, P-0055, P-0056, P-0057, P-0058, P-0059, P-0060, P-0061, P-0062, P-0063, P-0064, P-0065, P-0066, P-0067, P-0068, P-0069, P-0070, P-0071, P-0072, P-0073, P-0074, P-0075, P-0076, P-0077, P-0078, P-0079, P-0080, P-0081, P-0082, P-0083, P-0084, P-0085, P-0086, P-0087, P-0088, P-0089, P-0090, P-0091, P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0108, P-0109, P-0110, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0130, P-0131, P-0132, P-0134, P-0135, P-0136, P-0137, P-0138, P-0139, P-0140, P-0141, P-0142, P-0143, P-0144, P-0145, P-0146, P-0147, P-0148, P-0149, P-0150, P-0151, P-0152, P-0153, P-0154, P-0156, P-0157, P-0158, P-0159, P-0160, P-0161, P-0163, P-0164, P-0165, P-0167, P-0168, P-0169, P-0170, P-0171, P-0172, P-0173, P-0174, P-0175, P-0176, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0183, P-0185, P-0186, P-0187, P-0188, P-0189, P-0190, P-0191, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0196, P-0197, P-0198, P-0199, P-0200, P-0201, P-0202,

P-0203, P-0204, P-0205, P-0206, P-0207, P-0208, P-0209, P-0210, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216, P-0217, P-0218, P-0219, P-0220, P-0221, P-0222, P-0223, P-0224, P-0225, P-0226, P-0227, P-0228, P-0229, P-0230, P-0231, P-0232, P-0233, P-0234, P-0235, P-0236, P-0237, P-0238, P-0239, P-0240, P-0241, P-0242, P-0243, P-0244, P-0245, P-0250, P-0251, P-0252, P-0253, P-0254, P-0255, P-0256, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0261, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0292, P-0293, P-0294, P-0295, P-0296, P-0297, P-0298, P-0299, P-0300, P-0301, P-0302, P-0303, P-0304, P-0305, P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0310, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0315, P-0316, P-0317, P-0318, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0333, P-0334, P-0335, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0349, P-0350, P-0351, P-0352, P-0353, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0360, P-0361, P-0362, P-0363, P-0364, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369, P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0374, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378, P-0378, P-0379, P-0381, P-0382, P-0383, P-0384, P-0385, P-0386, P-0387, P-0388, P-0389, P-0390, P-0391, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0397, P-0399, P-0400, P-0401, P-0402, P-0403, P-0404, P-0405, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409, P-0410, P-0411, P-0412, P-0413, P-0414, P-0415, P-0416, P-0417, P-0418, P-0419, P-0420, P-0424, P-0427, P-0428, P-0429, P-0430, P-0431, P-0432, P-0433, P-0434, P-0435, P-0436, P-0437, P-0438, P-0440, P-0441, P-0442, P-0443, P-0448, P-0451, P-0452, P-0453, P-0454, P-0455, P-0456, P-0457, P-0458, P-0459, P-0460, P-0461, P-0462, P-0463, P-0464, P-0465, P-0466, P-0467, P-0468, P-0469, P-0470, P-0471, P-0472, P-0473, P-0474, P-0475, P-0476, P-0477, P-0478, P-0479, P-0480, P-0481, P-0482, P-0483, P-0484, P-0485, P-0486, P-0487, P-0488, P-0489, P-0490, P-0491, P-0492, P-0493, P-0494, P-0495, P-0496, P-0497, P-0498, P-0499, P-0500, P-0501, P-0502, P-0503, P-0504, P-0505, P-0506, P-0507, P-0508, P-0509, P-0510, P-0511, P-0512, P-0513, P-0514, P-0515, P-0516, P-0517, P-0518, P-0519, P-0520, P-0521, P-0522, P-0523, P-0524, P-0525, P-0526, P-0527, P-0528, P-0529, P-0530, P-0531, P-0532, P-0533, P-0534, P-0535, P-0536, P-0537, P-0538, P-0539, P-

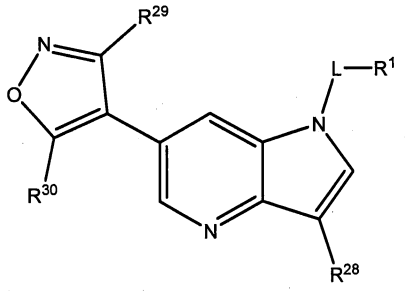
0540, P-0541, P-0542, P-0543, P-0544, P-0545, P-0546, P-0547, P-0548, P-0549, P-0550, P-0551, P-0552, P-0553, P-0554, P-0555, P-0556, P-0557, P-0558, P-0559, P-0560, P-0561, P-0562, P-0563, P-0564, P-0565, P-0566, P-0567, P-0568, P-0569, P-0570, P-0571, P-0572, P-0573, P-0574, P-0575, P-0576, P-0577, P-0578, P-0579, P-0580, P-0581, P-0582, P-0583, P-0584, P-0585, P-0586, P-0587, P-0588, P-0589, P-0590, P-0591, P-0592, P-0593, P-0594, P-0595, P-0596, P-0597, P-0598, P-0599, P-0600, P-0601, P-0602, P-0603, P-0604, P-0605, P-0606, P-0607, P-0608, P-0609, P-0610, P-0611, P-0612, P-0613, P-0614, P-0615, P-0616, P-0617, P-0618, P-0619, P-0620, P-0621 hoặc P-0622, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ được chọn từ các hợp chất được nêu trong bảng 30, ví dụ, hợp chất P-0700 đến P-0822, ví dụ, hợp chất P-0700, P-0701, P-0702, P-0703, P-0704, P-0705, P-0706, P-0707, P-0708, P-0709, P-0710, P-0711, P-0712, P-0713, P-0714, P-0715, P-0716, P-0717, P-0718, P-0719, P-0720, P-0721, P-0722, P-0723, P-0724, P-0725, P-0726, P-0727, P-0728, P-0729, P-0730, P-0731, P-0732, P-0733, P-0734, P-0735, P-0736, P-0737, P-0738, P-0739, P-0740, P-0741, P-0742, P-0743, P-0744, P-0745, P-0746, P-0747, P-0748, P-0749, P-0750, P-0751, P-0752, P-0753, P-0754, P-0755, P-0756, P-0757, P-0758, P-0759, P-0760, P-0761, P-0762, P-0763, P-0764, P-0765, P-0766, P-0767, P-0768, P-0769, P-0770, P-0771, P-0772, P-0773, P-0774, P-0775, P-0776, P-0777, P-0778, P-0779, P-0780, P-0781, P-0782, P-0783, P-0784, P-0785, P-0786, P-0787, P-0788, P-0789, P-0790, P-0791, P-0792, P-0793, P-0794, P-0795, P-0796, P-0797, P-0798, P-0799, P-0800, P-0801, P-0802, P-0803, P-0804, P-0805, P-0806, P-807, P-0808, P-0809, P-0810, P-0811, P-0812, P-0813, P-0814, P-0815, P-0816, P-0817, P-0818, P-0819, P-0820, P-0821 hoặc P-0822, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng.

Các chất trung gian

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các chất trung gian hữu dụng để điều chế hợp chất được mô tả bằng công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (Va-1), (Va-2) hoặc (Va-3), hoặc công thức con bất kỳ như được mô tả ở đây, hợp chất bất kỳ được mô tả trong phần ví dụ và hợp chất bất kỳ được mô tả ở đây. Theo một số phương án,

sáng chế đề cập đến chất trung gian hợp chất có công thức (VI):



(VI)

R^{28} là halogen, tosyl, CH_3SO_3- hoặc CF_3SO_3. Theo một số phương án, R^{28} là halogen. Theo một phương án, R^{28} là Br hoặc I. Theo một phương án, R^{28} là I. Mỗi R^{29} và R^{30} được chọn độc lập từ C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl hoặc C_{1-4} haloalkoxy. Theo một số phương án, mỗi R^{29} và R^{30} độc lập là C_{1-2}alkyl hoặc C_{1-2}alkyl được đơteri hóa, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 halogen. Theo một số phương án, R^{29} và R^{30} mỗi độc lập là metyl, etyl, CD_3 hoặc CD_2CD_3. Theo một số phương án, R^{29} và R^{30} là metyl, etyl, CD_3 hoặc CD_2CD_3. Theo một số phương án, R^{29} và R^{30} là metyl hoặc CD_3. Theo một phương án, R^{29} và R^{30} là metyl. Theo một phương án khác, R^{29} và R^{30} là CD_3. L và R^1 là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), hoặc các công thức con của công thức (I), hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây. Theo một số phương án về hợp chất có công thức (VI), L là liên kết và R^1 là H. Theo một phương án về hợp chất có công thức (VI), L là $-C(R^6)(R^7)$-, trong đó R^6, R^7 và R^1 là như được xác định theo phương án bất kỳ về hợp chất có công thức (I), hoặc các công thức con của công thức (I), hoặc phương án bất kỳ như được mô tả ở đây. Trong các trường hợp nhất định, R^6 và R^7 là H, C_{1-4}alkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó phần thơm hoặc béo của R^6 và R^7 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^h được chọn độc lập; hoặc 1 đến 3 nhóm R^{11} được chọn độc lập hoặc 1 đến 3 nhóm R^{12} được chọn độc lập; hoặc 1 đến 3 nhóm R^{13} được chọn độc lập. Trong một số trường hợp nhất định, R^6 là H và R^7 là C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl. Trong một số trường hợp, R^1 là C_{4-8} xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế. Trong một số trường hợp nhất định, R^1 là C_{4-8} xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ (i) 1 đến 3 phần tử thế R^h; hoặc (ii) 1 đến 3 phần tử thế R^i; hoặc (iii) 1 đến 3 phần tử thế R^q; hoặc (iv) 1 đến 3 phần tử thế R^{14}; hoặc (v) 1 đến 3 phần tử thế R^{15}; hoặc (vi) 1 đến 3 phần tử thế R^{16}; hoặc (vii) 1 đến 3 phần tử thế R^{17}, trong đó mỗi phần

tử thế R^h, R^i, R^p, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^{18}.

Kỹ thuật tổng hợp hữu cơ

Trong lĩnh vực này hiện có một mảng rộng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ và do đó tạo thuận lợi cho việc cấu tạo nên các chất điều biến tiềm năng. Nhiều trong số các phương pháp tổng hợp hữu cơ này được mô tả chi tiết trong các tài liệu tham khảo chuẩn được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực. Một ví dụ về tài liệu tham khảo này là March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill. Do đó, kỹ thuật hữu dụng để tổng hợp chất điều biến tiềm năng của chức năng miền protein bromodomain là sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực tổng hợp hóa học hữu cơ.

Các dạng hợp chất thay thế hoặc dẫn xuất

Các hợp chất được bao gồm trong bản mô tả này được mô tả dựa vảo cả công thức chung và hợp chất cụ thể. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng hoặc dẫn xuất khác nhau, tất cả đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các dạng thay thế hoặc dẫn xuất, bao gồm, ví dụ, (a) tiền dược chất, và chất chuyển hóa có hoạt tính (b) tautome, chất đồng phân (bao gồm chất đồng phân lập thể và chất đồng phân vùng), và hỗn hợp raxemic (c) muối dược dụng và (d) các dạng chất rắn, bao gồm các dạng tinh thể khác nhau, các chất rắn đa hình hoặc vô định hình, bao gồm hydrat và solvat của nó, và các dạng khác.

(a) Tiền dược chất và chất chuyển hóa

Ngoài các công thức và hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, phần bộc lộ này cũng bao gồm tiền dược chất (nhìn chung là tiền dược chất dược dụng), dẫn xuất chuyển hóa có hoạt tính (chất chuyển hóa có hoạt tính), và muối dược dụng của nó.

Tiền dược chất là hợp chất hoặc muối dược dụng của nó mà, khi được chuyển hóa trong điều kiện sinh lý hoặc khi được chuyển hóa bởi dung môi phân giải, tạo ra hợp chất có hoạt tính mong muốn. Tiền dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, este, amit, cacbamat, cacbonat, ureit, solvat, hoặc hydrat của hợp chất có hoạt tính. Thông thường, tiền dược chất là không có hoạt tính, hoặc có hoạt tính thấp hơn so với hợp chất có hoạt tính, nhưng có thể tạo ra một hoặc nhiều tính chất xử lý, sử dụng,

và/hoặc chuyển hóa có lợi. Ví dụ, một số tiền dược chất là este của hợp chất có hoạt tính; trong quá trình làm tan do chuyển hóa, nhóm este được phân cắt để tạo ra thuốc có hoạt tính. Este bao gồm, ví dụ, este của nhóm axit carboxylic, hoặc S-axyl hoặc dẫn xuất O-axyl của nhóm thiol, rượu, hoặc phenol. Trong ngữ cảnh này, ví dụ phổ biến là alkyl este của axit carboxylic. Tiền dược chất cũng có thể bao gồm các biến thể trong đó nhóm -NH của hợp chất đã trải qua axyl hóa, như vị trí 1 của vòng 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, hoặc nitơ của nhóm sulfonamit của các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó sự phân cắt của nhóm axyl tạo ra nhóm -NH tự do của thuốc có hoạt tính. Một số tiền dược chất được hoạt hóa bằng enzym để tạo ra hợp chất có hoạt tính, hoặc hợp chất có thể trải qua phản ứng hóa học khác để tạo ra hợp chất có hoạt tính. Tiền dược chất có thể tiến triển từ dạng tiền dược chất đến dạng có hoạt tính trong một bước hoặc có thể có một hoặc nhiều dạng hợp chất trung gian mà bản thân chúng có hoạt tính hoặc có thể không có hoạt tính.

Như được mô tả trong *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), tiền dược chất có thể được chia theo khái niệm thành hai loại không loại trừ, tiền dược chất loại tiền chất sinh học và tiền dược chất loại chất mang. Nhìn chung, tiền dược chất loại tiền chất sinh học là các hợp chất mà không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp so với hợp chất thuốc có hoạt tính tương ứng, mà chứa một hoặc nhiều nhóm bảo vệ và được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính bằng sự chuyển hóa hoặc dung môi phân. Cả dạng thuốc có hoạt tính và sản phẩm chuyển hóa bất kỳ được giải phóng đều phải có tính độc thấp chấp nhận được. Thông thường, hợp chất thuốc có hoạt tính được tạo ra bao gồm quá trình chuyển hóa hoặc phản ứng mà là một trong số các loại sau:

Phản ứng oxy hóa: Phản ứng oxy hóa được minh họa nhưng không chỉ giới hạn ở các phản ứng như oxy hóa các chức rượu, cacbonyl, và axit, hydroxyl hóa cacbon béo, hydroxyl hóa các nguyên tử cacbon trong vòng béo, oxy hóa các nguyên tử cacbon thơm, oxy hóa liên kết đôi cacbon-cacbon, oxy hóa nhóm chức chứa nitơ, oxy hóa silic, phospho, asen, và lưu huỳnh, N-khử alkyl oxy hóa, O- và S-khử alkyl oxy hóa, khử amin oxy hóa, cũng như các phản ứng oxy hóa khác.

Phản ứng khử: Phản ứng khử được minh họa nhưng không chỉ giới hạn ở các phản ứng như khử các chức cacbonyl, khử các chức rượu và liên kết đôi cacbon-cacbon, khử nhóm chức chứa nitơ, và các phản ứng khử khác.

Phản ứng mà không làm thay đổi trạng thái oxy hóa: Phản ứng mà không làm thay đổi trạng thái oxy hóa được minh họa nhưng không chỉ giới hạn ở các phản ứng như thủy phân este và ete, phân cắt bằng thủy phân đối với các liên kết đơn cacbon-nitơ, phân cắt bằng thủy phân đối với các dị vòng không thơm, hydrat hóa và khử hydrat ở nhiều liên kết, các liên kết nguyên tử mới tạo ra từ phản ứng khử hydrat, khử halogen bằng thủy phân, loại bỏ phân tử hydro halogenua, và các phản ứng như vậy khác.

Tiền dược chất loại chất mang là các hợp chất thuốc mà chứa gốc vận chuyển, ví dụ, gốc vận chuyển cải thiện sự hấp thu và/hoặc phân phối cục bộ đến (các) vị trí tác dụng. Đối với tiền dược chất loại chất mang như vậy, mong muốn là liên kết giữa gốc thuốc và gốc vận chuyển là liên kết cộng hóa trị, tiền dược chất là không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp hơn so với hợp chất thuốc, tiền dược chất và gốc vận chuyển giải phóng bất kỳ là không gây độc theo cách chấp nhận được. Đối với tiền dược chất trong đó gốc vận chuyển được dự định làm tăng cường sự hấp thu, thông thường, sự giải phóng của gốc vận chuyển phải nhanh. Trong các trường hợp khác, mong muốn sử dụng gốc tạo ra sự giải phóng chậm, ví dụ, một số polyme nhất định hoặc các gốc khác, như xyclodextrin. (Xem, ví dụ, Cheng et al., patent Mỹ số công bố 20040077595, đơn số 10/656,838, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.). Các tiền dược chất loại chất mang như vậy thường có lợi đối với thuốc được sử dụng qua đường miệng. Trong một số ví dụ, gốc vận chuyển tạo ra sự phân phối được nhắm đích của thuốc, ví dụ, thuốc có thể được liên hợp với kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Tiền dược chất loại chất mang có thể, ví dụ, được sử dụng để cải thiện một hoặc nhiều các tính chất sau: tính ưa béo tăng, thời gian tác dụng dược lý tăng, tính đặc hiệu vị trí tăng, tính độc và các phản ứng bất lợi giảm, và/hoặc cải thiện chế phẩm thuốc (ví dụ, độ ổn định, độ hòa tan trong nước, ức chế tính chất gây cảm giác hoặc tính chất hóa lý không mong muốn). Ví dụ, tính ưa béo có thể được làm tăng bằng cách este hóa nhóm hydroxyl với axit carboxylic ưa béo, hoặc bằng cách este hóa nhóm axit carboxylic với rượu, ví dụ, rượu béo. Wermuth, *trên đây*.

Chất chuyển hóa, ví dụ, chất chuyển hóa có hoạt tính, chồng lặp với tiền dược chất như được mô tả trên đây, ví dụ, tiền dược chất loại tiền chất sinh học. Do đó, chất chuyển hóa như vậy là hợp chất có hoạt tính về mặt dược lý hoặc hợp chất chuyển hóa tiếp thành hợp chất có hoạt tính về mặt dược lý mà là dẫn xuất tạo ra từ các quá trình chuyển hóa trong cơ thể của đối tượng. Trong số này, chất chuyển hóa có hoạt tính là hợp chất dẫn xuất có hoạt tính về mặt dược lý như vậy. Đối với tiền dược chất, hợp chất tiền dược chất nhìn chung không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp hơn so với sản phẩm chuyển hóa. Đối với chất chuyển hóa có hoạt tính, hợp chất gốc có thể là hợp chất có hoạt tính hoặc có thể là tiền dược chất không có hoạt tính. Ví dụ, trong một số hợp chất, một hoặc nhiều nhóm alkoxy có thể được chuyển hóa thành nhóm hydroxyl trong khi giữ được hoạt tính dược lý và/hoặc nhóm carboxyl có thể được este hóa, ví dụ, glucuronic hóa. Trong một số trường hợp, có thể có nhiều hơn một chất chuyển hóa, trong đó (các) chất chuyển hóa trung gian được chuyển hóa tiếp để tạo ra chất chuyển hóa có hoạt tính. Ví dụ, trong một số trường hợp, hợp chất dẫn xuất tạo ra từ sự glucuronic hóa do chuyển hóa có thể không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp, và có thể được chuyển hóa tiếp để tạo ra chất chuyển hóa có hoạt tính.

Chất chuyển hóa của hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và hoạt tính của nó được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm như các thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Xem, ví dụ, Bertolini et al., 1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016; Shan et al., 1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757; Túishawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230; Wermuth, *trên đây*.

(b) Tautome, Chất đồng phân lập thể, và Chất đồng phân vùng

Cần phải hiểu rằng một số hợp chất có thể thể hiện hiện tượng hỗ biến. Trong các trường hợp này, các công thức được đưa ra trong bản mô tả này mô tả một cách rõ ràng chỉ một trong số các dạng tautome có thể có. Do đó, cần phải hiểu rằng các công thức được đưa ra trong bản mô tả này được dự định thể hiện dạng tautome bất kỳ của các hợp chất đã được mô tả và không chỉ giới hạn ở dạng tautome cụ thể được mô tả bởi các hình vẽ của các công thức này.

Tương tự, một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể, tức là có cùng liên kết nguyên tử của các nguyên tử được liên kết cộng

hóa trị nhưng khác nhau về sự định hướng lập thể của các nguyên tử này. Ví dụ, hợp chất có thể là chất đồng phân lập thể quang học, chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và do đó, có thể tồn tại ở hai hoặc nhiều dạng chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Do đó, các hợp chất này có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể đơn (tức là, hầu như không có các chất đồng phân lập thể khác), raxemat, và/hoặc hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang. Để làm ví dụ khác, chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân hình học, như sự định hướng *cis*- hoặc *trans*- của phần tử thế trên các cacbon liền kề của liên kết đôi. Tất cả các chất đồng phân lập thể đơn như vậy, raxemat và hỗn hợp của nó đều được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có quy định khác, tất cả các dạng chất đồng phân lập thể như vậy đều được bao gồm trong các công thức được đưa ra trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hợp chất không đối xứng theo sáng chế là ở dạng chứa ít nhất 80% chất đồng phân đơn (60% lượng dư đồng phân đối ảnh ("e.e.") hoặc lượng dư đồng phân không đối quang ("d.e.")), hoặc ít nhất 85% (70% e.e. hoặc d.e.), 90% (80% e.e. hoặc d.e.), 95% (90% e.e. hoặc d.e.), 97,5% (95% e.e. hoặc d.e.), hoặc 99% (98% e.e. hoặc d.e.). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng hợp chất tinh khiết về mặt quang học có một tâm không đối xứng là hợp chất gồm về cơ bản hai trong số các chất đồng phân đối ảnh có thể có (tức là, tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh), và hợp chất tinh khiết về mặt quang học có nhiều hơn một tâm không đối xứng là hợp chất cả tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang lẫn tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Theo một số phương án, hợp chất có mặt ở dạng tinh khiết về mặt quang học, như dạng tinh khiết về mặt quang học được điều chế và/hoặc được phân tách bởi các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, bằng kỹ thuật tái kết tinh, kỹ thuật tổng hợp không đối xứng (bao gồm sự tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu tinh khiết về mặt quang học), và sự phân tách bằng sắc ký sử dụng cột không đối xứng.

(c) Muối dược dụng

Trừ khi có quy định khác, sự mô tả đặc điểm của hợp chất trong bản mô tả bao gồm muối dược dụng của hợp chất này. Do đó, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và được nêu trong điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ có thể ở dạng muối dược dụng,

hoặc có thể được tạo chế phẩm dưới dạng muối dược dụng. Các dạng muối dược dụng được dự tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mono, bis, tris, tetrakis, và v.v.. Muối dược dụng là không độc ở các lượng và nồng độ mà chúng được sử dụng. Việc điều chế các muối này có thể tạo thuận lợi cho việc sử dụng dược lý bằng cách thay đổi các đặc tính vật lý của hợp chất mà không ngăn nó tạo ra tác dụng sinh lý. Các biện pháp hữu ích để thay đổi tính chất vật lý bao gồm làm giảm điểm nóng chảy để tạo thuận lợi cho việc sử dụng qua màng nhầy và làm tăng tính hòa tan để tạo thuận lợi cho việc sử dụng nồng độ cao của thuốc. Hợp chất theo sáng chế có thể có nhóm chức có đủ tính axit, nhóm chức có đủ tính bazơ, hoặc cả hai nhóm chức này, và do đó có thể phản ứng với bất kỳ trong số các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và axit vô cơ và hữu cơ, để tạo ra muối dược dụng.

Muối dược dụng bao gồm muối cộng axit như các muối chứa clorua, bromua, iodua, hydroclorua, axetat, phenylaxetat, acrylat, ascorbat, aspartat, benzoat, 2-phenoxybenzoat, 2-axetoxybenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, metylbenzoat, bicacbonat, butyn-1,4 dioat, hexyn-1,6-dioat, caproat, caprylat, clobenzoat, xinamat, xitrat, decanoat, format, fumarat, glycolat, gluconat, glucarat, glucuronat, glucoza-6-phosphat, glutamat, heptanoat, hexanoat, isethionat, isobutyrat, gama-hydroxybutyrat, phenylbutyrat, lactat, malat, maleat, hydroxymaleat, metylmaleat, malonat, mandelat, nicotinat, nitrat, isonicotinat, octanoat, oleat, oxalat, pamoat, phosphat, monohydrophosphat, dihydrophosphat, orthophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, 2-phosphoglyxerat, 3-phosphoglyxerat, phtalat, propionat, phenylpropionat, propiolat, pyruvat, quinat, salixylat, 4-aminosalixylat, sebacat, stearat, suberat, suxinat, sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, sulfamat, sulfonat, benzensulfonat (tức là besylat), etansulfonat (tức là esylat), etan-1,2-disulfonat, 2-hydroxyetansulfonat (tức là isethionat), metansulfonat (tức là mesylat), naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat (tức là napsylat), propansulfonat, *p*-toluensulfonat (tức là tosylat), xylenesulfonat, xyclohexylsulfamat, tartrat, và trifloaxetat. Các muối cộng axit dược dụng này có thể được điều chế bằng cách sử dụng axit tương ứng thích hợp.

Khi nhóm chức axit, như axit carboxylic hoặc phenol có mặt, muối dược dụng cũng bao gồm các muối cộng bazơ như các muối chứa benzathin, cloprocain, cholin,

etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, t-butylamin, dixyclohexylamin, etylendiamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, meglumin, hydroxyetylpyrolidin, piperidin, morpholin, piperazin, procain, nhôm, canxi, đồng, sắt, lithi, magie, mangan, kali, natri, kẽm, amoni, và mono-, di-, hoặc tri-alkylamin (ví dụ dietylamin), hoặc muối có nguồn gốc từ các axit amin như L-histidin, L-glyxin, L-lysin, và L-arginin. Ví dụ, xem *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. Các muối cộng bazơ dược dụng này có thể được điều chế bằng cách sử dụng bazơ tương ứng thích hợp.

Muối dược dụng có thể được điều chế bởi các kỹ thuật chuẩn. Ví dụ, dạng bazơ tự do của hợp chất có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp, như dung dịch chứa nước hoặc dung dịch nước-rượu chứa axit thích hợp và sau đó được phân tách bằng cách làm bay hơi dung dịch. Theo ví dụ khác, muối có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng bazơ và axit tự do trong dung môi hữu cơ. Nếu hợp chất cụ thể là axit, muối dược dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý axit tự do bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp.

(d) Các dạng hợp chất khác

Trong trường hợp các chất là chất rắn, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng các hợp chất và muối này có thể tồn tại ở các dạng tinh thể hoặc đa hình khác nhau, hoặc có thể được tạo chế phẩm dưới dạng đồng tinh thể, hoặc có thể ở dạng vô định hình, hoặc có thể là hỗn hợp bất kỳ của nó (ví dụ kết tinh một phần, vô định hình một phần, hoặc hỗn hợp của các dạng đa hình), tất cả các dạng này đều được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế và các công thức đã được chỉ rõ. Trong khi muối được tạo ra bằng cách cộng axit/bazơ, tức là bazơ tự do hoặc axit tự do của hợp chất đang quan tâm tạo ra phản ứng axit/bazơ với axit cộng hoặc bazơ cộng tương ứng, một cách tương ứng, dẫn đến sự tương tác điện tích ion, đồng tinh thể là loại hóa học mới được tạo ra giữa các hợp chất trung tính, dẫn đến hợp chất và loại phân tử bổ sung trong cùng cấu trúc tinh thể.

Trong một số trường hợp, hợp chất theo sáng chế được tạo phức với axit hoặc bazơ, bao gồm các muối cộng bazơ như amoni, dietylamin, etanolamin, etylendiamin, dietanolamin, t-butylamin, piperazin, meglumin; muối cộng axit, như axetat, axetylsalixylat, besylat, camsylat, xitrat, format, fumarat, glutarat, hydroclorat, maleat,

mesylat, nitrat, oxalat, phosphat, suxinat, sulfat, tartrat, thioxyanat và tosylat; và các axit amin như alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, glutamin, axit glutamic, glyxin, histidin, isoloxin, loxin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin hoặc valin. Trong việc kết hợp hợp chất theo sáng chế với axit hoặc bazơ, phức chất vô định hình tốt hơn là được tạo ra, đúng hơn là chất kết tinh như muối hoặc đồng tinh thể điển hình. Trong một số ví dụ, dạng vô định hình của phức chất này được xúc tiến bởi quy trình xử lý bổ sung, như bằng cách sấy phun, phương pháp cơ hóa học như nén bằng trục lăn, hoặc chiếu xạ vi sóng hợp chất gốc được trộn với axit hoặc bazơ. Các phương pháp này cũng có thể bao gồm việc bổ sung các hệ polyme ion và/hoặc không ion, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropyl metyl xenluloza axetat suxinat (HPMCAS) và copolyme của axit metacrylic (ví dụ Eudragit® L100-55), mà còn làm ổn định thêm tính chất vô định hình của phức chất này. Các phức chất vô định hình này tạo ra một số ưu điểm. Ví dụ, việc làm giảm nhiệt độ nóng chảy so với bazơ tự do tạo thuận lợi cho các quá trình xử lý bổ sung, như ép đùn khối nóng chảy nóng, để cải thiện thêm các tính chất sinh dược của hợp chất này. Ngoài ra, phức chất vô định hình là dễ vỡ, điều này sẽ cải thiện độ nén để nạp chất rắn vào dạng viên nang hoặc viên nén.

Ngoài ra, các công thức được dự định để bao gồm các dạng được hydrat hóa hoặc được solvat hóa cũng như chưa được hydrat hóa hoặc chưa được solvat hóa của các cấu trúc đã được xác định. Ví dụ, hợp chất đã được biểu thị bao gồm cả dạng được hydrat hóa và chưa được hydrat hóa. Các ví dụ khác về solvat bao gồm các cấu trúc kết hợp với dung môi thích hợp, như isopropanol, etanol, metanol, dimetyl sulfoxit, etyl axetat, axit axetic, hoặc etanolamin.

IV. Chế phẩm và cách dùng

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa/bao gồm chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo phương án nêu làm ví dụ, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa/bao gồm hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa/bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) or (Vb), và

công thức con bất kỳ trong số các công thức con như được mô tả trong bản mô tả ở đây, và chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng dược dụng.

Các phương pháp và hợp chất này thông thường sẽ được sử dụng trong trị liệu cho đối tượng là người. Tuy nhiên, chúng cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh tương tự hoặc giống hệt ở các đối tượng động vật khác. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng bằng các con đường khác nhau, bao gồm tiêm (tức là ngoài đường tiêu hóa, bao gồm trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, và trong cơ), qua đường miệng, qua da, qua màng nhầy, qua trực tràng, hoặc xông. Các dạng liều lượng như vậy phải cho phép hợp chất đến được tế bào đích. Các yếu tố khác là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, và bao gồm các cân nhắc như tính độc và các dạng liều lượng mà trì hoãn hợp chất hoặc chế phẩm gây ra tác dụng của nó. Các kỹ thuật và chế phẩm nhìn chung có thể được tìm thấy trong Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo một số phương án, chế phẩm sẽ chứa chất mang hoặc tá dược dược dụng, như chất độn, chất gắn kết, chất làm phân rã, chất gây trượt, chất làm trơn, chất tạo phức, chất làm hòa tan, và chất hoạt động bề mặt, mà có thể được chọn để tạo thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất bởi đường dùng cụ thể. Ví dụ về các chất mang bao gồm canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường khác nhau như lactoza, glucoza, hoặc sucroza, loại tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, lipit, liposom, hạt nano, và các chất tương tự. Các chất mang cũng bao gồm các chất lỏng tương thích về mặt sinh lý như dung môi hoặc cho các huyền phù, bao gồm, ví dụ, dung dịch vô trùng chứa nước để tiêm (WFI), dung dịch nước muối, dung dịch dextroza, dung dịch Hank, dung dịch Ringer, dầu thực vật, dầu khoáng, dầu động vật, polyetylen glycol, parafin lỏng, và các chất tương tự. Tá dược cũng có thể bao gồm, ví dụ, silic dioxit dạng keo, silica gel, bột talc, magie silicat, canxi silicat, natri aluminosilicat, magie trisilicat, xenluloza dạng bột, xenluloza tinh thể lớn, carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang, natri benzoat, canxi cacbonat, magie cacbonat, axit stearic, nhôm stearat, canxi stearat, magie stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, syloit, stearowet C, magie oxit, tinh bột, natri tinh bột glycolat, glyxeryl monostearat, glyxeryl dibehenat, glyxeryl palmitostearat, dầu thực vật được hydro hóa, dầu hạt bông được hydro hóa,

dầu khoáng, dầu hạt thầu dầu, polyetylen glycol (ví dụ PEG 4000-8000), polyoxyetylen glycol, poloxame, povidon, crospovidon, croscarmeloza natri, axit alginic, casein, copolyme axit metacrylic, natri docusat, xyclodextrin (ví dụ 2-hydroxypropyl-.delta.-xyclodextrin), polysorbat (ví dụ polysorbat 80), cetrimit, TPGS (d-alpha-tocopheryl polyetylen glycol 1000 suxinat), magie lauryl sulfat, natri lauryl sulfat, polyetylen glycol ete, este diaxit béo của polyetylen glycol, hoặc este của axit béo polyoxyalkylen sorbitan (ví dụ, este polyoxyetylen sorbitan Tween®), este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, este của axit béo sorbitan, ví dụ este của axit béo sorbitan từ axit béo như axit oleic, stearic hoặc palmitic, manitol, xylitol, sorbitol, maltoza, lactoza, lactoza monohydrat hoặc lactoza được làm khô dạng phun, sucroza, fructoza, canxi phosphat, điaxit canxi phosphat, canxi phosphat ba lần, canxi sulfat, dextrat, dextran, dextrin, dextroza, xenluloza axetat, maltodextrin, simethicon, polydextrozam, chitosan, gelatin, HPMC (hydroxypropyl metyl xenluloza), HPC (hydroxypropyl xenluloza), hydroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự.

Dược phẩm có thể có mặt ở dạng liều đơn vị chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính cho mỗi liều đơn vị. Đơn vị này có thể chứa, ví dụ, 0,5 mg đến 1 g, tốt hơn là 1 mg đến 700 mg, tốt hơn nữa là 5 mg đến 100 mg hợp chất theo sáng chế (dưới dạng bazơ tự do, solvat (bao gồm hydrat) hoặc muối, ở dạng bất kỳ), tùy thuộc vào tình trạng bệnh lý được điều trị, đường dùng, và độ tuổi, cân nặng và tình trạng của bệnh nhân. Chế phẩm liều đơn vị được ưu tiên là chế phẩm chứa liều hàng ngày, liều hàng tuần, liều hàng tháng, liều phụ hoặc phân đoạn thích hợp của nó, của thành phần hoạt tính. Hơn nữa, dược phẩm như vậy có thể được điều chế bởi phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm.

Dược phẩm có thể được làm thích ứng để sử dụng bởi đường thích hợp bất kỳ, ví dụ bởi đường dùng qua đường miệng (bao gồm viên nang, viên nén, viên nang được điền đầy chất lỏng, viên nén làm phân rã, viên nén giải phóng ngay, giải phóng trì hoãn và giải phóng có kiểm soát, dải băng dùng qua đường miệng, dung dịch, xirô, qua má và dưới lưỡi), qua trực tràng, mũi, xông, tại chỗ (bao gồm qua da), qua âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc trong da). Các chế phẩm này có thể được bào chế bởi phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật dược phẩm, ví dụ bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính với (các) chất

mang, (các) chất phụ gia hoặc chất pha loãng. Nhìn chung, chất mang, chất phụ gia hoặc chất pha loãng được sử dụng trong dược phẩm là "không độc" nghĩa là chúng an toàn để sử dụng với lượng được phân phối trong dược phẩm, và "trơ" nghĩa là chúng không phản ứng đáng kể với thành phần hoạt tính hoặc tạo ra các ảnh hưởng không mong muốn đến hoạt tính trị liệu của thành phần hoạt tính.

Theo một số phương án, có thể sử dụng chế phẩm qua đường miệng. Chế phẩm dược để sử dụng qua đường miệng có thể được tạo công thức thành các dạng liều lượng dùng qua đường miệng thông thường như như các đơn vị riêng biệt viên nang, viên nén, và chế phẩm lỏng như xirô, cồn ngọt, và các giọt cô đặc. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp của các hạt này, sau khi bổ sung các chất bổ trợ thích hợp, nếu mong muốn, để thu được, ví dụ, viên nén, viên nén được bao, viên nang cứng, viên nang mềm, dung dịch (ví dụ dung dịch gốc nước, rượu, hoặc dầu) và các dạng tương tự. Các tá dược thích hợp là, cụ thể, chất độn như đường, bao gồm lactoza, glucoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; chế phẩm xenluloza, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột lúa gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacanth, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetylxenluloza (CMC), và/hoặc polyvinylpyrolidon (PVP: povidon); các chất phụ gia dạng dầu, bao gồm dầu thực vật và động vật, như dầu hướng dương, dầu ô liu, hoặc dầu gan cá tuyết. Chế phẩm liều lượng dùng qua đường miệng cũng có thể chứa chất làm phân rã, như polyvinylpyrolidon liên kết ngang, aga, hoặc axit alginic, hoặc muối của nó như natri alginat; chất làm trơn, như bột talc hoặc magie stearat; chất dẻo, như glyxerol hoặc sorbitol; chất tạo ngọt như sucroza, fructoza, lactoza, hoặc aspartam; chất tạo hương tự nhiên hoặc nhân tạo, như bạc hà, dầu của cây lộc đề, hoặc hương anh đào; hoặc thuốc nhuộm hoặc chất màu, mà có thể được sử dụng để nhận diện hoặc xác định đặc điểm các liều hoặc hỗn hợp khác nhau, như liều lượng đơn vị. Cũng được đề xuất là lõi viên bao đường với chất bao thích hợp. Cho mục đích này, dung dịch đường cô đặc có thể được sử dụng, mà có thể tùy ý chứa, ví dụ, gôm arabic, bột talc, poly-vinylpyrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch sơn, và dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp. Các dịch lỏng dùng qua đường miệng như dung dịch, xirô và cồn ngọt có thể được điều chế ở dạng đơn vị liều lượng sao cho lượng đã nêu chứa lượng được xác định trước của hợp chất.

Chế phẩm dược mà có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nang lắp khít làm từ gelatin ("gelcap"), cũng như viên nang mềm, được bít kín được làm từ gelatin, và chất dẻo, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang lắp khít có thể chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với chất độn như lactoza, chất gắn kết như tinh bột, và/hoặc chất làm trơn như bột talc hoặc magie stearat và, tùy ý, chất làm ổn định. Trong viên nang mềm, hợp chất có hoạt tính có thể được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp, như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng.

Theo một số phương án, có thể sử dụng tiêm (dùng ngoài đường tiêu hóa), ví dụ, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, và/hoặc dưới da. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để tiêm có thể được tạo công thức trong dung dịch lỏng vô trùng, tốt hơn là trong chất đệm hoặc dung dịch tương thích về mặt sinh lý, như dung dịch nước muối, dung dịch Hank, hoặc dung dịch Ringer. Các thể phân tán cũng có thể được điều chế trong dung dịch không chứa nước, như glyxerol, propylen glycol, etanol, polyetylen glycol lỏng, triaxetin, và dầu thực vật. Dung dịch cũng có thể chứa chất bảo quản, như metylparaben, propylparaben, clobutanol, phenol, axit sorbic, thimerosal, và các chất tương tự. Ngoài ra, các hợp chất có thể được tạo chế phẩm ở dạng chất rắn, bao gồm, ví dụ, dạng được sấy đông khô, và được hòa tan lại hoặc được tạo huyền phù trước khi sử dụng. Chế phẩm có thể có mặt trong đồ chứa liều đơn vị hoặc đa liều, ví dụ ống thuốc tiêm và lọ bít kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện được làm khô-đông lạnh (sấy đông khô) chỉ đòi hỏi việc bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng.

Theo một số phương án, có thể sử dụng qua màng nhầy, tại chỗ hoặc qua da. Trong các chế phẩm như vậy của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, chất thấm thích hợp cho hàng rào cần được thấm được sử dụng. Chất thấm như vậy nhìn chung đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và bao gồm, ví dụ, để sử dụng qua màng nhầy, muối mật và dẫn xuất axit fusidic. Ngoài ra, chất tẩy rửa cũng có thể được sử dụng để làm tăng tính thấm. Việc sử dụng qua màng nhầy, ví dụ, có thể là thông qua dung dịch xịt mũi hoặc thuốc đạn (qua trực tràng hoặc qua âm đạo). Chế phẩm của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng tại chỗ có thể được tạo công thức dưới dạng dầu, kem, thuốc lỏng, thuốc mỡ, và các dạng tương tự bằng cách lựa chọn chất mang thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chất mang thích hợp bao gồm

dầu thực vật hoặc dầu khoáng, vazơlin trắng (parafin mềm trắng), chất béo hoặc dầu mạch nhánh, chất béo động vật và rượu khối lượng phân tử cao (lớn hơn C_{12}). Theo một số phương án, chất mang được chọn sao cho thành phần hoạt tính tan được. Chất nhũ hóa, chất làm ổn định, chất giữ độ ẩm và chất chống oxy hóa cũng có thể được bao gồm cũng như các chất tạo màu hoặc mùi thơm, nếu mong muốn. Kem để sử dụng tại chỗ tốt hơn là được tạo chế phẩm từ hỗn hợp của dầu khoáng, sáp ong tự nhũ hóa và nước, trong hỗn hợp này thành phần hoạt tính, hòa tan trong lượng nhỏ dung môi (ví dụ, dầu), được trộn. Ngoài ra, việc sử dụng qua da có thể bao gồm miếng dán hoặc băng dùng qua da như băng được tẩm thành phần hoạt tính và tùy ý một hoặc nhiều chất mang hoặc chất pha loãng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Được sử dụng ở dạng hệ phân phối qua da, việc sử dụng liều lượng sẽ là liên tục hơn là không liên tục trong suốt chế độ liều lượng.

Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng dưới dạng xông. Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được tạo chế phẩm dưới dạng bột khô hoặc dung dịch thích hợp, huyền phù, hoặc sol khí. Bột và dung dịch có thể được tạo chế phẩm với chất phụ gia thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, bột có thể bao gồm chất nền dạng bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột, và dung dịch có thể chứa propylen glycol, nước vô trùng, etanol, natri clorua và các chất phụ gia khác, như muối axit, muối kiềm và muối đệm. Các dung dịch hoặc huyền phù này có thể được sử dụng bằng cách xông thông qua phun, bơm, máy phun, hoặc ống phun, và các thiết bị tương tự. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng kết hợp với các trị liệu xông khác, ví dụ các corticosteroit như fluticason proprionat, beclomethason dipropionat, triamcinolon axetonit, budesonit, và mometason furoat; chất chủ vận beta như albuterol, salmeterol, và formoterol; chất chống gây tiết cholin như ipratroprium bromua hoặc tiotropium; chất gây giãn mạch như treprostinal và iloprost; các enzym như ADNaza; các protein trị liệu; kháng thể globulin miễn dịch; oligonucleotit, như ADN hoặc ARN sợi đơn hoặc sợi kép, siARN; chất kháng sinh như tobramyxin; chất đối kháng thụ thể muscarin; chất đối kháng leukotrien; chất đối kháng xytokin; chất ức chế proteaza; cromolyn natri; nedocril natri; và natri cromoglycat.

Lượng các hợp chất khác nhau được sử dụng có thể được xác định bằng các quy trình chuẩn tính đến các yếu tố như hoạt tính của hợp chất (*in vitro*, ví dụ IC_{50} của hợp chất so với đích, hoặc hoạt tính *in vivo* trong mô hình thử nghiệm về công hiệu ở động vật có vú), các kết quả dược động học trong mô hình thử nghiệm ở động vật (ví dụ chu kỳ bán rã sinh học hoặc độ sinh khả dụng), tuổi, kích cỡ, và cân nặng của đối tượng, và rối loạn có liên quan đến đối tượng. Tầm quan trọng của các yếu tố này và các yếu tố khác là đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Nhìn chung, liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến 50 mg/kg, ngoài ra có thể từ khoảng 0,1 đến 20 mg/kg của đối tượng được điều trị. Có thể sử dụng đa liều.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng kết hợp với các trị liệu khác để điều trị cùng một bệnh. Việc sử dụng kết hợp này bao gồm việc sử dụng hợp chất và một hoặc nhiều chất trị liệu khác ở các thời điểm khác nhau, hoặc việc đồng sử dụng hợp chất và một hoặc nhiều trị liệu khác. Theo một số phương án, liều lượng có thể được cải biến cho một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc chất trị liệu khác được sử dụng kết hợp, ví dụ, làm giảm lượng được định liều so với hợp chất hoặc phép trị liệu được sử dụng một mình, bởi các phương pháp đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Được hiểu rằng việc sử dụng kết hợp bao gồm việc sử dụng với trị liệu, thuốc, quy trình y tế khác v.v., trong đó phép trị liệu hoặc quy trình khác có thể được sử dụng ở các thời điểm khác nhau (ví dụ trong thời gian ngắn, như trong thời gian hàng giờ (ví dụ 1, 2, 3, 4-24 giờ), hoặc trong thời gian dài hơn (ví dụ 1-2 ngày, 2-4 ngày, 4-7 ngày, 1-4 tuần)) so với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc tại cùng thời điểm như hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Việc sử dụng kết hợp cũng bao gồm việc sử dụng với phép trị liệu hoặc quy trình y tế mà được sử dụng một lần hoặc không thường xuyên, như phẫu thuật, cùng với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng trong thời gian ngắn hoặc thời gian dài hơn trước hoặc sau phép trị liệu hoặc quy trình khác. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc phân phối hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và một hoặc nhiều trị liệu thuốc khác được phân phối bởi đường dùng khác nhau hoặc bởi cùng đường dùng. Việc sử dụng kết hợp đối với đường dùng bất kỳ bao gồm sự phân phối của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và một hoặc nhiều trị liệu thuốc khác được phân phối bởi cùng đường dùng cùng

nhau trong chế phẩm bất kỳ, bao gồm chế phẩm trong đó hai hợp chất được liên kết hóa học theo cách sao cho chúng duy trì được hoạt tính khi được sử dụng. Theo một phương án, phép trị liệu bằng thuốc khác có thể được đồng sử dụng với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Việc sử dụng kết hợp bằng cách đồng sử dụng bao gồm việc sử dụng đồng chế phẩm hoặc chế phẩm của các hợp chất được liên kết hóa học, hoặc việc sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất trong các chế phẩm riêng rẽ trong thời gian ngắn của nhau (ví dụ trong 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, lên đến 24 giờ), được sử dụng bởi các đường dùng giống hoặc khác nhau. Việc đồng sử dụng các chế phẩm riêng rẽ bao gồm việc đồng sử dụng bằng cách phân phối qua một thiết bị, ví dụ cùng thiết bị xông, cùng ống tiêm, v.v., hoặc sử dụng các thiết bị riêng rẽ trong thời gian ngắn của nhau. Đồng chế phẩm của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và một hoặc nhiều trị liệu thuốc bổ sung được phân phối bởi cùng đường dùng bao gồm điều chế các nguyên liệu này cùng nhau sao cho chúng có thể được sử dụng bởi một thiết bị, bao gồm các hợp chất riêng rẽ được kết hợp trong một chế phẩm, hoặc các hợp chất được cải biến sao cho chúng được liên kết hóa học, nhưng vẫn duy trì được hoạt tính sinh học của chúng. Các hợp chất được liên kết hóa học như vậy có thể có liên kết mà về cơ bản được duy trì *in vivo*, hoặc liên kết có thể phá vỡ *in vivo*, tách riêng hai thành phần có hoạt tính.

V. Các chỉ định bệnh và các điều biến bệnh của bromodomain

Ví dụ về bệnh liên quan đến bromodomain

Các thành viên của họ BET (Bromodomain and Extra Terminal) của protein bromodomain (BRD2, BRD3, BRD4 và BRDT) có liên quan đến nhiều rối loạn khác nhau bao gồm bệnh thần kinh, bệnh tự miễn và bệnh viêm, bệnh về trao đổi chất (Muller et al. *Expert Rev. Mol. Med.* 2011, Sep 13; 13:e29; Prinjha et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012, 33, 146-153; Belkina et al. *J. Immunol.* 2013, 190, 3670-3678; và Belkina et al. *Nature Rev. Cancer* 2012, 12, 465-477) và bệnh ung thư (Alsarraj et al. *International Journal of Breast Cancer* 2012, 1-7; Barbieri et al. *Briefings in Functional Genomics* 2013, 1-12; Blobel et al. *Cancer Cell* 2011, 20, 287-288; Dang *Cell* 2012, 149, 22-35). Ngoài ra, một số virut sử dụng các protein này để kết nối hệ gen của chúng với chất nhiễm sắc của các tế bào chủ, như một phần của quy trình tái bản của virut (You et al *Cell*, 2004 117, 349-60).

Hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức con bất kỳ hoặc hợp chất như được mô tả ở đây là hữu dụng để điều trị các rối loạn liên quan đến một hoặc nhiều protein được bao gồm trong quá trình điều hòa biểu sinh, như protein chứa motip nhận diện axetyl-lysin, tức là, bromodomain (ví dụ, protein BET, như BRD2, BRD3, BRD4, và/hoặc BRDT), và ví dụ, bệnh liên quan đến sự biểu hiện bất thường của bromodomain, bao gồm rối loạn tăng sinh tế bào, bệnh ung thư, tự miễn mạn tính, tình trạng viêm, và các loại khác.

Sự có mặt của bromodomain liên quan đến nhiều loại bệnh ung thư khác nhau, và các bệnh và tình trạng bệnh lý khác, như được mô tả dưới đây. Chất ức chế bromodomain là hữu dụng trong điều trị viêm toàn thân hoặc mô, đáp ứng viêm với nhiễm trùng hoặc tình trạng thiếu oxy, hoạt hóa và tăng sinh tế bào, chuyển hóa chất béo, xơ hóa và để ngăn ngừa và điều trị sự nhiễm virut.

Chất ức chế bromodomain như hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức con bất kỳ hoặc hợp chất như được mô tả ở đây là hữu dụng để ngăn ngừa và điều trị tình trạng tự miễn và viêm mạn tính như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh gút cấp tính, bệnh vẩy nến, luput ban đỏ toàn thân, xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột (bệnh Crohn và viêm ruột kết mạn loét), hen suyễn, bệnh tắc nghẽn đường thở mạn tính, viêm phổi, bệnh viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, bệnh viêm cơ, nấm eczema, viêm da, bệnh rụng lông tóc, bệnh bạch biến, bệnh da bọng nước, viêm thận, viêm mạch, xơ vữa động mạch, bệnh Alzheimer, trầm cảm, viêm võng mạc, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh viêm củng mạc, bệnh viêm gan, bệnh viêm tụy, viêm gan mật nguyên phát, bệnh viêm đường mật xơ hóa, bệnh Addison, viêm tuyến yên, viêm tuyến giáp, bệnh đái tháo đường typ I và thải loại cấp tính cơ quan cấy ghép.

Chất ức chế bromodomain như hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức con bất kỳ hoặc hợp chất như được mô tả ở đây là hữu dụng để ngăn ngừa và điều trị tình trạng viêm cấp tính, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh gút cấp tính, viêm động mạch tế bào lớn, viêm thận kể cả viêm thận luput, viêm mạch với cơ quan liên quan như viêm thận tiểu cầu, viêm mạch bao gồm viêm động mạch tế bào lớn, bệnh u hạt Wegener, viêm đa động mạch có nốt, bệnh

Behcet, bệnh Kawasaki, viêm động mạch Takayasu, viêm mạch với cơ quan liên quan và thải loại cấp tính cơ quan cấy ghép.

Chất ức chế bromodomain như hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức con bất kỳ hoặc hợp chất như được mô tả ở đây là hữu dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh hoặc tình trạng tự miễn và viêm có liên quan đến đáp ứng viêm với sự lây nhiễm vi khuẩn, virut, như virut herpes, virut papilloma ở người, adenovirut và virut đậu mùa và các virut ADN khác; nấm, ký sinh trùng hoặc chất độc của chúng, như nhiễm khuẩn, hội chứng nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn, chứng nội trúng độc huyết, hội chứng viêm đáp ứng toàn thân (SIRS), hội chứng rối loạn đa cơ quan, hội chứng sốc độc, tổn thương phổi cấp tính, ARDS (hội chứng suy hô hấp ở người lớn), suy thận cấp, bệnh viêm gan tối cấp, bỏng, bệnh viêm tụy cấp tính, hội chứng hậu phẫu, bệnh sacoit, phản ứng Herxheimer, viêm não, chứng viêm tủy, viêm màng não, bệnh sốt rét và SIRS liên quan đến nhiễm virut như virut cúm, bệnh Zona, bệnh ecpet và coronavirut.

Chất ức chế bromodomain như hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức con bất kỳ hoặc hợp chất như được mô tả ở đây là hữu dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến tổn thương thiếu máu cục bộ do tái tưới máu, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ mạch não (đột quỵ), hội chứng mạch vành cấp tính, tổn thương tái tưới máu thận, ghép cơ quan, ghép bắc cầu động mạch vành, các quy trình bắc cầu tim mạch, tắc mạch phổi, thận, gan, dạ dày-ruột hoặc chi ngoại biên.

Chất ức chế bromodomain như hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức con bất kỳ hoặc hợp chất như được mô tả ở đây là hữu dụng để ngăn ngừa và điều trị chứng tăng cholesterol huyết, xơ vữa động mạch và bệnh Alzheimer.

Chất ức chế bromodomain như hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức con bất kỳ hoặc hợp chất như được mô tả ở đây là hữu dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư huyết, ung thư biểu mô bao gồm caxinom phổi, vú và ruột kết, caxinom đường giữa, khối u trung mô, gan, thận, khối u hệ thần kinh, ung thư tuyến thượng thận, caxinom tế bào tuyến nang, bệnh ung thư dây thần kinh thính giác, u melanin dạng nốt

ruồi son ở ngọn chi, u tuyến mồ hôi, bệnh bạch cầu ưa eosin cấp tính, bệnh bạch cầu erythroit cấp tính, bệnh bạch cầu lymphô cấp tính, bệnh bạch cầu tiểu cầu mẹ cấp tính, bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính, bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính, ung thư tuyến, caxinom nang dạng hạch, u tuyến, khối u do răng dạng tuyến, caxinom tuyến vảy, khối u mô mỡ, caxinom vỏ tuyến thượng thận - thận, bệnh bạch cầu/u lymphô tế bào T ở người lớn, bệnh bạch cầu tế bào NK xâm lấn, u lymphô có liên quan đến AIDS, sacom cơ vân thể nang, sacom nang phần mềm, u xơ nguyên bào tạo răng, u lymphô tế bào lớn thoái biến, bệnh ung thư tuyến giáp thoái biến, u lymphô tế bào T nguyên bào mễn dịch mạch máu, u mỡ-cơ-mạch, sacom mạch, bệnh u tế bào hình sao, khối u hình gậy dạng quái thai không điển hình, Bệnh bạch cầu lymphô bào tế bào B mạn tính, bệnh bạch cầu tiền lymphô tế bào B, u lymphô tế bào B, caxinom tế bào đáy, bệnh ung thư đường mật, bệnh ung thư bàng quang, u nguyên bào, bệnh ung thư xương, khối u Brenner, khối u Brown, u lymphô Burkitt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư não, caxinom, caxinom in situ, caxinosacom, khối u sụn, u xương răng, sacom dạng tủy, u sụn, u nguyên sống, ung thư rau, u nhú đám rối màng mạch, sacom tế bào sáng của thận, u sọ hầu, u lymphô tế bào T ở da, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh Degos, khối u tế bào tròn nhỏ tạo mô xơ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, khối u biểu mô thần kinh loạn sản phôi, u tế bào mầm chưa biệt hóa, caxinom phôi, khối u tuyến nội tiết, khối u xoang nội bì, u lymphô tế bào B có liên quan đến bệnh ruột, bệnh ung thư thực quản, thai trong thai, u xơ, sacom xơ, u lymphô thể nang, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, u hạch thần kinh, bệnh ung thư dạ dày-ruột non, khối u tế bào mầm, ung thư rau thời kỳ thai nghén, u nguyên bào sợi tế bào khổng lồ, khối u tế bào khổng lồ của xương, khối u thần kinh đệm, u nguyên bào xốp đa dạng, u thần kinh đệm, chứng tăng sinh thần kinh đệm não, u tụy glucagon, u nguyên bào tuyến sinh dục, khối u tế bào hạt, blastom lưỡng tính, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu tế bào tua, u nguyên bào mạch máu, bệnh ung thư đầu và cổ, u tế bào quanh mao mạch, bệnh máu ác tính, u nguyên bào gan, u lymphô tế bào T gan lách, u lymphô Hodgkin, u lymphô không phải Hodgkin, caxinom tiểu thùy xâm lấn, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, tàn nhang ác tính, caxinom đường giữa gây chết, bệnh bạch cầu, khối u tế bào Leidig, sacom mỡ, bệnh ung thư phổi, u bạch huyết, sacom bạch huyết, ung thư biểu mô lympho, u lymphô, bệnh bạch cầu lymphô bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu lymphô mạn

tính, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, U lymphô MALT, u mô bào xơ ác tính, khối u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính, khối u triton ác tính, u lymphô tế bào vỏ, u lymphô tế bào B vùng rìa, bệnh bạch cầu dưỡng bào, khối u tế bào mầm trung thất, caxinom dạng tủy ở vú, bệnh ung thư tuyến giáp dạng tủy, u nguyên tủy bào, u melanin, u màng não, bệnh ung thư tế bào Merkel, u trung biểu mô, caxinom niệu mạc di căn, khối u Mullerian hỗn hợp, khối u nhầy, chứng đau tủy, khối u mô cơ, u sùi dạng nấm, sacom mỡ dạng niêm dịch, u niêm, sacom niêm, caxinom mũi-họng, u thần kinh, u nguyên bào thần kinh, u xơ thần kinh, u thần kinh, u melanin dạng hạt, bệnh ung thư mắt, u tế bào hình sao ít gai, u thần kinh đệm ít gai, u tế bào hạt tuyến mang tai, u màng não vỏ bọc thần kinh thị giác, khối u dây thần kinh thị giác, bệnh ung thư miệng, sacom xương, bệnh ung thư buồng trứng, khối u Pancoast, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, u cận hạch, u tuyến tùng, u tế bào tuyến tùng, u tuyến yên, u tuyến tuyến yên, khối u tuyến yên, u tương bào, u đa phôi, u lymphô nguyên bào lymphô T tiền thân, u lymphô hệ thần kinh trung ương nguyên phát, u lymphô tràn dịch nguyên phát, bệnh ung thư màng bụng nguyên phát, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư hầu, u niêm giả màng bụng, caxinom tế bào thận, caxinom tủy thận, u nguyên bào võng mạc, u cơ vân, sacom cơ vân, hội chứng Richter, bệnh ung thư trực tràng, sacom, u bao sợi thần kinh, u tinh seminom, khối u tế bào Sertoli, u mô đệm dây quan hệ tình dục, caxinom tế bào nhẫn, bệnh ung thư da, khối u tế bào tròn xanh nhỏ, caxinom tế bào nhỏ, sacom mô mềm, u sản xuất somatostatin, mụn cóc mềm, khối u tủy sống, u lymphô vùng rìa của lách, caxinom tế bào vảy, sacom hoạt dịch, bệnh Sezary, bệnh ung thư ruột non, caxinom dạng vảy, bệnh ung thư dạ dày, u lymphô tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, u tế bào áo (buồng trứng), bệnh ung thư tuyến giáp, caxinom tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư họng, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh ung thư niệu-sinh dục, caxinom niệu mạc, u melanin màng mạch nho, bệnh ung thư tử cung, caxinom mụn cóc, u thần kinh đệm đường thị giác, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư âm đạo, macroglobulin-huyết Waldenstrom, khối u Warthin, và khối u Wilms.

Thử nghiệm hoạt tính bromodomain

Nhiều thử nghiệm khác nhau về hoạt tính bromodomain có thể được sử dụng để thử nghiệm các chất điều biến có hoạt tính và/hoặc xác định tính đặc hiệu của chất

điều biến đối với bromodomain hoặc nhóm cụ thể. Ngoài thử nghiệm được đề cập trong phần Ví dụ dưới đây, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết các thử nghiệm khác mà có thể được sử dụng và có thể cải biến thử nghiệm cho ứng dụng cụ thể.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ, hoặc hợp chất được nêu trong Bảng 1-30 hoặc hợp chất như được bộc lộ ở đây là có hoạt tính trong thử nghiệm xác định hoạt tính protein bromodomain. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ hoặc hợp chất như được mô tả ở đây có IC_{50} thấp hơn 10.000 nM, 1.000 nM, thấp hơn 500 nM, thấp hơn 100 nM, thấp hơn 50 nM, thấp hơn 20 nM, thấp hơn 10 nM, thấp hơn 5 nM, hoặc thấp hơn 1 nM như được xác định trong thử nghiệm hoạt tính bromodomain đã được chấp nhận rộng rãi hoặc thử nghiệm hoạt tính bromodomain như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, thử nghiệm để xác định hoạt tính bromodomain bao gồm thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm hóa sinh hoặc thử nghiệm dựa trên tế bào) như được mô tả trong Ví dụ 57 hoặc thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây hoặc hợp chất được nêu trong Bảng 1-27, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây là có hoạt tính trong thử nghiệm xác định hoạt tính bromodomain. Theo một số phương án hợp chất như được mô tả ở đây có IC_{50} thấp hơn 10.000 nM, 1.000 nM, thấp hơn 500 nM, thấp hơn 100 nM, thấp hơn 50 nM, thấp hơn 20 nM, thấp hơn 10 nM, thấp hơn 5 nM, hoặc thấp hơn 1 nM như được xác định trong thử nghiệm hoạt tính bromodomain đã được chấp nhận rộng rãi. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây có IC_{50} thấp hơn 100 nM, thấp hơn 10 nM, hoặc thấp hơn 1 nM trong thử nghiệm hoạt tính bromodomain.

Điều biến bromodomain

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều biến hoặc ức chế protein bromodomain. Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), và công thức con bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất được nêu trong Bảng 1-30, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome

hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức con bất kỳ như được mô tả ở đây, nhờ đó, điều biến hoặc ức chế bromodomain. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc in vivo hoặc in vitro với hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức con bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất được nêu trong Bảng 1-27, hoặc hợp chất như được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ như được mô tả ở đây.

VI. Phương pháp điều trị tình trạng bệnh lý được điều tiết bởi bromodomain

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được điều tiết bởi bromodomain, trong đó sự ức chế bromodomain đóng vai trò hoặc tạo ra lợi ích. Phương pháp bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc hợp chất được bộc lộ trong các Ví dụ, hợp chất được nêu trong Bảng 1-30, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của bất kỳ một hoặc nhiều hợp chất như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều trị liệu hoặc chất trị liệu khác cho bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của bất kỳ một hoặc nhiều hợp chất như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác cho bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp kìm hãm sự tăng sinh không mong muốn của tế bào khối u được điều tiết bởi bromodomain. Phương pháp này bao gồm cho tế bào khối u tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây. Trong một số trường hợp, tế bào khối u được điều tiết bởi protein BET, protein BRD4 hoặc thể đột biến của nó.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân, trong đó sự ức chế bromodomain (ví dụ, protein BET hoặc protein BRD4) tạo ra lợi ích. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng có thể điều trị được bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư, ví dụ, ung thư huyết, ung thư biểu mô bao gồm caxinom phổi, vú và ruột kết, caxinom đường giữa, khối u trung mô, gan, thận, khối u hệ thần kinh, ung thư tuyến thượng thận, caxinom tế bào tuyến nang, bệnh ung thư dây thần kinh thính giác, u melanin dạng nốt ruồi son ở ngọn chi, u tuyến mồ hôi, bệnh bạch cầu ưa eosin cấp tính, bệnh bạch cầu erythroit cấp tính, bệnh bạch cầu lymphô cấp tính, bệnh bạch cầu tiểu cầu mẹ cấp tính, bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính, bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính, ung thư tuyến, caxinom nang dạng hạch, u tuyến, khối u do răng dạng tuyến, caxinom tuyến vảy, khối u mô mỡ, caxinom vỏ tuyến thượng thận - thận, bệnh bạch cầu/u lymphô tế bào T ở người lớn, bệnh bạch cầu tế bào NK xâm lấn, u lymphô có liên quan đến AIDS, sacom cơ vân thể nang, sacom nang phần mềm, u xơ nguyên bào tạo răng, u lymphô tế bào lớn thoái biến, bệnh ung thư tuyến giáp thoái biến, u lymphô tế bào T nguyên bào mễn dịch mạch máu, u mỡ-cơ-mạch, sacom mạch, bệnh u tế bào hình sao, khối u hình gậy dạng quái thai không điển hình, bệnh bạch cầu lymphô bào tế bào B mạn tính, bệnh bạch cầu tiền lymphô tế bào B, u lymphô tế bào B, caxinom tế bào đáy, bệnh ung thư đường mật, bệnh ung thư bàng quang, u nguyên bào, bệnh ung thư xương, khối u Brenner, khối u Brown, u lymphô Burkitt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư não, caxinom, caxinom in situ, caxinosacom, khối u sụn, u xương răng, sacom dạng tủy, u sụn, u nguyên sống, ung thư rau, u nhú đám rối màng mạch, sacom tế bào sáng của thận, u sọ hầu, u lymphô tế bào T ở da, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh Degos, khối u tế bào tròn nhỏ tạo mô xơ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, khối u biểu mô thần kinh loạn sản phôi, u tế bào mầm chưa biệt hóa, caxinom phôi, khối u tuyến nội tiết, khối u xoang nội bì, u lymphô tế bào B có liên quan đến bệnh ruột, bệnh ung thư thực quản, thai trong thai, u xơ, sacom xơ, u lymphô thể nang, bệnh ung thư

tuyến giáp thể nang, u hạch thần kinh, bệnh ung thư dạ dày-ruột non, khối u tế bào mầm, ung thư rau thời kỳ thai nghén, u nguyên bào sợi tế bào khổng lồ, khối u tế bào khổng lồ của xương, khối u thần kinh đệm, u nguyên bào xốp đa dạng, u thần kinh đệm, chứng tăng sinh thần kinh đệm não, u tụy glucagon, u nguyên bào tuyến sinh dục, khối u tế bào hạt, blastom lưỡng tính, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu tế bào tua, u nguyên bào mạch máu, bệnh ung thư đầu và cổ, u tế bào quanh mao mạch, bệnh máu ác tính, u nguyên bào gan, u lymphô tế bào T gan lách, u lymphô Hodgkin, u lymphô không phải Hodgkin, caxinom tiểu thùy xâm lấn, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, tàn nhang ác tính, caxinom đường giữa gây chết, bệnh bạch cầu, khối u tế bào Leidig, sacom mỡ, bệnh ung thư phổi, u bạch huyết, sacom bạch huyết, ung thư biểu mô lympho, u lymphô, bệnh bạch cầu lymphô bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u lymphô MALT, u mô bào xơ ác tính, khối u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính, khối u triton ác tính, u lymphô tế bào vỏ, u lymphô tế bào B vùng rìa, bệnh bạch cầu dưỡng bào, khối u tế bào mầm trung thất, caxinom dạng tủy ở vú, bệnh ung thư tuyến giáp dạng tủy, u nguyên tủy bào, u melanin, u màng não, bệnh ung thư tế bào Merkel, u trung biểu mô, caxinom niệu mạc di căn, khối u Mullerian hỗn hợp, khối u nhầy, chứng đau tủy, khối u mô cơ, u sùi dạng nấm, sacom mỡ dạng niêm dịch, u niêm, sacom niêm, caxinom mũi-họng, u thần kinh, u nguyên bào thần kinh, u xơ thần kinh, u thần kinh, u melanin dạng hạt, bệnh ung thư mắt, u tế bào hình sao ít gai, u thần kinh đệm ít gai, u tế bào hạt tuyến mang tai, u màng não vỏ bọc thần kinh thị giác, khối u dây thần kinh thị giác, bệnh ung thư miệng, sacom xương, bệnh ung thư buồng trứng, khối u Pancoast, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, u cận hạch, u tuyến tùng, u tế bào tuyến tùng, u tuyến yên, u tuyến tuyến yên, khối u tuyến yên, u tương bào, u đa phôi, u lymphô nguyên bào lymphô T tiền thân, u lymphô hệ thần kinh trung ương nguyên phát, u lymphô tràn dịch nguyên phát, bệnh ung thư màng bụng nguyên phát, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư hầu, u niêm giả màng bụng, caxinom tế bào thận, caxinom tủy thận, u nguyên bào võng mạc, u cơ vân, sacom cơ vân, hội chứng Richter, bệnh ung thư trực tràng, sacom, u bao sợi thần kinh, u tinh seminom, khối u tế bào Sertoli, u mô đệm dây quan hệ tình dục, caxinom tế bào nhẫn, bệnh ung thư da, khối u tế bào tròn xanh nhỏ, caxinom tế bào nhỏ, sacom mô mềm, u

sản xuất somatostatin, mụn cóc mềm, khối u tủy sống, u lymphô vùng rìa của lách, caxinom tế bào vảy, sacom hoạt dịch, bệnh Sezary, bệnh ung thư ruột non, caxinom dạng vảy, bệnh ung thư dạ dày, u lymphô tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, u tế bào áo (buồng trứng), bệnh ung thư tuyến giáp, caxinom tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư họng, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh ung thư niệu-sinh dục, caxinom niệu mạc, u melanin màng mạch nho, bệnh ung thư tử cung, caxinom mụn cóc, u thần kinh đệm đường thị giác, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư âm đạo, macroglobulin-huyết Waldenstrom, khối u Warthin, và khối u Wilms. Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể điều trị được bằng hợp chất theo sáng chế được chọn từ ung thư tuyến, bệnh bạch cầu/u lymphô tế bào T ở người lớn, bệnh ung thư bàng quang, u nguyên bào, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư não, caxinom, sacom dạng tủy, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày-ruột non, u nguyên bào xốp đa dạng, u thần kinh đệm, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đầu và cổ, u lymphô Hodgkin, u lymphô không phải Hodgkin, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư phổi, u lymphô, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u trung biểu mô, chứng đau tủy, bệnh ung thư mắt, khối u dây thần kinh thị giác, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, khối u tuyến yên, u lymphô hệ thần kinh trung ương nguyên phát, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư hầu, caxinom tế bào thận, bệnh ung thư trực tràng, sacom, bệnh ung thư da, khối u tủy sống, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư dạ dày, u lymphô tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư họng, bệnh ung thư niệu-sinh dục, caxinom niệu mạc, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư âm đạo, hoặc khối u Wilms. Theo một phương án, bệnh ung thư hoặc khối u có thể điều trị được bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm khối u mô mềm lành tính, khối u xương, khối u não và tủy sống, khối u mí mắt và ổ mắt, u hạt, u mỡ, u màng não, bệnh u đa tuyến nội tiết, polip mũi, khối u tuyến yên, u tiết prolactin, u giả não bộ, chứng dầy sừng tiết bã nhờn, polip dạ dày, hạch tuyến giáp, khối u nang của tuyến tụy, u mạch, hạch dây thanh âm, polip, và nang, bệnh Castleman, bệnh ổ lông mạn tính, u xơ da, u nang lông, u hạt sinh mủ, và hội chứng đa polip tuổi vị thành niên.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý tự miễn và viêm ở đối tượng bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp

chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc hợp chất như được mô tả ở đây. Bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể điều trị được bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh viêm vùng chậu, viêm niệu đạo, da cháy nắng, bệnh viêm xoang, viêm phổi, viêm não, viêm màng não, bệnh viêm cơ tim, viêm thận, viêm xương tủy, bệnh viêm cơ, bệnh viêm gan, bệnh viêm dạ dày, viêm ruột, viêm da, viêm lợi, viêm ruột thừa, bệnh viêm tụy, viêm túi mật, chứng vô gamma globulin huyết, bệnh vảy nến, dị ứng, bệnh Crohn, hội chứng ruột kích thích, viêm ruột kết mạn loét, bệnh Sjogren, thải loại mô ghép, thải bỏ tối cấp cơ quan cấy ghép, hen suyễn, viêm mũi dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh đa tuyến tự miễn (còn được biết đến là hội chứng đa tuyến tự miễn), bệnh rụng lông tóc tự miễn, thiếu máu ác tính, viêm thận tiểu cầu, viêm da cơ, xơ cứng rải rác, bệnh cứng bì, viêm mạch, tình trạng giảm tiểu cầu và tan huyết tự miễn, hội chứng Goodpasture, xơ vữa động mạch, bệnh Addison, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đái tháo đường typ I, sốc nhiễm khuẩn, luput ban đỏ toàn thân (SLE), viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp tuổi vị thành niên, viêm xương khớp, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát mạn tính, macroglobulin-huyết Waldenstrom, bệnh nhược cơ năng, viêm tuyến giáp Hashimoto, viêm da dị ứng, bệnh thoái hóa khớp, bệnh bạch biến, chứng giảm năng tuyến yên tự miễn, hội chứng Guillain-Barre, bệnh Behcet, bệnh cứng bì, u sùi dạng nấm, đáp ứng viêm cấp tính (như hội chứng suy hô hấp cấp và tổn thương thiếu máu cục bộ/tái tưới máu), và bệnh Graves. Theo một số phương án, bệnh và các tình trạng có thể điều trị được bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm viêm mô hoặc toàn thân, đáp ứng viêm với nhiễm trùng hoặc tình trạng thiếu oxy, hoạt hóa và tăng sinh tế bào, chuyển hóa chất béo, xơ hóa và sự nhiễm virut.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị đối tượng đang mang hoặc có nguy cơ mắc tình trạng tự miễn và viêm mãn tính bằng cách sử dụng cho đối tượng có nhu cầu lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc hợp chất như được mô tả ở đây. Tình trạng tự miễn và viêm mãn tính có thể điều trị được với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh gút cấp tính, bệnh vẩy nến, luput ban đỏ toàn thân, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột (bệnh Crohn và viêm ruột kết Ulcerative), hen suyễn, bệnh tắc nghẽn đường thở mãn tính, viêm phổi, bệnh viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, bệnh viêm cơ, nấm eczema, viêm

da, bệnh rụng lông tóc, bệnh bạch biến, bệnh da bọng nước, viêm thận, viêm mạch, xơ vữa động mạch, Bệnh Alzheimer, trầm cảm, viêm võng mạc, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh viêm củng mạc, bệnh viêm gan, bệnh viêm tụy, viêm gan mật nguyên phát, bệnh viêm đường mật xơ hóa, bệnh Addison, viêm tuyến yên, viêm tuyến giáp, bệnh đái tháo đường typ I và từ chối cấp tính cơ quan được cấy ghép. Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng là bệnh nhiễm khuẩn, bỏng, bệnh viêm tụy, chấn thương nặng, xuất huyết hoặc thiếu máu cục bộ. Theo một phương án khác, bệnh hoặc tình trạng có thể điều trị được với hợp chất theo sáng chế bao gồm nhiễm khuẩn, hội chứng nhiễm khuẩn, sốc do nhiễm khuẩn hoặc chứng nội trúng độc huyết. Theo một phương án khác, bệnh hoặc tình trạng có thể điều trị được với hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh viêm tụy cấp tính hoặc mãn tính. Theo một phương án khác, bệnh hoặc tình trạng có thể điều trị được với hợp chất theo sáng chế bao gồm bỏng.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị cho đối tượng đang mắc hoặc có nguy cơ mắc tình trạng viêm cấp tính bằng cách cho đối tượng có nhu cầu sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc hợp chất như được mô tả ở đây. Tình trạng viêm cấp tính, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh gút cấp tính, viêm động mạch tế bào lớn, viêm thận bao gồm viêm thận luput, viêm mạch với cơ quan liên quan như viêm thận tiểu cầu, viêm mạch bao gồm viêm động mạch tế bào lớn, bệnh u hạt Wegener, viêm đa động mạch có nốt, bệnh Behcet, bệnh Kawasaki, viêm động mạch Takayasu, viêm mạch với cơ quan liên quan và từ chối cấp tính cơ quan được cấy ghép.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị cho đối tượng đang mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng tự miễn và viêm bằng cách cho đối tượng có nhu cầu sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc hợp chất như được mô tả ở đây. Bệnh hoặc tình trạng tự miễn và viêm có thể điều trị được với hợp chất theo sáng chế kéo theo đáp ứng viêm với nhiễm trùng với vi khuẩn, virut, như virut herpes, virut papilloma ở người, adenovirut và poxvirut và các virut DNA khác; nấm, ký sinh trùng hoặc chất độc của chúng, như nhiễm khuẩn, hội chứng nhiễm khuẩn, sốc do nhiễm khuẩn, chứng nội trúng độc huyết, hội chứng viêm đáp ứng toàn thân (SIRS), hội chứng rối loạn đa cơ quan, hội chứng sốc độc, tổn thương phổi cấp tính, ARDS (hội chứng suy hô hấp ở

người lớn), suy thận cấp, bệnh viêm gan tối cấp, bỏng, bệnh viêm tụy cấp tính, hội chứng hậu phẫu, bệnh sacoit, phản ứng Herxheimer, viêm não, chứng viêm tủy, viêm màng não, bệnh sốt rét và SIRS liên quan tới nhiễm virut như virut cúm, bệnh Zona, bệnh ecpet và coronavirut.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị cho đối tượng đang mắc hoặc có nguy cơ mắc chấn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu bằng cách cho đối tượng có nhu cầu sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc hợp chất như được mô tả ở đây. Chấn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhồi máu cơ tim, mạch não thiếu máu cục bộ (đột quỵ), hội chứng mạch vành cấp tính, chấn thương tái tưới máu thận, ghép cơ quan, ghép bỏ qua động mạch vành, quy trình bỏ qua tim mạch, tắc mạch phổi, thận, gan, dạ dày-ruột hoặc chi ngoại biên.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị cho đối tượng đang mắc hoặc có nguy cơ mắc tăng cholesterol máu, xơ vữa động mạch hoặc bệnh Alzheimer bằng cách sử dụng cho đối tượng có nhu cầu lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc hợp chất như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được điều tiết bởi bromodomain bất kỳ, bao gồm bệnh hoặc tình trạng được điều tiết bởi bromodomain thể đột biến bất kỳ trong đối tượng động vật có nhu cầu, trong đó phương pháp kéo theo việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp kéo theo việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất bấy kỳ như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều các liệu pháp khác cho bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây là chất ức chế bromodomain và có IC_{50} thấp hơn 500 nM, thấp hơn 100 nM, thấp hơn 50 nM, thấp hơn 20 nM, thấp hơn 10 nM, thấp hơn 5 nM, hoặc thấp hơn 1 nM như được xác định

trong thử nghiệm hoạt tính của bromodomain được chấp nhận thông thường. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây sẽ có IC_{50} thấp hơn 500 nM, thấp hơn 100 nM, thấp hơn 50 nM, thấp hơn 20 nM, thấp hơn 10 nM, thấp hơn 5 nM, hoặc thấp hơn 1 nM đối với bromodomain, ví dụ, protein BET, protein BRD2, BRD3 hoặc BRD4. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây sẽ ức chế có chọn lọc một hoặc nhiều bromodomain so với một hoặc nhiều protein khác.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế bromodomain hoặc bromodomain thể đột biến. Phương pháp bao gồm cho hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng tiếp xúc với tế bào hoặc protein bromodomain in vitro hoặc in vivo.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng trong sản xuất dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng như được mô tả ở đây. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây.

Liệu pháp kết hợp

Chất điều biến bromodomain có thể được kết hợp một cách hữu dụng với hợp chất hoạt hóa dược học khác, hoặc với hai hoặc nhiều hợp chất hoạt hóa dược học khác, cụ thể là trong điều trị bệnh ung thư và bệnh khác và chỉ định bệnh được mô tả ở đây. Theo một phương án, chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây cùng với một hoặc nhiều hợp chất hữu hiệu theo liệu pháp cho cùng một chỉ định bệnh, trong đó hợp chất có tác dụng hiệp đồng trên chỉ định bệnh. Theo một phương án, chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây có tác dụng trong điều trị bệnh ung thư và một hoặc nhiều hợp chất khác có tác dụng

trong điều trị cùng một bệnh ung thư, hơn nữa trong đó hợp chất có tác dụng hiệp đồng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi bromodomain hoặc bromodomain thể đột biến trong đối tượng động vật có nhu cầu, trong đó phương pháp kéo theo việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc một hoặc nhiều hợp chất của công thức bất kỳ trong các công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi bromodomain hoặc bromodomain thể đột biến trong đối tượng động vật có nhu cầu, trong đó phương pháp kéo theo việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc một hoặc nhiều hợp chất của công thức bất kỳ trong các công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác cho bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm, ví dụ, dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc hợp chất được bộc lộ trong ví dụ, hợp chất được thể hiện trong các bảng 1-30, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng và một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất trị liệu khác được chọn từ chất alkyl hóa, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, adozelesin, altretamin, bendamustin, bizelesin, busulfan, carboplatin, carboquon, carmofur, carmustin, clorambucil, cisplatin, xyclophosphamit, dacarbazin, estramustin, etoglucit, fotemustin, hepsulfam, ifosfamit, improsulfan, irofulven, lomustin, mannosulfan, meclorethamin, melphalan, mitobronitol, nedaplatin, nimustin, oxaliplatin, piposulfan, prednimustin, procarbazin, ranimustin, satraplatin, semustin, streptozocin, temozolomit, tiotepa, treosulfan, triaziquon, trietylenmelamin, triplatin

tetranitrat, trofosphamit, và uramustin; kháng sinh, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aclarubixin, amrubixin, bleomyxin, dactinomyxin, daunorubixin, doxorubixin, elsamitrucin, epirubixin, idarubixin, menogaril, mitomyxin, neocarzinostatin, pentostatin, pirarubixin, plicamyxin, valrubixin, và zorubixin; chất chống chuyển hóa, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aminopterin, azacitidin, azatioprin, capecitabin, cladribin, clofarabin, cytarabin, decitabin, floxuridin, fludarabin, 5-flouraxil, gemcitabin, hydroxyurea, mercaptopurin, methotrexat, nelarabin, pemetrexed, raltitrexed, tegafur-uraxil, tioguanin, trimethoprim, trimetrexat, và vidarabin; liệu pháp miễn dịch, liệu pháp kháng thể, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, brentuximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, tremelimumab và kháng thể kháng-CTLA-4; hormon hoặc chất đối kháng hormon, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, anastrozol, kích thích tố nam (androgen), buserelin, dietylstilbestrol, exemestan, flutamit, fulvestrant, goserelin, idoxifen, letrozol, leuprolit, magestrol, raloxifen, tamoxifen, và toremifen; taxan, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel, và tesetaxel; retinoit, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alitretinoin, bexaroten, fenretinit, isotretinoin, và tretinoin; alkaloit, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, demecolcin, homoharringtonin, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, và vinorelbin; chất chống tạo mạch, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxyestradiol, lenalidomit, và thalidomit; chất ức chế topoisomeraza, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amsacrin, belotecan, edotecarin, etoposit, etoposit phosphat, exatcan, irinotecan (cả chất chuyển hóa hoạt hóa SN-38 (7-etyl-10-hydroxy-camptothecin)), lucanthon, mitoxantron, pixantron, rubitecan, teniposit, topotecan, và 9-aminocamptothecin; chất ức chế kinaza, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesylat, lapatinib, motesanib diphosphat (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, sunitinib malat, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hydroxystaurosporin), vemurafenib, dabrafenib, selumetinib, LGX818, BGB-283, PLX3397 và vatalanib; chất ức chế sự truyền tín hiệu được nhắm đích bao gồm, nhưng không giới hạn ở bortezomib, geldanamyxin, và rapamyxin; chất cải biến đáp ứng sinh học, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, imiquimod, interferon-α, và

interleukin-2; và chất hóa trị liệu khác, bao gồm, nhưng không giới hạn ở 3-AP (3-amino-2-carboxyaldehyt tiosemicarbazon), altrasentan, aminoglutethimit, anagrelit, asparaginaza, bryostatin-1, cilengitit, elesclomol, eribulin mesylat (E7389), ixabepilon, lonidamin, masoprocol, mitoguanazon, oblimersen, sulindac, testolacton, tiazofurin, chất ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus), chất ức chế PI3K (ví dụ BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), chất ức chế Cdk4 (ví dụ PD-332991), chất ức chế Akt, chất ức chế Hsp90 (ví dụ geldanamyxin, radicicol, tanespimyxin), chất ức chế farnesyltransferaza (ví dụ tipifarnib), và chất ức chế Aromataza (anastrozol letrozol exemestan). Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư kéo theo việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ của công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây hoặc hợp chất như được mô tả ở đây kết hợp với chất hóa trị liệu được chọn từ capecitabin, 5-flouraxil, carboplatin, dacarbazin, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomit, vinblastin, bevacizumab, cetuximab, interferon-α, interleukin-2, hoặc erlotinib. Theo một phương án khác, chất hóa trị liệu là chất ức chế Mek. Chất ức chế minh họa Mek bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AS703026, AZD6244 (Selumetinib), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, PD98059, RDEA119(BAY 869766), TAK-733 và U0126-EtOH. Theo một phương án khác, chất hóa trị liệu là chất ức chế tyrosin kinaza. Chất ức chế tyrosin kinaza minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AEE788, AG-1478 (Tyrphostin AG-1478), AG-490, Apatinib (YN968D1), AV-412, AV-951(Tivozanib), Axitinib, AZD8931, BIBF1120 (Vargatef), BIBW2992 (Afatinib), BMS794833, BMS-599626, Brivanib (BMS-540215), Brivanib alaninat (BMS-582664), Cediranib (AZD2171), axit Chrysophanic (Chrysophanol), Crenolanib (CP-868569), CUDC-101, CYC116, axit Dovitinib Dilactic (axit Dilactic TKI258), E7080, Erlotinib Hydroclorua (Tarceva, CP-358774, OSI-774, NSC-718781), Foretinib (GSK1363089, XL880), Gefitinib (ZD-1839 hoặc Iressa), Imatinib (Gleevec), Imatinib Mesylat, Ki8751, KRN 633, Lapatinib (Tykerb), Linifanib (ABT-869), Masitinib (Masivet, AB1010), MGCD-265, Motesanib (AMG-706), MP-470, Mubritinib(TAK 165), Neratinib (HKI-272), NVP-BHG712, OSI-420 (Desmetyl Erlotinib, CP-473420), OSI-930, Pazopanib HCl, PD-153035 HCl, PD173074, Pelitinib (EKB-569), PF299804, Ponatinib (AP24534), PP121, RAF265

(CHIR-265), dẫn xuất Raf265, Regorafenib (BAY 73-4506), Sorafenib Tosylat (Nexavar), Sunitinib Malat (Sutent), Telatinib (BAY 57-9352), TSU-68 (SU6668), Vandetanib (Zactima), Vatalanib dihydroclorua (PTK787), WZ3146, WZ4002, WZ8040, XL-184 bazơ tự do (Cabozantinib), XL647, EGFR siARN, FLT4 siARN, KDR siARN, chất chống đái tháo đường như metformin, chất chủ vận PPAR (rosiglitazon, pioglitazon, bezafibrat, ciprofibrat, clofibrat, gemfibrozil, fenofibrat, indeglitazar), và chất ức chế DPP4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, dutogliptin, gemigliptin, alogliptin). Theo một phương án khác, chất là chất ức chế EGFR. Chất ức chế EGFR minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AEE-788, AP-26113, BIBW-2992 (Tovok), CI-1033, GW-572016, Iressa, LY2874455, RO-5323441, Tarceva (Erlotinib, OSI-774), CUDC-101 và WZ4002. Theo một phương án khác, chất trị liệu để kết hợp là c-Fms và/hoặc chất ức chế c-Kit như được mô tả trong Công bố Đơn sáng chế Mỹ số 2009/0076046 và 2011/0112127, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó và cho tất cả các mục đích. Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư kéo theo việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây kết hợp với chất hóa trị liệu được chọn từ capecitabin, 5-flouraxil, carboplatin, dacarbazin, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomit, vinblastin, bevacizumab, cetuximab, interferon-α, interleukin-2, hoặc erlotinib. Theo một số phương án, chất điều biến bromodomain, cụ thể là hợp chất của công thức bất kỳ trong các công thức (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, solvat, tautome hoặc chất đồng phân của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất đồng thời, tiếp sau hoặc riêng lẻ như được mô tả phía trên.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi bromodomain, bao gồm các đột biến bất kỳ của chúng, bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm như được mô tả ở đây, chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác như được mô tả ở đây. Theo một phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được điều tiết bởi protein bromodomain hoặc protein bromodomain thể đột biến, bao gồm các đột biến bất kỳ của chúng, bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm như được

mô tả ở đây, chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng.

Theo một số phương án, chế phẩm được đề xuất chứa lượng hữu hiệu trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây và ít nhất một chất mang dược dụng, tá dược, và/hoặc chất pha loãng, bao gồm sự kết hợp của hai hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây. Chế phẩm còn chứa nhiều trong số các hợp chất dược tính khác nhau, mà có thể bao gồm nhiều trong số các hợp chất như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, chế phẩm có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây cùng với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng trị liệu cho cùng một chỉ định bệnh. Theo một khía cạnh, chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây cùng với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng trị liệu cho cùng một chỉ định bệnh, trong đó hợp chất có tác dụng hiệp đồng trên chỉ định bệnh. Theo một phương án, chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây có tác dụng trong điều trị bệnh ung thư và một hoặc nhiều hợp chất khác có tác dụng trong điều trị cùng một bệnh ung thư, hơn nữa trong đó hợp chất có tác dụng hiệp đồng trong điều trị bệnh ung thư. Hợp chất có thể được sử dụng đồng thời hoặc liên tiếp.

Theo một phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được điều tiết bởi protein bromodomain hoặc bromodomain thể đột biến, bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác như được mô tả ở đây để điều trị bệnh. Theo một phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh ung thư được được điều tiết bởi bromodomain hoặc bromodomain thể đột biến bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây. Theo một phương án, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh ung thư được được điều tiết bởi bromodomain bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp chống bệnh ung thư thích hợp, như một hoặc nhiều dược chất hoặc chất hóa trị liệu như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư như được mô tả ở đây ở đối tượng có nhu cầu bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất hoặc chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác hoặc quy trình y học có tác dụng trong điều trị bệnh ung thư. Liệu pháp khác hoặc quy trình y học bao gồm liệu pháp chống bệnh ung thư thích hợp (ví dụ liệu pháp dược chất, liệu pháp vắcxin, liệu pháp gen, liệu pháp quang động lực) hoặc quy trình y học (ví dụ phẫu thuật, điều trị phóng xạ, sưởi ấm tăng thân nhiệt, cấy ghép tủy xương hoặc tế bào gốc). Theo một phương án, một hoặc nhiều liệu pháp chống bệnh ung thư thích hợp hoặc quy trình y học được chọn từ điều trị với chất hóa trị liệu (ví dụ dược chất hóa trị liệu), điều trị phóng xạ (ví dụ x-ray, γ-ray, hoặc electron, proton, nơtron, hoặc dòng hạt α), sưởi ấm tăng thân nhiệt (ví dụ vi sóng, siêu thanh, sự ngắt quãng của tần số vô tuyến), liệu pháp Vắcxin (ví dụ vắcxin cho ung thư tế bào gan gen AFP, vắcxin cho vật truyền adenovirut AFP, AG-858, vắcxin cho bệnh ung thư vú tiết GM-CSF cùng loại, vắcxin cho peptit của tế bào hình sao), liệu pháp gen (ví dụ vật truyền Ad5CMV-p53, MDA7 mã hóa vật truyền adeno, yếu tố alpha gây hoại tử khối u-5 adenovirut), liệu pháp quang động học (ví dụ axit aminolevulinic, motexafin lutetium), liệu pháp dùng vi khuẩn hoặc virut hủy u, phẫu thuật, hoặc cấy ghép tủy xương và tế bào gốc. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng có nhu cầu bằng cách sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu hợp chất như được mô tả ở đây và áp dụng điều trị phóng xạ như được mô tả ở đây hoặc riêng rẽ hoặc đồng thời. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng có nhu cầu bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả ở đây cho đối tượng sau đó bằng điều trị phóng xạ (ví dụ tia x, tia γ, hoặc electron, proton, nơtron, hoặc dòng hạt α). Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng có nhu cầu bằng cách áp dụng điều trị phóng xạ (ví dụ tia x, tia γ, hoặc electron, proton, nơtron, hoặc dòng hạt α) cho đối tượng sau đó bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất như được mô tả ở đây cho đối tượng. Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng có nhu cầu bằng cách sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây và đồng thời liệu pháp phóng xạ (ví dụ tia x, tia γ, hoặc electron, proton, nơtron, hoặc dòng hạt α) cho đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến kit hoặc vật chứa chứa hợp chất có công thức bất kỳ (I), (I'), (II), (III), (IV), (V), (Va) hoặc (Vb), hoặc công thức bất kỳ như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được đóng gói, ví dụ, trong lọ, bình, chai, có thể còn được đóng gói, ví dụ, trong hộp, phong bì, hoặc túi; hợp chất hoặc chế phẩm được công nhận cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc Mỹ (Food and Drug Administration) hoặc cơ quan quản lý tương tự cho sử dụng ở động vật có vú, ví dụ, người; hợp chất hoặc chế phẩm được công nhận cho sử dụng ở động vật có vú, ví dụ, người, cho bệnh hoặc tình trạng trung gian bởi protein bromodomain; kit hoặc vật chứa được bộc lộ ở đây có thể chứa hướng dẫn sử dụng và/hoặc chỉ định khác mà hợp chất hoặc chế phẩm là thích hợp hoặc được công nhận cho sử dụng ở động vật có vú, ví dụ, người, cho bệnh hoặc tình trạng được điều tiết bởi bromodomain; và hợp chất hoặc chế phẩm có thể được đóng gói theo dạng liều lượng đơn bị hoặc liều lượng đơn, ví dụ, viên nén đơn, viên nang, hoặc tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được đưa ra để minh họa, nhưng không nhằm mục đích giới hạn phần bộc lộ được yêu cầu bảo hộ.

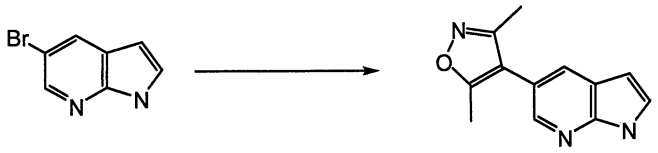
Hợp chất trong phạm vi của sáng chế có thể được tổng hợp như được mô tả dưới đây, sử dụng nhiều phản ứng khác nhau đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ nhận ra rằng các phương pháp thay thế có thể được sử dụng để tổng hợp hợp chất đích theo sáng chế, và các phương pháp được mô tả trong phần chính của tài liệu này là hết mọi khía cạnh, mà chỉ đưa ra các con đường thực tiễn và có thể áp dụng rộng rãi đối với các hợp chất đang quan tâm. Trong một số ví dụ, kết quả đo khối phổ biểu thị cho hợp chất có thể có nhiều hơn một trị số do sự phân bố chất đồng vị của nguyên tử trong phân tử, như hợp chất có phần tử thế brom hoặc clo.

Các phân tử nhất định được yêu cầu bảo hộ trong patent này có thể tồn tại ở các dạng đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang khác nhau hoặc một hoặc nhiều nguyên tử hydro của các phân tử này có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đoteri kể cả chất tương tự được đoteri hóa hoàn toàn, tất cả các biến thể như vậy của các hợp chất này đều được yêu cầu bảo hộ. Ngoài ra, cần phải lưu ý rằng thuật

ngữ "chất tương tự được đơteri hóa" chỉ các hợp chất trong đó ít nhất một nguyên tử hydro đã được thay thế bằng nguyên tử đơteri.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ nhận ra rằng trong các quy trình xử lý chuẩn trong hóa học hữu cơ, axit và bazơ thường được sử dụng. Muối của các hợp chất gốc đôi khi được sản xuất, nếu chúng có tính axit hoặc tính bazơ nội tại cần thiết, trong các quy trình thử nghiệm được mô tả trong sáng chế này.

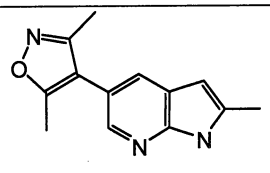
Ví dụ 1

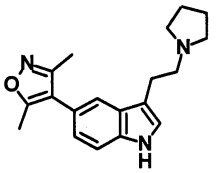
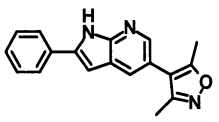
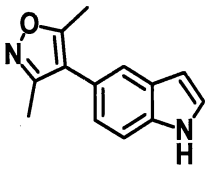
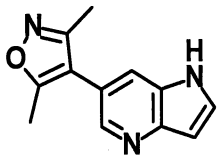
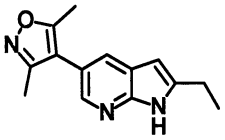


1 **P-0246**

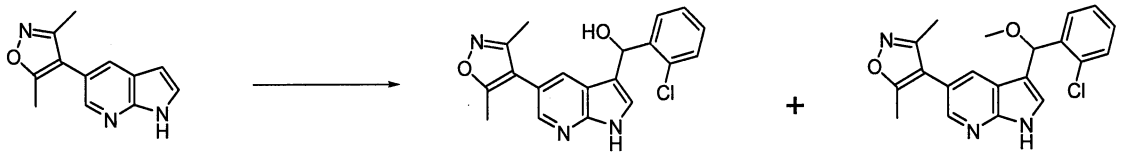
Bước 1 – Điều chế 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)isoxazol (P-**0246**): Thêm 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen-paladi(II)diclorua diclometan (0,1g, 0,12 mmol), axit 3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl boronic (1,9g, 13,48mmol), và kali cacbonat 1M trong nước (60 ml) vào 6-brom-2-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin (**1**, 2,12g, 10,76 mmol) trong tetrahydrofuran (120 ml), trong môi trường nitơ. Gia nhiệt phản ứng ở 85°C trong 3 ngày. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 15% trong metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0246**, 1,2 g, 52.3%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 214,2$.

Bảng 1. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 1, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên	Hợp chất	MH(+)
P-0017	3,5-dimetyl-4-(2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol		214,2

P-0010	3,5-dimetyl-4-[3-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1H-indol-5-yl]isoxazol		310,3
P-0001	3,5-dimetyl-4-(2-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol		290,2
P-0002	4-(1H-indol-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol		212,9
P-0018	3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)isoxazol		214,0
P-0035	4-(2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol		242,0

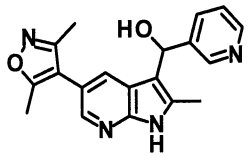
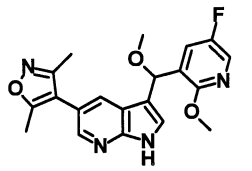
Ví dụ 2

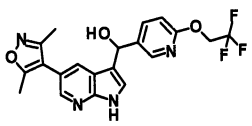
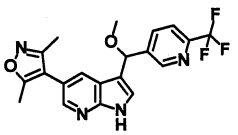
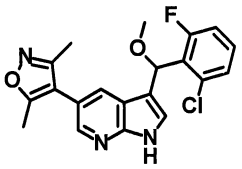
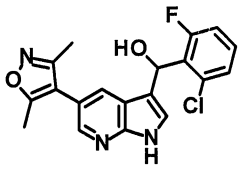
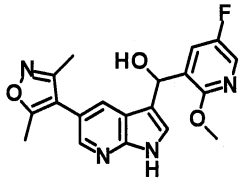


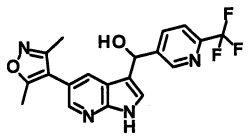
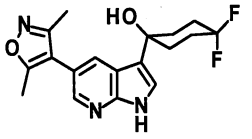
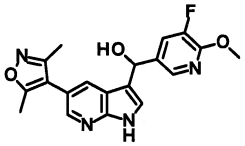
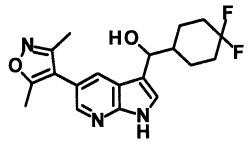
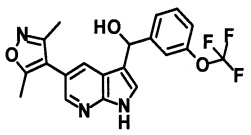
P-0246 P-0019 P-0020

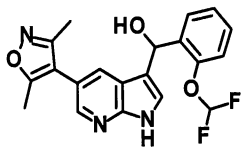
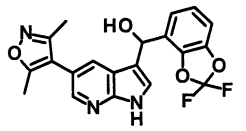
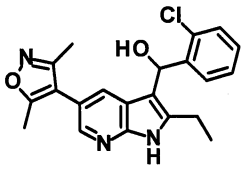
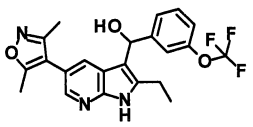
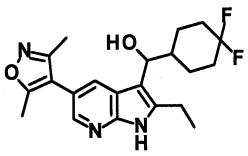
Bước 1 – Điều chế (2-clophenyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol P-0019 và 4-[3-[(2-clophenyl)-metoxy-metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0020: Thêm 2-clobenzaldehyt (0,07 g, 0,5 mmol) và kali hydroxit (0,3 g, 0,01 mol) vào 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol (**P-0246**, 0,08 g, 0,35 mmol) trong metanol (10 mL). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng lên trên nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0019**, 0,090 g, 72,3%), MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 354,1; và sản phẩm (**P-0020**, 4,4 mg, 4,4%), MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 367,8.

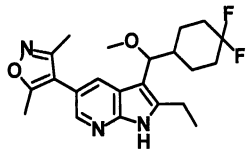
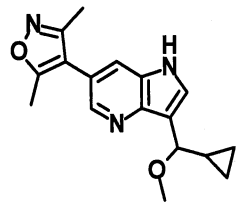
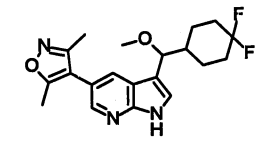
Bảng 2. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 2, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất số	Tên	Hợp chất	MH(+)
P-0009	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanol		334,9
P-0011	4-[3-[(5-flo-2-metoxy-3-pyridyl)-metoxy-metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		383,4

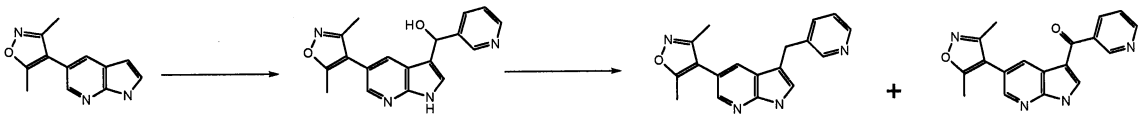
P-0012	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[6-(2,2,2-trifloetoxy)-3-pyridyl]metanol		419,3
P-0013	4-[3-[metoxy-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		403,3
P-0014	4-[3-[(2-clo-6-flo-phenyl)-metoxy-metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		386,0
P-0021	(2-clo-6-flo-phenyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol		371,8
P-0022	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(5-flo-2-metoxy-3-pyridyl)metanol		369,3

P-0023	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]metanol		389,1
P-0024	1-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-4,4-diflo-xyclohexanol		348,2
P-0025	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(5-flo-6-metoxy-3-pyridyl)metanol		368,9
P-0030	(4,4-difloxyclohexyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol		362,2
P-0039	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[3-(triflometoxy)phenyl]metanol		404,3

P-0040	[2-(diflometoxy)phenyl]-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol		386,1
P-0041	(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol		400,3
P-0042	(2-clophenyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol		382,1
P-0043	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[3-(triflometoxy)phenyl]metanol		432,3
P-0044	(4,4-difloxyclohexyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol		390,4

P-0045	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		403,9
P-0069	4-[3-[xyclopropyl(metoxy)metyl]-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		298,0
P-0073	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		376,4

Ví dụ 3

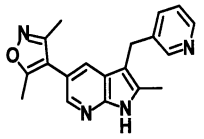
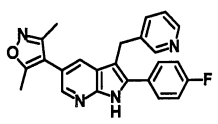


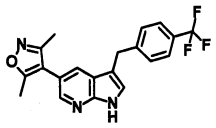
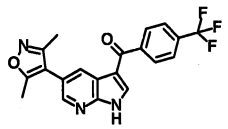
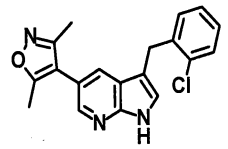
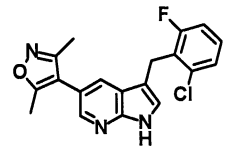
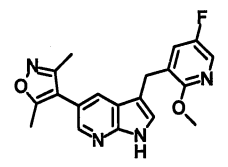
Bước 1 - Điều chế [5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanol 2: Thêm pyridin-3-cacbaldehyt (0,31 g, 2,87 mmol) và kali hydroxit (0,3 g, 0,01 mol) vào 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol (**P-0246**), 0,6 g, 2,81 mmol) trong metanol (20 mL). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng vào nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký

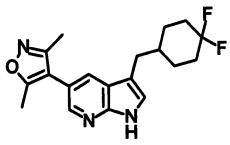
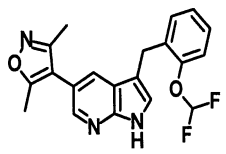
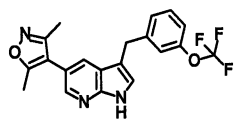
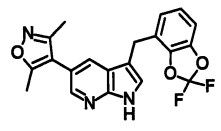
cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**2**, 0,35 g, 38.8%).

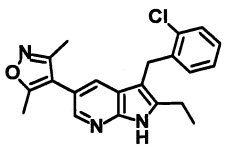
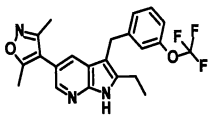
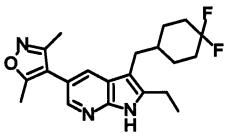
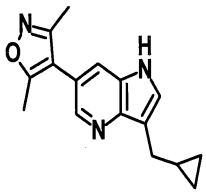
Bước 2 – Điều chế 3,5-dimetyl-4-[3-(3-pyridylmetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol P-0003 và [5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanon (P-0004): Thêm trietylsilan (1,5 ml, 9,39 mmol) và axit trifloaxetic (0,8 ml, 8,07 mmol) vào [5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanol (**2**, 180 mg, 0,56 mmol) trong dicloetan (20 mL). Khuấy phản ứng ở 80°C trong 4 giờ trong không khí. Rót hỗn hợp vào kali cacbonat chứa nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp, hỗn hợp này sau đó được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (**P-0003**, 1,5 mg, 0,76%), MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 305,3$; và sản phẩm (**P-0004**, 64mg, 36%), MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 318,8$.

Bảng 3. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 3, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

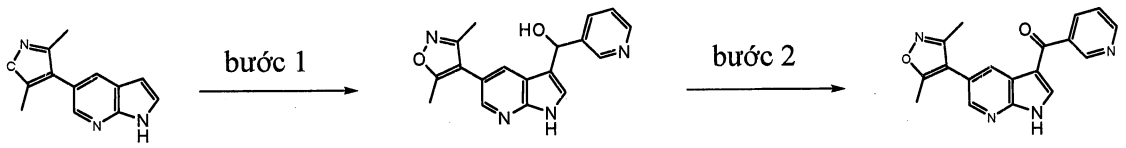
Số	Tên	Hợp chất	MH(+)
P-0005	3,5-dimetyl-4-[2-metyl-3-(3-pyridylmetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol		319,0
P-0007	4-[2-(4-flophenyl)-3-(3-pyridylmetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		399,3

P-0015	3,5-dimetyl-4-[3-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol		371,9
P-0016	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[4-(triflometyl)phenyl]metanon		385,8
P-0026	4-[3-[(2-clophenyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		338,1
P-0027	4-[3-[(2-clo-6-flo-phenyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		356,1
P-0028	4-[3-[(5-flo-2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		353,3

P-0029	4-[3-(4,4-difloxyclohexen-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		329,8
P-0034	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		346,3
P-0047	4-[3-[[2-(diflometoxy)phenyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		370,2
P-0046	3,5-dimetyl-4-[3-[[3-(triflometoxy)phenyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol		388,3
P-0048	4-[3-[(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		384,3

P-0049	4-[3-[(2-clophenyl)metyl]-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		366,2
P-0050	4-[2-etyl-3-[[3-(triflometoxy)phenyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		416,3
P-0051	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		374,3
P-0070	4-[3-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		268,2

Ví dụ 4



P-0246 **3** **P-0004**

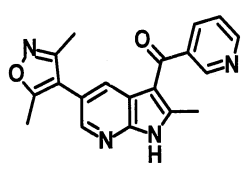
Bước 1 – Điều chế [5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanol 3

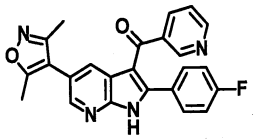
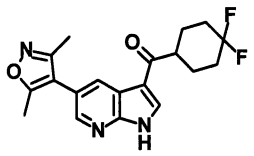
Thêm pyridin-3-cacbaldehyt (0,31 g, 2,87 mmol) và kali hydroxit (0,3 g, 0,01 mol) vào 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol (**P-0246**, 0,6 g, 2,81 mmol) trong metanol (20 mL). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng lên trên nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm around (**3**, 0,35 g, 38,8%)

Bước 2 – Điều chế [5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanon P-0004.

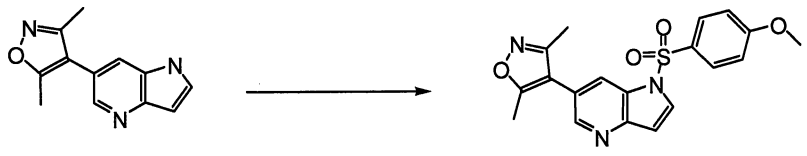
Thêm Dess-Martin periodinan (0,24 g, 0,56 mmol) vào [5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanol (**3**, 0,15 g, 0,47 mmol) trong diclometan (10 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng metanol 2% đến 25% trong metylen clorua để thu được sản phẩm thô, chúng sau đó được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được (**P-0004,** 2,2 mg, 1,5%). MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 318,8$.

Bảng 4. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 4, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất số	tên	Hợp chất	MH(+)
P-0006	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanon		333,2

P-0008	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanon		412,9
P-0031	(4,4-difloxyclohexyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon		359,9

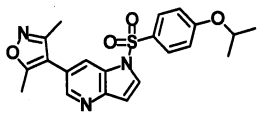
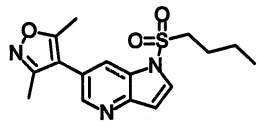
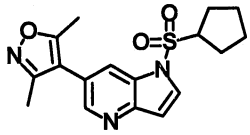
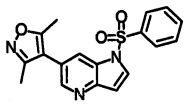
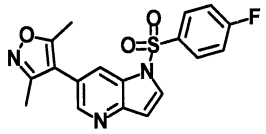
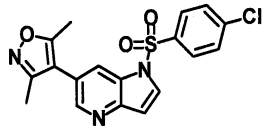
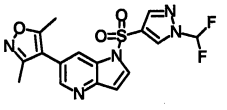
Ví dụ 5

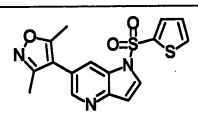
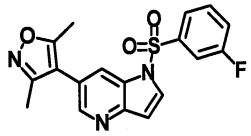
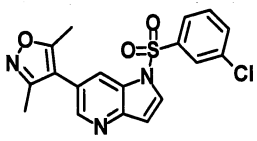
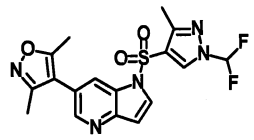
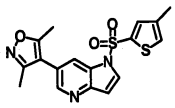
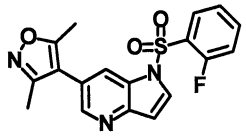
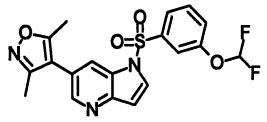
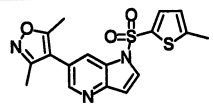


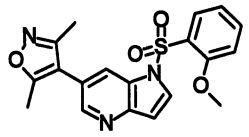
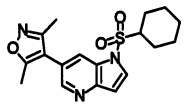
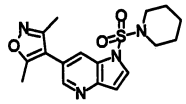
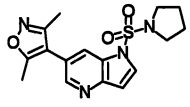
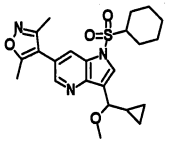
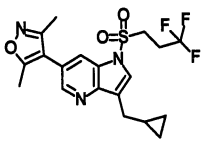
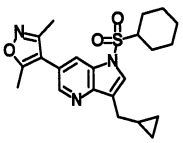
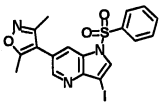
P-0018 **P-0032**

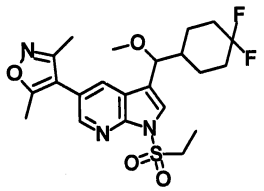
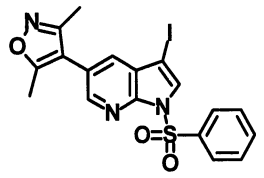
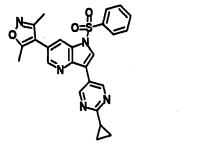
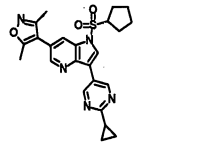
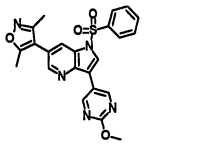
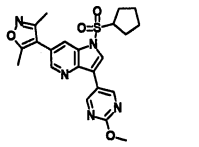
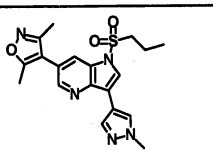
Điều chế 4-[1-(4-metoxyphenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol **P-0032:** Thêm natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,02 g, 0,5 mmol) vào 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)isoxazol (**P-0018**, 0,06 g, 0,28 mmol) trong tetrahydrofuran ("THF") (10 mL). 10 phút sau, 4-metoxybenzensulfonyl clorua (0,1 g, 0,48 mmol) được thêm vào phản ứng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng etyl axetat 20% đến 100% trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0032**, 0,09 g, 83,4%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 383,9.

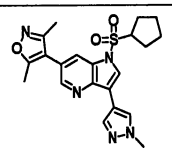
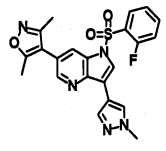
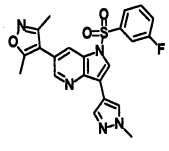
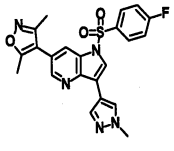
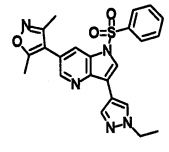
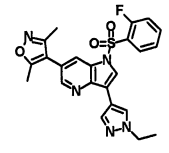
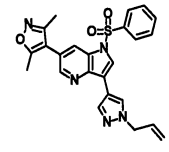
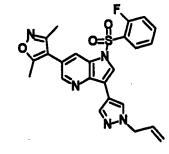
Bảng 5. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 5, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

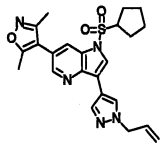
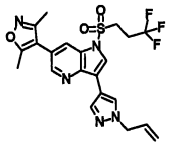
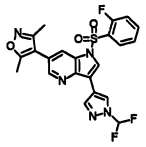
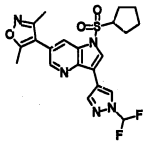
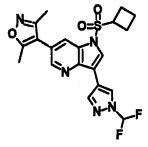
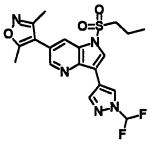
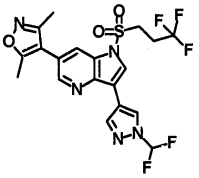
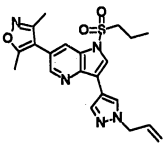
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0033	4-[1-(4-isopropoxyphenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		412,7
P-0036	4-(1-butylsulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol		334,2
P-0037	4-(1-xyclopentylsulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol		346,1
P-0038	4-[1-(benzensulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		354,0
P-0052	4-[1-(4-flophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		372,1
P-0053	4-[1-(4-clophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		388,0
P-0054	4-[1-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		394,1

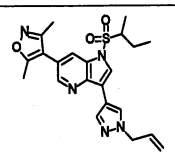
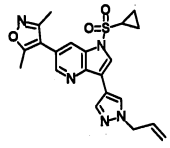
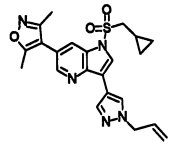
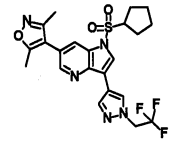
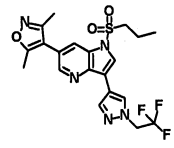
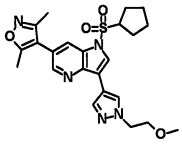
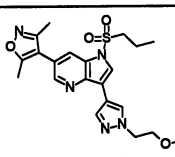
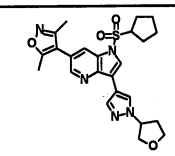
P-0055	3,5-dimetyl-4-[1-(2-thienylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		359,9
P-0056	4-[1-(3-flophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		371,9
P-0057	4-[1-(3-clophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		387,7
P-0058	4-[1-[1-(diflometyl)-3-metyl-pyrazol-4-yl]sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		408,1
P-0059	3,5-dimetyl-4-[1-[(4-metyl-2-thienyl)sulfonyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		374,0
P-0060	4-[1-(2-flophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		372,0
P-0061	4-[1-[3-(diflometoxy)phenyl]sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		419,8
P-0062	3,5-dimetyl-4-[1-[(5-metyl-2-thienyl)sulfonyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		374,1

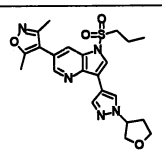
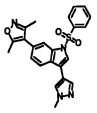
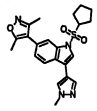
P-0065	4-[1-(2-metoxyphenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		384,0
P-0066	4-(1-xyclohexylsulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol		360,1
P-0067	3,5-dimetyl-4-[1-(1-piperidylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		360,9
P-0068	3,5-dimetyl-4-(1-pyrolidin-1-ylsulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)isoxazol		347,2
P-0071	4-[1-xyclohexylsulfonyl-3-[xyclopropyl(metoxy)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		444,0
P-0074	4-[3-(xyclopropylmetyl)-1-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		428,2
P-0075	4-[1-xyclohexylsulfonyl-3-(xyclopropylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		414,0
P-0076	4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		480,0

P-0078	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-1-etylsulfonyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		467,9
P-0087	4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		480,0
P-0102	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		471,9
P-0103	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		464,3
P-0104	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		461,9
P-0105	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		454,0
P-0111	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-propylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		399,8

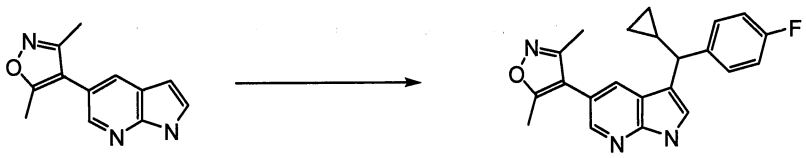
P-0112	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		425,9
P-0121	4-[1-(2-flophenyl)sulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		452,2
P-0122	4-[1-(3-flophenyl)sulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		452,2
P-0123	4-[1-(4-flophenyl)sulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		452,2
P-0124	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-etylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		448,0
P-0125	4-[3-(1-etylpyrazol-4-yl)-1-(2-flophenyl)sulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		466,0
P-0126	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(benzensulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		460,4
P-0127	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(2-flophenyl)sulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		478,3

P-0128	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-xyclopentylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		452,4
P-0129	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		480,3
P-0132	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-(2-flophenyl)sulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		487,9
P-0133	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		462,1
P-0134	4-[1-xyclobutylsulfonyl-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		448,0
P-0135	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-propylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		436,2
P-0136	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		490,1
P-0137	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-propylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		426,3

P-0138	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-sec-butylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		440,4
P-0139	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-xyclopropylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		423,9
P-0140	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(xyclopropylmetylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		438,2
P-0149	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		494,0
P-0150	3,5-dimetyl-4-[1-propylsulfonyl-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		468,2
P-0151	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		469,9
P-0152	4-[3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]-1-propylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		444,0
P-0153	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(1-tetrahydrofuran-3-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		482,0

P-0154	3,5-dimetyl-4-[1-propylsulfonyl-3-(1-tetrahydrofuran-3-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		456,3
P-0230	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		433,3
P-0231	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		425,2

Ví dụ 6

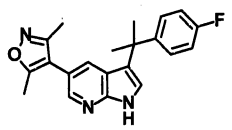
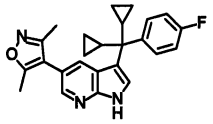


P-0246 **P-0064**

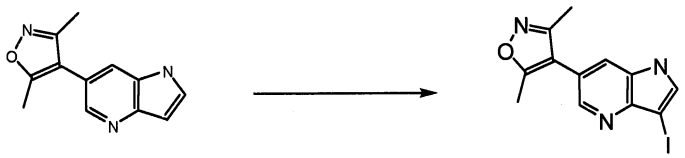
Điều chế 4-[3-[xyclopropyl-(4-flophenyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0064

Thêm 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol (**P-0246**, 0,3 g, 1,41 mmol) và axit trifloaxetic (2 g, 17,54 mmol) vào xyclopropyl-(4-flophenyl)metanol (0,33 g, 1,99 mmol) trong metylen clorua (10,0 mL). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp vào kali cacbonat chứa nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng etyl axetat 20% đến 100% trong hexan thành sản phẩm thô, sau đó sẽ được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (**P-0064**, 5,3 mg, 1,0%) là chất rắn màu trắng. MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 362,4$.

Bảng 6. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 6, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0063	4-[3-[1-(4-flophenyl)-1-metyl-etyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		350,3
P-0085	4-[3-[dixyclopropyl-(4-flophenyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		402,4

Ví dụ 7

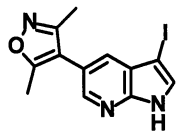


P-0018 **P-0072**

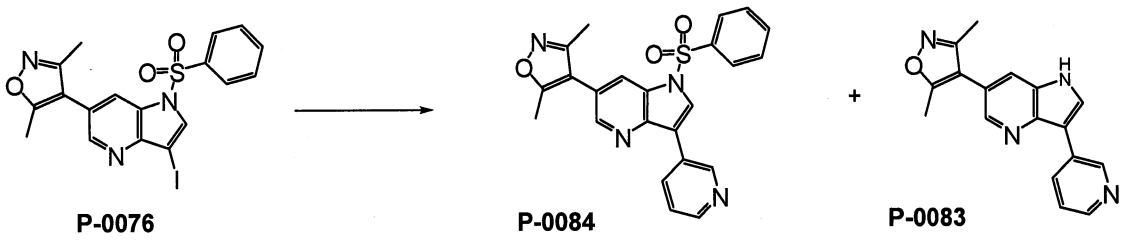
Điều chế 4-(3-iot-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol P-0072

Thêm N-iotsuxinimit (1,11 g, 4,92 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)isoxazol (**P-0018**, 1 g, 4,69 mmol) trong diclometan (50 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Rót hỗn hợp vào kali cacbonat chứa nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng etyl axetat 20% đến 100% trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0072**, 0,9 g, 56,6%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 339,6$.

Bảng 7. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 7, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0086	4-(3-iot-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol		340,0

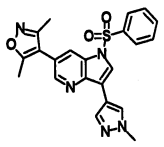
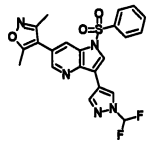
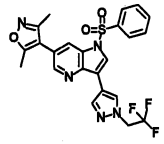
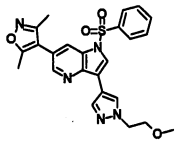
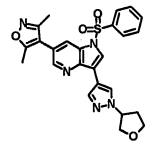
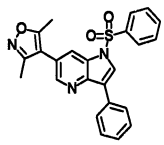
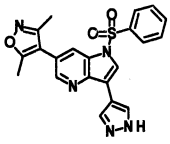
Ví dụ 8

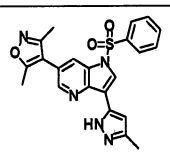
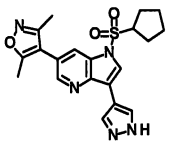
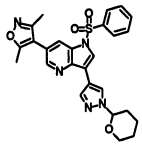
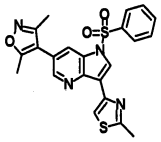
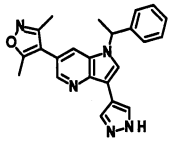
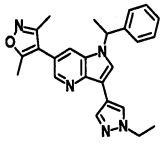
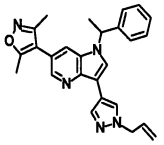
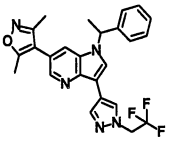


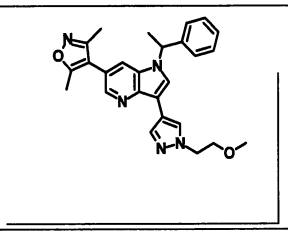
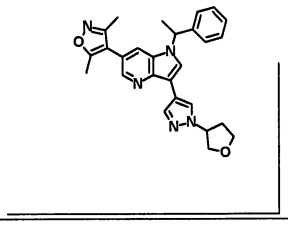
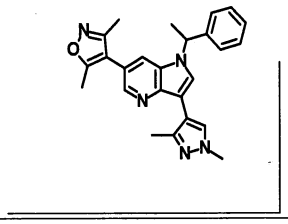
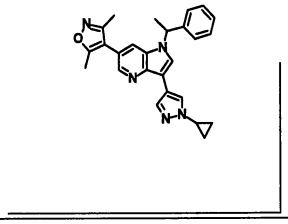
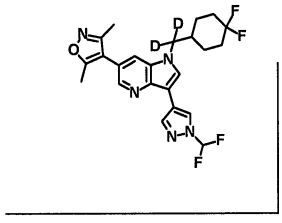
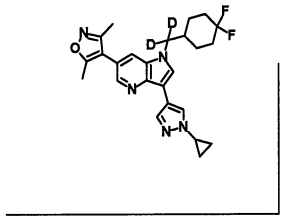
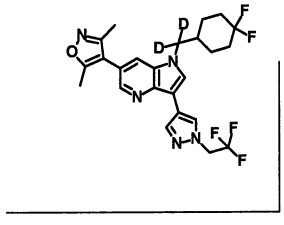
Điều chế 4-[1-(benzensulfonyl)-3-(3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol **P-0084** và 3,5-dimetyl-4-[3-(3-pyridyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol **P-0083.**

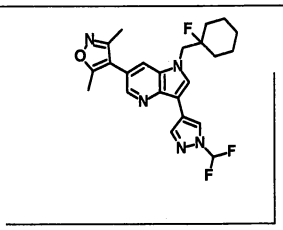
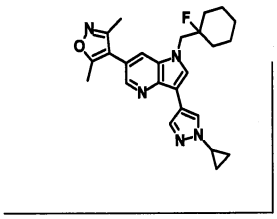
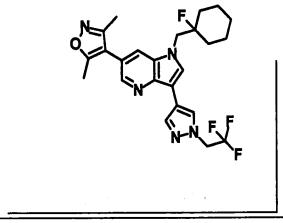
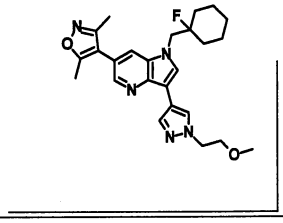
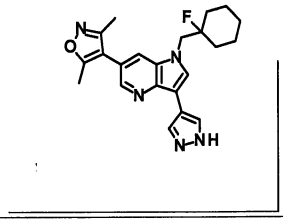
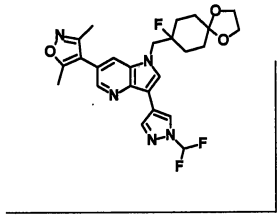
Thêm axit 3-pyridylboronic (0,03 g, 0,24 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,02 g, 0,03 mmol), và kali cacbonat 1M trong nước (1,3 ml) vào 4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0076**, 0,05 g, 0,09 mmol) trong axetonitril (4 ml), trong môi trường nitơ. Gia nhiệt phản ứng trong lò vi sóng ở 160°C trong 10 phút. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 15% trong metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm thô, sau đó sẽ được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (**P-0084**, 2,0 mg, 4,9%), MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 431,1$; và sản phẩm (**P-0083**, 3,8 mg, 12,1%), MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 290,8$.

Bảng 8. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 8, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

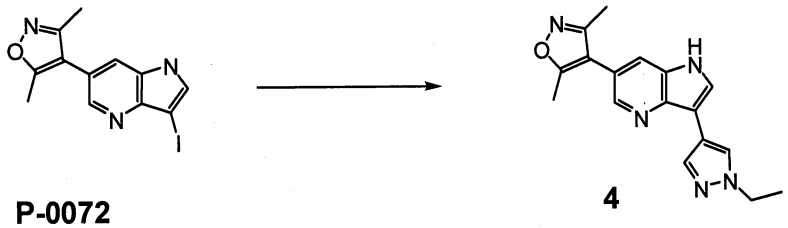
Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0110	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		433,9
P-0131	4-[1-(benzensulfonyl)-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		470,0
P-0146	4-[1-(benzensulfonyl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		502,0
P-0147	4-[1-(benzensulfonyl)-3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		478,0
p-0148	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-tetrahydrofuran-3-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		490,0
P-0077	4-[1-(benzensulfonyl)-3-phenyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		429,8
P-0163	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		419,9

P-0164	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		434,3
P-0167	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		412,2
P-0168	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-tetrahydropyran-2-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		504,3
P-0191	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(2-metylthiazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		450,9
P-0199	3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		383,9
P-0200	4-[3-(1-etylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		412,3
P-0201	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		424,0
P-0202	3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		465,9

P-0203	4-[3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		442,1
P-0204	3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-(1-tetrahydrofuran-3-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		454,0
P-0205	4-[3-(1,3-dimetylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		412,0
P-0216	4-[3-(1-xyclopropylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		424,0
P-0219	4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		464,0
P-0220	4-[3-(1-xyclopropylpyrazol-4-yl)-1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		454,0
P-0221	4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		496,0

P-0235	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		444,2
P-0236	4-[3-(1-xyclopropylpyrazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		434,0
P-0237	4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		476,0
P-0238	4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		452,3
P-0239	4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		393,9
P-0241	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(8-flo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		502,3

Ví dụ 9

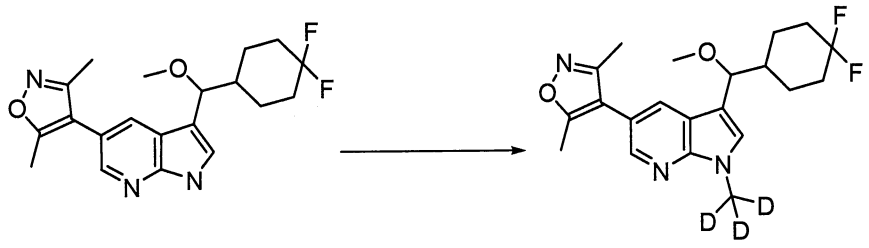


P-0072 4

Điều chế 4-[3-(1-etylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol 4,

Thêm 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (0,6 g, 2,7 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,1 g, 0,131 mmol), và kali cacbonat 1M trong nước (5 ml) vào 4-(3-iot-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0072**, 0,8 g, 2,36 mmol) trong axetonitril (12 ml), trong môi trường nitơ. Gia nhiệt phản ứng trong lò vi sóng 170°C trong 10 phút. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 15% trong metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**4**, 0,066 g, 9,1%).

Ví dụ 10



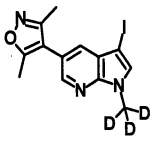
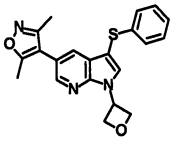
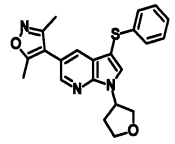
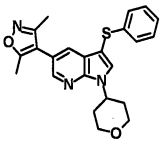
P-0073 P-0080

Điều chế 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-1-(triđoteriometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0080

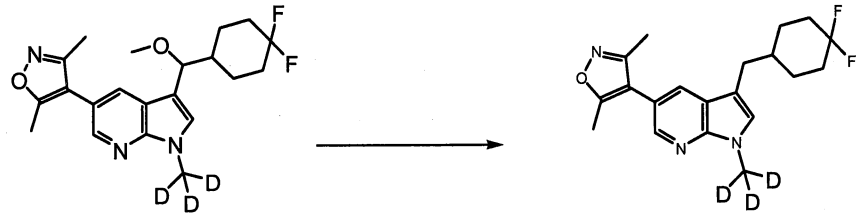
Thêm natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 4 mg, 0,1 mmol) vào 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0073**, 0,03 g, 0,08 mmol) trong THF (8mL). 10 phút sau, triđoterio(iot)metan (0,01 g, 0,08 mmol) được thêm vào phản ứng. Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng lên trên nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột

silica gel rửa giải bằng etyl axetat 20% đến 100% trong hexan để thu được sản phẩm, được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (**P-0080**, 15 mg, 8,9%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 393,4$.

Bảng 9. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 10, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0088	4-[3-iot-1-(triđơteriometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		357,1
P-0178	3,5-dimetyl-4-[1-(oxetan-3-yl)-3-phenylsulfanyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol		377,9
P-0180	3,5-dimetyl-4-(3-phenylsulfanyl-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol		391,9
P-0182	3,5-dimetyl-4-(3-phenylsulfanyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol		405,9

Ví dụ 11

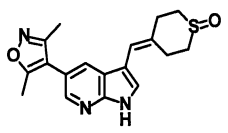
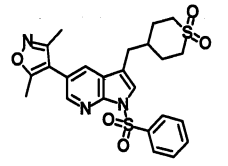


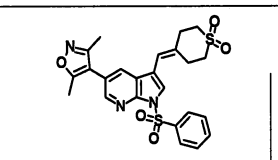
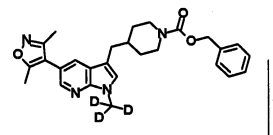
P-0080 P-0079

Điều chế 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1-(triđơteriometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0079

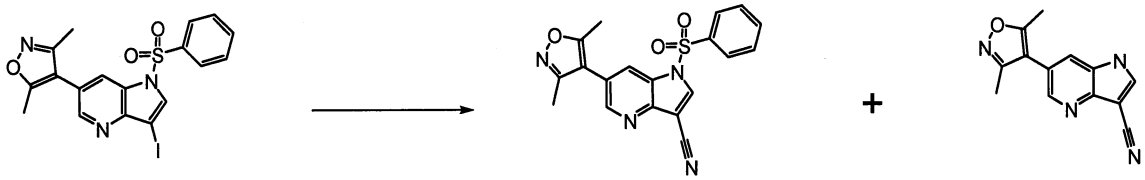
Thêm trietylsilan (1 ml, 6,26 mmol) và axit trifloaxetic (0,5 ml, 5,04 mmol) vào 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-1-(triđơteriometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0080**, 15 mg, 0,04 mmol trong dicloetan (10 mL), trong môi trường nitơ. Khuấy phản ứng ở 80°C trong 4 giờ. Rót hỗn hợp vào kali cacbonat chứa nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, để thu được sản phẩm thô, chúng sau đó được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (**P-0079**, 5 mg, 36,1%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 363,4$.

Bảng 10. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 11, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0093	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metylen]thian 1-oxit		342,1
P-0096	4-[[1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]thian 1,1-dioxit		499,9

P-0097	4-[[1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metylen]thian 1,1-dioxit		497,9
P-0092	benzyl 4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(triđoteriometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]piperidin-1-cacboxylat		462,5

Ví dụ 12

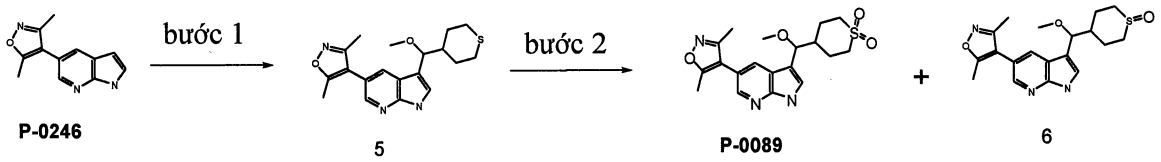


P-0076 **P-0081** **P-0082**

Điều chế 1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-cacbonitril P-0081 và 6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-3-cacbonitril P-0082

Thêm Tris(dibenzylideneacetone)dipalađi (0) (5 mg, 0,005 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (5 mg, 0,01 mmol), kẽm (5 mg, 0,076 mmol), kẽm xyanua (30 mg, 0,255 mmol), và N,N-dimetylaxetamit (10 ml) vào 4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0076**, 105 mg, 0,22 mmol). Rót nitơ vào hỗn hợp phản ứng. Gia nhiệt phản ứng đến 120°C qua đêm. Rót hỗn hợp vào kali cacbonat chứa nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng etyl axetat 20% đến 100% trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0081**, 0,0199 g, 24,0%), MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 379,0; và sản phẩm (**P-0082**, 17,5 mg, 33,5%), MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 239,0.

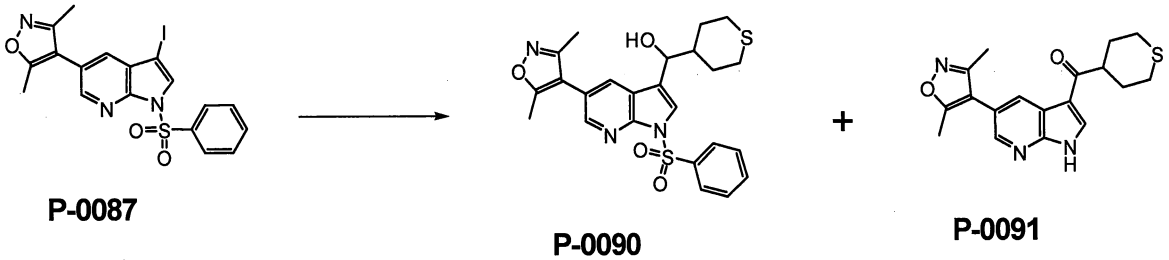
Ví dụ 13



Bước 1- Điều chế 4-[3-[metoxy(tetrahydrothiopyran-4-yl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol 5: Thêm tetrahydrothiopyran-4-cacbaldehyt (0,15 g, 1,13 mmol) và kali hydroxit (0,3 g, 0,01 mol). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng vào 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol (**P-0246**, 0,2 g, 0,94 mmol) trong metanol (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được sàng lọc bằng cách rót vào nước, và chiết bằng etyl axetat và trong nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng etyl axetat 5% đến 100% trong hexan để thu được sản phẩm (**5**, 0,1 g, 30%).

Bước 2 – Điều chế 4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-metoxy-metyl]thian 1,1-dioxit P-0089 và 4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-metoxy-metyl]thian 1-oxit (6): Thêm axit 3-clobenzencarboperoxoic (77%, 0,1 g, 0,45 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 4-[3-[metoxy(tetrahydrothiopyran-4-yl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**5**, 0,1 g, 0,28 mmol) trong metylen clorua (10 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Cô đặc phản ứng, rót vào trong kali cacbonat dạng lỏng, và chiết bằng etyl axetat và trong nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng etyl axetat 5% đến 100% trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0089**, 16 mg, 14,7%), MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 390,2; và sản phẩm (**6**, 20 mg, 19,1%).

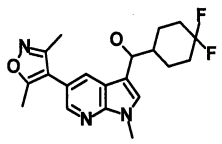
Ví dụ 14



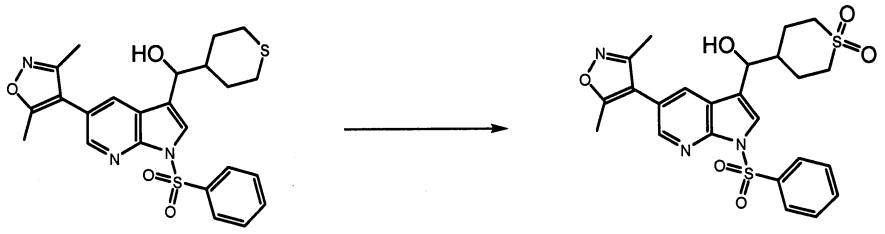
Điều chế [1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-tetrahydrothiopyran-4-yl-metanol P-0090 và [6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-tetrahydrothiopyran-4-yl-metanon P-0091

Thêm từ từ isopropylmagie clorua 2M (0,8 ml) vào dung dịch chứa 4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0087**, 0,7 g, 1,46 mmol) trong tetrahydrofuran (8,0 mL) ở -50°C trong môi trường nitơ. Để phản ứng ấm đến 5°C trong 70 phút. Sau đó làm lạnh phản ứng xuống -45°C, sau đó thêm tetrahydrothiopyran-4-cacbaldehyt (0,21 g, 1,61 mmol). Để phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng etyl axetat 20% đến 100% trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0090**, 0,33 g, 46,7%), MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 483,9$; và sản phẩm (**P-0091**, 3,5 mg, 0,5%), MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 341,8$,

Bảng 11. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 14, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0101	(4,4-difloxyclohexyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol		376,1

Ví dụ 15

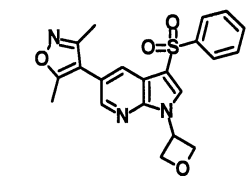
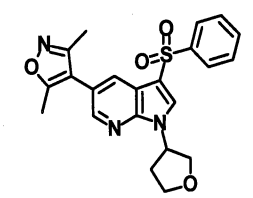


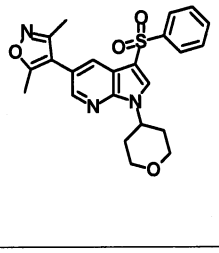
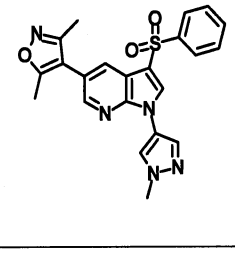
P-0090 P-0094

Điều chế – [1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(1,1-dioxothian-4-yl)metanol P-0094

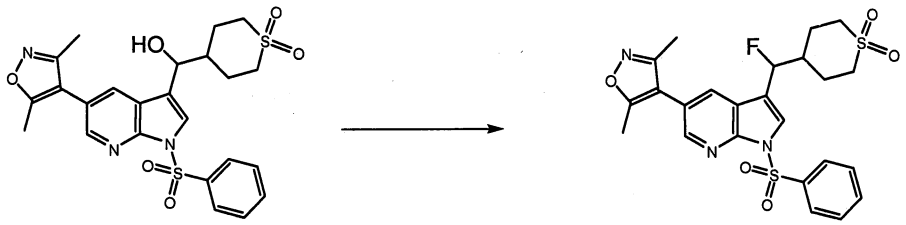
Thêm axit 3-clobenzencarboperoxoic (77%, 0,3 g, 1,32 mmol) ở -40°C vào [1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-tetrahydrothiopyran-4-yl-metanol (**P-0090**, 0,32 g, 0,66 mmol) trong metylen clorua (20 ml). Để phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc phản ứng, rót vào trong kali cacbonat dạng lỏng, và chiết bằng etyl axetat và trong nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 5% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0094**, 0,270 g, 79,4%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 515,9$.

Bảng 12. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 15, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0179	4-[3-(benzensulfonyl)-1-(oxetan-3-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		410,0
P-0181	4-[3-(benzensulfonyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		423,9

P-0183	4-[3-(benzensulfonyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		438,0
P-0185	4-[3-(benzensulfonyl)-1-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		434,2

Ví dụ 16

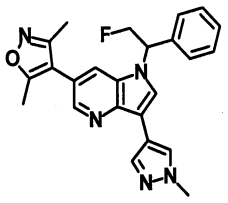
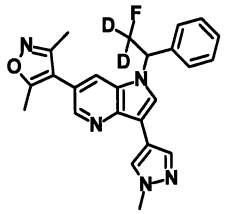


P-0094 **P-0095**

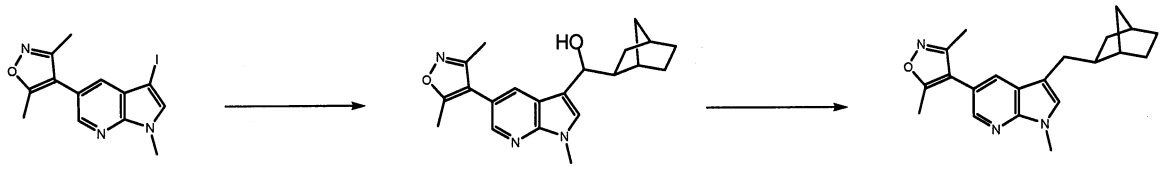
Điều chế – 4-[[1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-flo-metyl]thian 1,1-dioxit P-0095

Thêm 2-metoxy-N-(2-metoxyetyl)-N-(triflo-l{4}-sulfanyl)etanamin (0,08 ml, 0,45 mmol) ở -50°C vào dung dịch chứa [1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(1,1-dioxothian-4-yl)metanol (**P-0094**, 0,07 g, 0,14 mmol) trong diclometan (10 mL). Để phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót phản ứng vào kali cacbonat chứa nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0095**, 0,05 g, 71,2%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 517,9$.

Bảng 13. Các hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 16, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0187	4-[1-(2-flo-1-phenyl-etyl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		416,5
P-0233	4-[1-(2,2-điđoterio-2-flo-1-phenyl-etyl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		417,9

Ví dụ 17



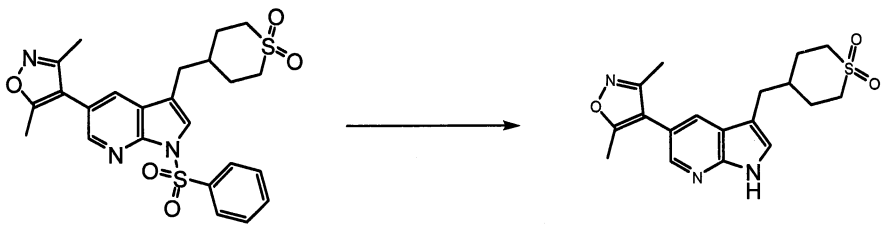
7 **8** **P-0100**

Bước 1 – Điều chế [5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-norbornan-2-yl-metanol 8: Thêm từ từ isopropylmagie clorua 2M (0,64 ml) vào dung dịch chứa 4-(3-iot-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol (**7**, 0,4 g, 1,13 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) ở -50°C trong môi trường nitơ. Để phản ứng ấm lên đến 5°C trong 70 phút. Sau đó, làm lạnh phản ứng đến -45°C, tiếp theo thêm norbornan-2-cacbaldehyt (0,11 g, 0,91 mmol). Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**8**, 0,172 g, 43,4%)

Bước 2 – Điều chế 3,5-dimetyl-4-[1-metyl-3-(norbornan-2-ylmetyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol P-0100: Thêm trietylsilan (1 ml, 6,26 mmol) và axit

trifloaxetic (0,5 ml, 5,04 mmol) vào [5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-norbornan-2-yl-metanol (**8**, 172,8 mg, 0,49 mmol) trong dicloetan (20 mL), trong môi trường nitơ. Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng vào kali cacbonat chứa nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, để thu được sản phẩm, được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh sạch (**P-0100**, 2,4 mg, 1,4%) là chất rắn màu trắng. MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 336,4$.

Ví dụ 18

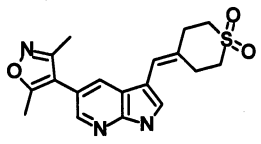


P-0096 P-0098

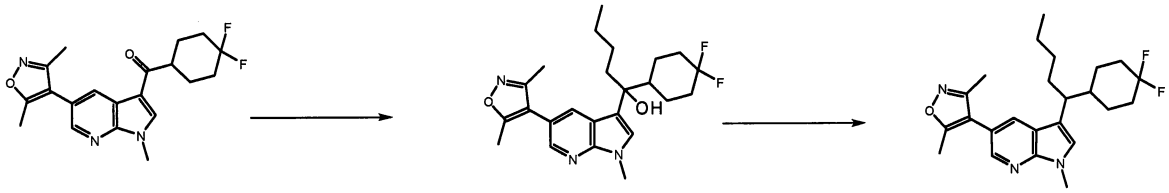
Điều chế 4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]thian 1,1-dioxit P-0098

Thêm kali hydroxit (0,33 g, 5,94 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 4-[[1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]thian 1,1-dioxit (**P-0096**, 0,05 g, 0,1 mmol) trong metanol (10 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% to 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0098**, 6,9 mg, 19,2%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 360,4$.

Bảng 14. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 18, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0099	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metylen]thian 1,1-dioxit		357,8

Ví dụ 19



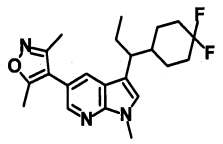
9 P-0108 P-0109

Bước 1 – Điều chế 1-(4,4-difloxyclohexyl)-1-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pentan-1-ol P-0108: Thêm butyllithi 1,6M trong THF (0,37 ml) vào (4,4-difloxyclohexyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon (**9**, 0,2 g, 0,54 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí nitơ ở -78°C. Khuấy phản ứng ở -78°C trong 1 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0108**, 0,15 g, 64,9%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 432,0.

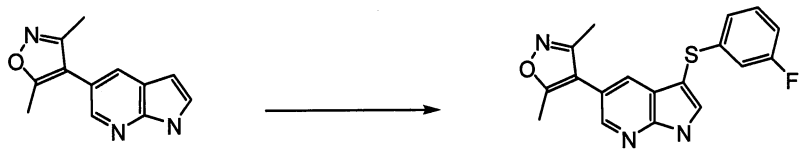
Bước 2 – Điều chế 4-[3-[1-(4,4-difloxyclohexyl)pentyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0109: Thêm trietylsilan (1 ml, 6,26 mmol) và axit trifloaxetic (0,7 ml, 7,06 mmol) vào 1-(4,4-difloxyclohexyl)-1-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pentan-1-ol (**P-0108**, 80 mg, 0,19 mmol) trong dicloetan (15 mL), trong không khí. Khuấy phản ứng ở 80°C trong 4 giờ. Rót phản ứng vào kali cacbonat chứa nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu

được sản phẩm (**P-0109**, 0,0323 g, 41,9%).

Bảng 15. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 19, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0118	4-[3-[1-(4,4-difloxyclohexyl)propyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		388,3

Ví dụ 20

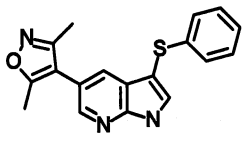


P-0246 P-0141

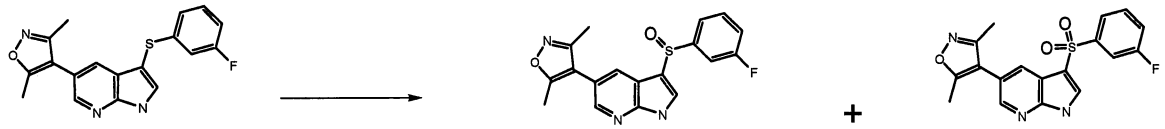
Điều chế 4-[3-(3-flophenyl)sulfanyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0141

Thêm natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,2 g, 5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol (**P-0246**, 0,3 g, 1,41 mmol) trong dimetylformamit ("DMF") (5 ml), trong môi trường nitơ. Sau 10 phút, thêm 1-flo-3-[(3-flophenyl)disulfanyl]benzen (0,4 ml, 1,43 mmol). Khuấy phản ứng qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0141**, 0,21 g, 44,0%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 339,8$.

Bảng 16. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 20, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0144	3,5-dimetyl-4-(3-phenylsulfanyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol		322,1

Ví dụ 21

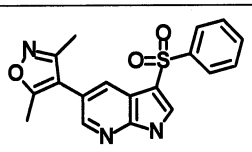


P-0141 P-0142 P-0143

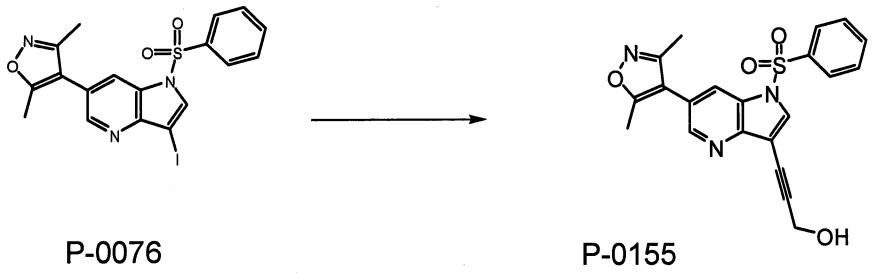
Điều chế 4-[3-(3-flophenyl)sulfinyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0142 và 4-[3-(3-flophenyl)sulfonyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0143

Thêm axit 3-clobenzencarboperoxoic (77%, 0,12 ml, 0,49 mmol) vào 4-[3-(3-flophenyl)sulfanyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0141**, 0,11 g, 0,32 mmol) trong metylen clorua (5 ml), ở -30°C. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tinh sạch trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0142**, 10,3 mg, 8,9%), MS (ESI) [M+H+]+ = 356,1; và sản phẩm (**P-0143**, 31,4 mg, 26,1%), MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 371,9.

Bảng 17. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 21, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0145	4-[3-(benzensulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		354

Ví dụ 22

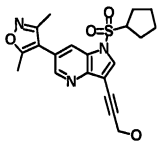


P-0076 P-0155

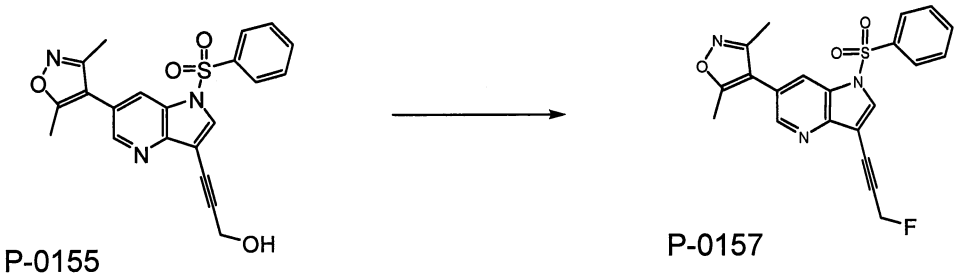
Điều chế – 3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-yn-1-ol P-0155

Thêm propargyl alcohol (0,21 ml, 3,57 mmol), đồng (I) iot (10 mg, 0,05 mmol), paladi(II) axetat (10 mg, 0,04 mmol), và triphenylphosphin (25 mg, 0,1 mmol) vào 4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0076**, 200 mg, 0,42 mmol) trong dietylamin (8 ml). Lọc hỗn hợp phản ứng bằng nitơ, và gia nhiệt đến 60°C trong 3 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0155**, 80 mg, 47,1%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 408,4.

Bảng 18. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 22, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0156	3-[1-xyclopentylsulfonyl-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-yn-1-ol		400,3

Ví dụ 23

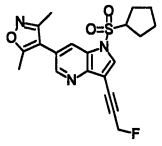


P-0155 P-0157

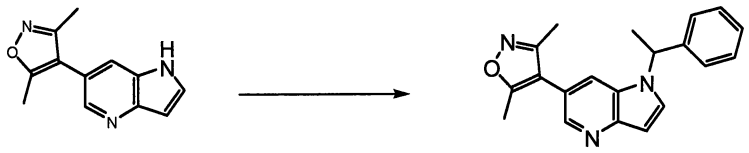
Điều chế 3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-yn-1-ol P-0157

Thêm 2-metoxy-N-(2-metoxyetyl)-N-(triflo-l{4}-sulfanyl)etanamin (0,06 ml, 0,31 mmol) ở -50°C vào dung dịch chứa 3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-yn-1-ol (**P-0155**, 0,06 g, 0,15 mmol) trong diclometan (10 mL). Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót phản ứng vào kali cacbonat chứa nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% to 100% etyl axetat trong hexan, và sau đó tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (**P-0157**, 1,3 mg, 2,2%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 410,2$.

Bảng 19. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 23, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0158	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(3-floprop-1-ynyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		402,3

Ví dụ 24

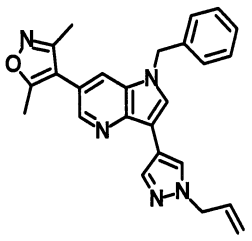
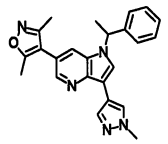
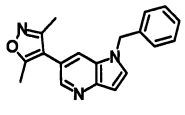
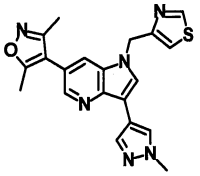


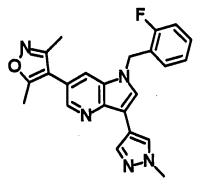
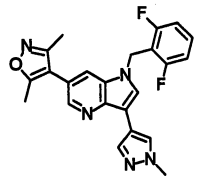
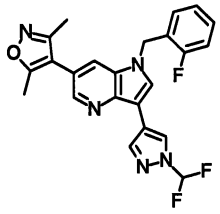
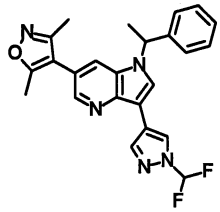
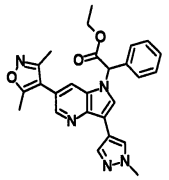
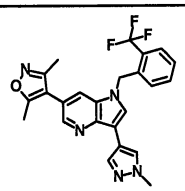
P-0018 P-0159

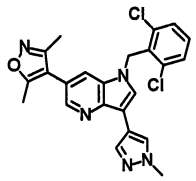
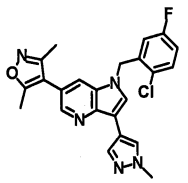
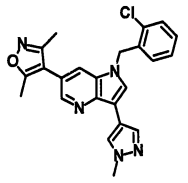
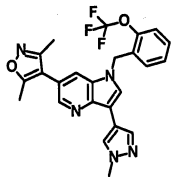
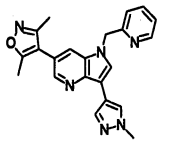
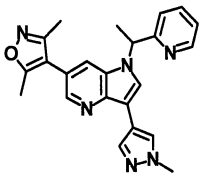
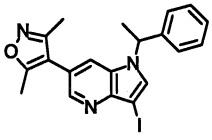
Điều chế 3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol P-0159

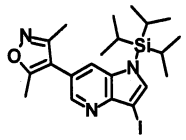
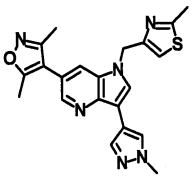
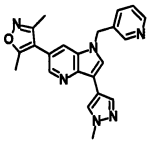
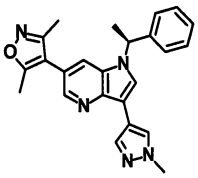
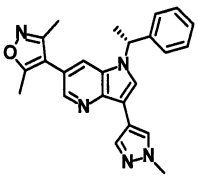
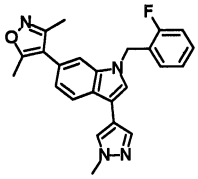
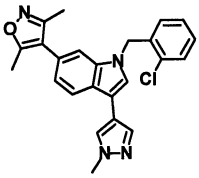
Thêm natri hydrua (60%, 0,01 g, 0,27 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)isoxazol (**P-0018**, 0,05 g, 0,23 mmol) trong DMF (5 ml). Sau 10 phút, thêm 1-cloetylbenzen (0,11 ml, 0,71 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0159**, 16,2 mg, 21,8%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 318,3$.

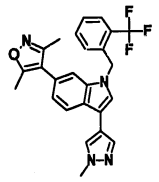
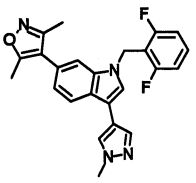
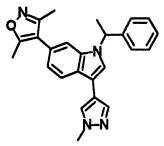
Bảng 20. Các hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 24, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0160	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-benzyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		411,0
P-0161	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		398,1
P-0162	4-(1-benzylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol		304,4
P-0171	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(thiazol-4-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		391,2

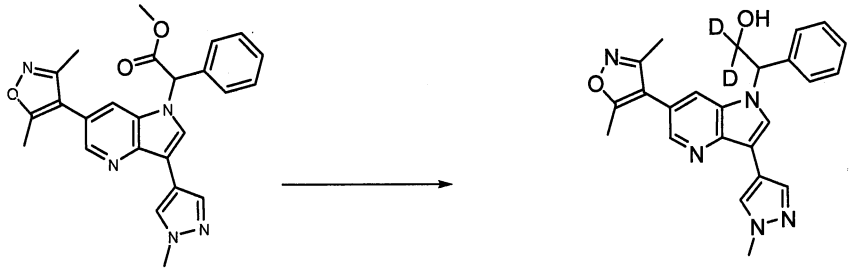
P-0172	4-[1-[(2-flophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		402,6
P-0173	4-[1-[(2,6-diflophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		420,6
P-0176	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(2-flophenyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		438,0
P-0177	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		434,7
P-0186	etyl 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetat		456,8
P-0188	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		452,4

P-0189	4-[1-[(2,6-diclophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		453,3
P-0190	4-[1-[(2-clo-5-flo-phenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		436,8
P-0193	4-[1-[(2-clophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		418,2
P-0194	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[[2-(triflometoxy)phenyl]metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		468,3
P-0198	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(2-pyridylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		385,0
P-0217	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		399,3
P-0224	4-[3-iot-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		444,0

P-0130	[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-triisopropyl-silane		496,0
P-0170	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		405,2
P-0195	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(3-pyridylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		385,2
P-0222	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(1S)-1-phenyletyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		398,1
P-0223	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(1R)-1-phenyletyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol		398,1
P-0226	4-[1-[(2-flophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		401,2
P-0227	4-[1-[(2-clophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		417,1

P-0228	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]indol-6-yl]isoxazol		451,3
P-0229	4-[1-[(2,6-diflophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		419,2
P-0232	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)indol-6-yl]isoxazol		397,0

Ví dụ 25

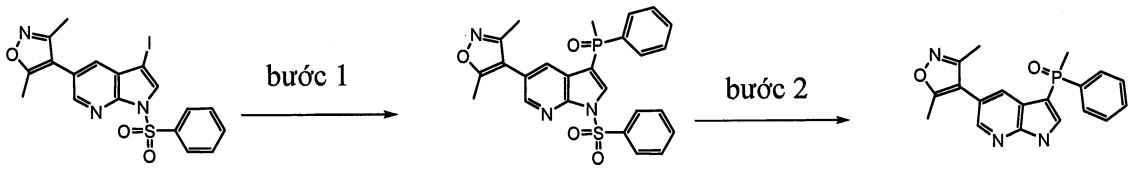


P-0186 P-0218

Điều chế 1,1-điđơterio-2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-etanol P-0218

Thêm lithi tetrađơterioalumanuit (0,07 g, 1,67 mmol) vào etyl 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetat (**P-0186**, 0,2 g, 0,44 mmol), ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng trong 2 giờ và sau đó thêm natri sulfat decahydrat. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, lọc phản ứng, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm. (**P-0218**, 0,17 g, 93%) MS (ESI) [M+H+]+ = 415,9.

Ví dụ 26

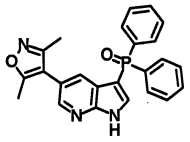


P-0087 10 P-0165

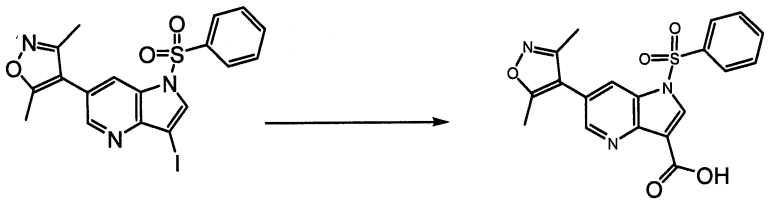
Bước 1 – Điều chế 4-[1-(benzensulfonyl)-3-[metyl(phenyl)phosphoryl]pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol 10: Thêm isopropylmagie clorua (0,2 ml) 2M từ từ vào 4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0087**, 0,16 g, 0,33 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở -40°C trong môi trường nitơ. Để phản ứng ấm lên đến 5°C trong 50 phút. Sau đó, làm lạnh phản ứng ở -40°C, tiếp theo thêm [clo(metyl)phosphoryl]benzen (0,1 g, 0,57 mmol). Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**10**, 0,040 g, 24,4%).

Bước 2 - 3,5-dimetyl-4-[3-[metyl(phenyl)phosphoryl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol P-0165: Thêm kali hydroxit (100 mg, 1,78 mmol) vào 4-[1-(benzensulfonyl)-3-[metyl(phenyl)phosphoryl]pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**10**, 0,03 g, 0,06 mmol) trong metanol (5 mL). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 1% đến 15% trong metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0165**, 8,0 mg, 37,3%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 351,8$.

Bảng 21. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 26, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0166	4-(3-diphenylphosphoryl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol		413,9

Ví dụ 27

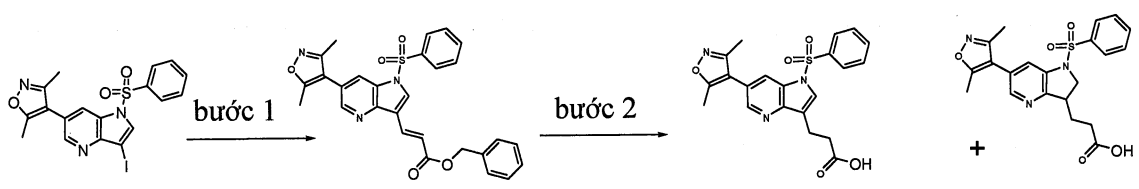


P-0076 P-0169

Điều chế axit 1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carboxylic P-0169

Thêm clo(isopropyl)magie 2M trong THF (0,28 ml) vào 4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0076**, 0,24 g, 0,5 mmol) trong THF (5 ml), trong môi trường nitơ ở -40°C. Để phản ứng ấm lên đến 5°C trong 50 phút. Làm lạnh phản ứng đến -40°C, tiếp theo thêm một miếng đá khô to. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, axit hóa bằng HCl 1N đến pH khoảng 7, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và rửa bằng etyl axetat và hexan để thu được sản phẩm (**P-0169**, 0,070 g, 35,2%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 397,8$.

Ví dụ 28



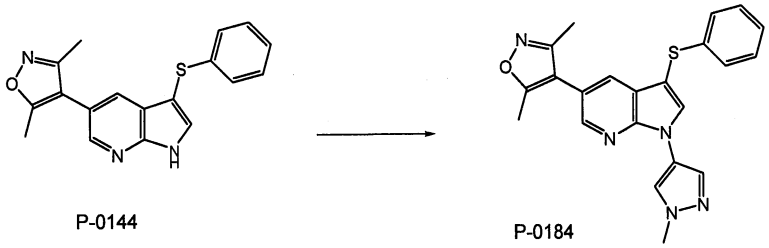
P-0076 11 P-0174 P-0175

Bước 1 – Điều chế benzyl (E)-3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-enoat 11: Thêm bạc cacbonat (0,14 g, 0,51 mmol), paladi (II) axetat (0,02 g, 0,09 mmol), và benzyl prop-2-enoat (0,3 g, 1,85 mmol) vào 4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0076**, 0,4 g, 0,83 mmol) trong toluen (15 ml), trong môi trường nitơ. Để phản ứng ấm lên đến 85°C qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, axit hóa bằng HCl 1N đến pH khoảng 7, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và rửa bằng etyl axetat và hexan để thu được sản phẩm (**11**, 0,30 g, 70,0%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 514,0.

Bước 2 – Điều chế axit 3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]propanoic **P-0174** và axit 3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2,3-dihydropyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]propanoic **P-0175**

Thêm 20% $Pd(OH)_2$ trên cacbon khoảng 100 mg vào benzyl (E)-3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-enoat (**11**, 0,15 g, 0,29 mmol) trong THF (25 mL). Khuấy phản ứng dưới hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Phản ứng được lọc, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được hỗn hợp chứa sản phẩms, chúng sau đó tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh sạch (**P-0174**, 12,5 mg, 10,1%), MS (ESI) [M+H+]+ = 425,9; và sản phẩm (**P-0175**, 2,5 mg, 2,0%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 428,3.

Ví dụ 29



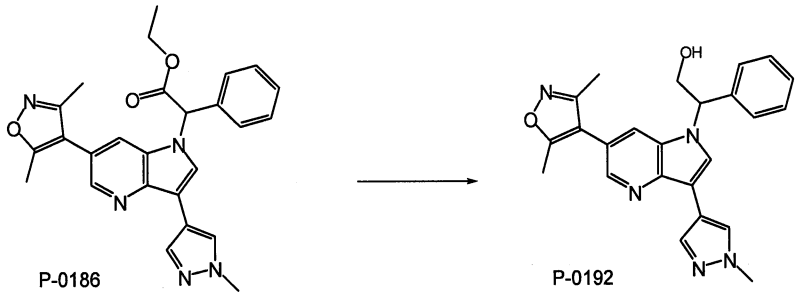
P-0144 P-0184

Điều chế 3,5-dimetyl-4-[1-(1-metylpyrazol-4-yl)-3-phenylsulfanyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol P-0184

Thêm 4-brom-1-metyl-pyrazol (0,33 g, 2,05 mmol), đồng (I) iot (0,1 g, 0,53 mmol), N,N'-dimetyletylendiamin (0,05 ml, 0,45 mmol), và kali phosphat tribasic (0,31 ml, 3,77 mmol) vào 3,5-dimetyl-4-(3-phenylsulfanyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-

yl)isoxazol (**P-0144**, 0,5 g, 1,56 mmol) trong toluen (10 ml). Khuấy phản ứng ở 120°C trong môi trường nitơ qua đêm. Rót phản ứng vào kali cacbonat chứa nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm, được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh sạch (**P-0184**, 20 mg, 3,2%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 401,9.

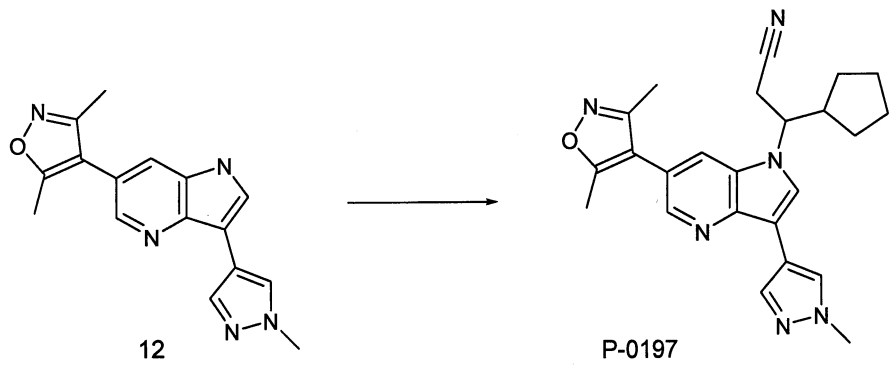
Ví dụ 30



Điều chế 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-etanol P-0192

Thêm dung dịch chứa lithi nhôm hydrua 1M trong THF (0,79 ml) vào etyl 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetat (**P-0186**, 0,36 g, 0,079 mmol) trong THF (50,0mL), ở - 30°C. Để phản ứng ấm lên đến 10°C trong 2 giờ. Thêm natri sulfat decahydrat vào phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, phản ứng được lọc, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0192**, 0,20 g, 61,2%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 414,3.

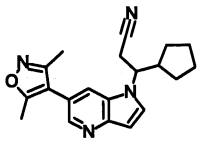
Ví dụ 31



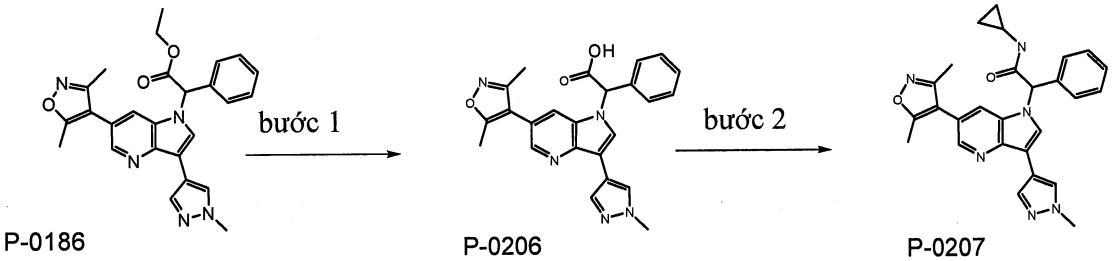
Điều chế 3-xyclopentyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril P-0197

Thêm (E)-3-xyclopentylprop-2-enenitril (0,1 g, 0,83 mmol) và kali cacbonat (0,1 g, 0,72 mmol) vào 3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol (**12**, 0,08 g, 0,27 mmol) trong dimetylsulfoxit ("DMSO") (2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 ngày. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 15% trong metanol trong metylen clorua thu được sản phẩm thô, được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (**P-0197**, 20,4 mg, 18,1%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 415,4$.

Bảng 22. Hợp chất sau được điều chế như được nêu ở Ví dụ 31, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0196	3-xyclopentyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril		334,9

Ví dụ 32

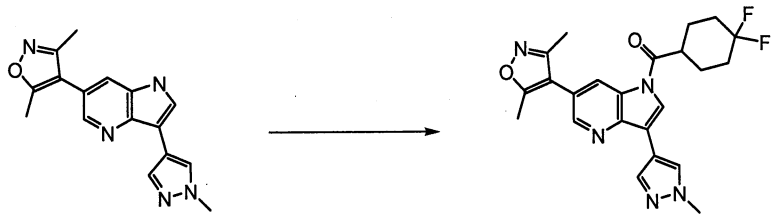


Bước 1 – Điều chế axit 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetic P-0206: Thêm kali cacbonat 1M trong nước (2 ml) vào etyl 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetat (**P-0186**, 0,2 g, 0,44 mmol) trong THF

(4,0 ml). Khuấy phản ứng ở 70°C qua đêm. Phản ứng được sau đó được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 140°C trong 25 phút. Rót phản ứng lên trên nước, điều chỉnh pH đến 4 bằng HCl 1M, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0206**, 120 mg, 63,9%). MS (ESI) $\{M+H^+]^+ = 427,9$.

Bước 2 – Điều chế N-xyclopropyl-2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetamit P-0207: Thêm PYBOP (Brom-tris-pyrolidino phosphonihexaflophosphat) (0,12 g, 0,23 mmol) vào axit 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetic (**P-0206**, 0,05 g, 0,4 mmol) trong dimetylaxetamit (5 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, tiếp theo thêm xyclopropanamin (0,03 g, 0,052 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,13 ml, 0,77 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0207**, 0,040 g, 73,3%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 467,0$.

Ví dụ 33



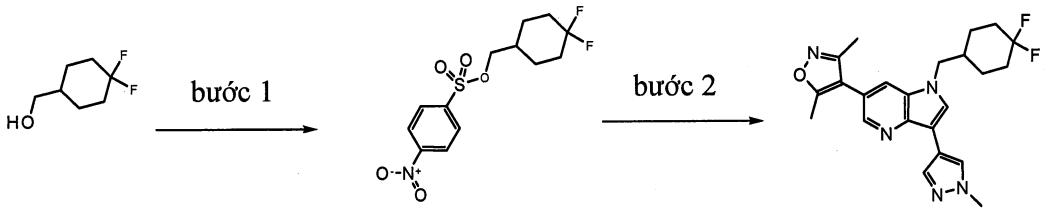
12 P-0208

Điều chế 4,4-difloxyclohexyl)-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metanon P-0208

Thêm natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,12 g, 3 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol (**12**, 0,4 g, 1,36 mmol) trong THF (15 ml). Sau 10 phút, thêm 4,4-difloxyclohexancacbonyl clorua (0,33 g, 1,81 mmol). Khuấy phản ứng qua đêm ở

nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 15% trong metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0208**, 560 mg, 93,5%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 440,3.

Ví dụ 34



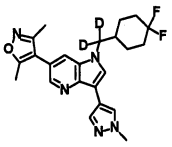
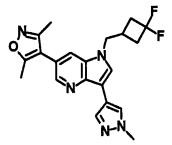
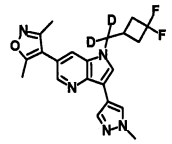
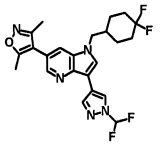
13 14 P-0209

Bước 1 – Điều chế (4,4-difloxyclohexyl)metyl 4-nitrobenzensulfonat 14:

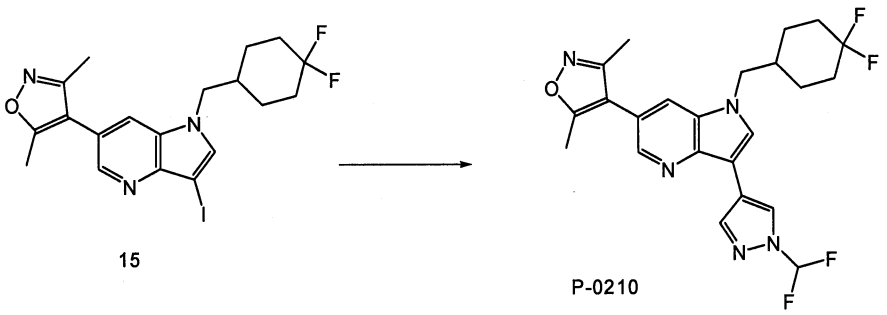
Thêm trietylamin (0,42 ml, 3 mmol), và 4-nitrobenzensulfonyl clorua (0,49 g, 2,2 mmol) vào (1-floxyclohexyl)metanol (**13**, 0,3 g, 2,27 mmol) trong metylen clorua (15 mL). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**14**, 0,45 g, 67,2%).

Bước 2 – Điều chế 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0209: Thêm natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,01 g, 0,25 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol (**14**, 0,04 g, 0,14 mmol) trong DMF (3 ml). Sau 10 phút, thêm (4,4-difloxyclohexyl)metyl 4-nitrobenzensulfonat (0,05 g, 0,16 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 15% trong metanol trong metylen clorua thu sản phẩm thô, được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh sạch (**P-0209**, 19,1 mg, 32,9%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 426,4.

Bảng 23. Các hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 34, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0211	4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		428,0
P-0213	4-[1-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		398,0
P-0214	4-[1-[điđoterio-(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		400,2
P-0210	4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		462,4

Ví dụ 35A

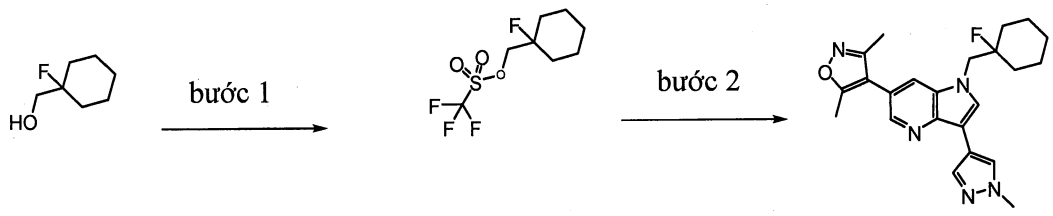


15 P-0210

Điều chế 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0210

Thêm 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (0,47 g, 1 mmol), kali cacbonat 1M trong nước (7,2 ml), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,08 g, 0,1 mmol) 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**15**, 0,47 g, 1 mmol) trong axetonitril (15 ml) vào 3 ống 10ml dùng trong lò vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng bằng lò vi sóng đến 120°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối. Tách lớp hữu cơ và sau đó làm khô trên $MgSO_4$. Sau khi lọc, loại bỏ phần dễ bay hơi dưới chân không. Tinh sạch vật liệu thô bằng sắc ký silica gel etyl axetat/hexan (0-50% gradient) để thu được sản phẩm (**P-0210**, 260 mg, 57%) MS (ESI) [M+H+]+= 462,1.

Ví dụ 35B



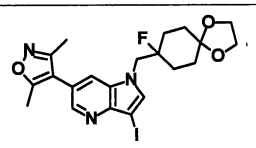
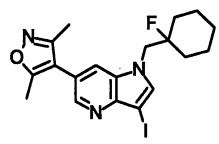
16 17 P-212

Bước 1 – Điều chế (1-floxyclohexyl)metyl triflometansulfonat 17: Thêm trietylamin (0,47 ml, 3,4 mmol) vào (1-floxyclohexyl)metanol (**16**, 0,34 g, 2,57 mmol) trong metylen clorua (15 mL). Làm lạnh phản ứng đến -30°C, tiếp theo thêm từ từ triflometylsulfonyl triflometansulfonat (0,8 g, 2,84 mmol). Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl

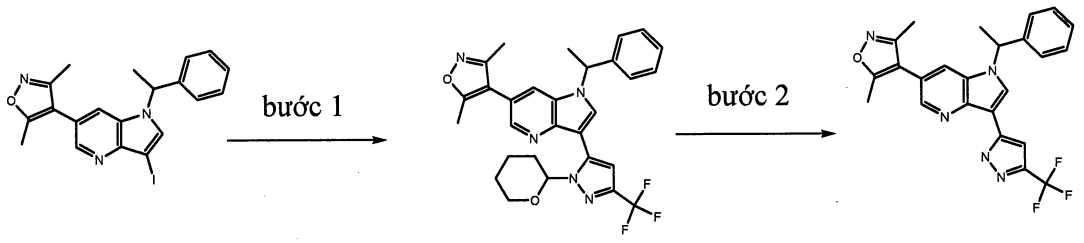
axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc để thu được sản phẩm (**17**, 0,66 g, 97,1%), được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2 – Điều chế 4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0212: Thêm xesi cacbonat (0,05 ml, 0,61 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol (0,1 g, 0,34 mmol) trong DMF (5 ml). Sau 10 phút, thêm (1-floxyclohexyl)metyl triflometansulfonat (**17**, 0,14 g, 0,53 mmol). Khuấy phản ứng ở 90°C qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0212**, 60 mg, 43,2%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 408,0$.

Bảng 24. Các hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 35, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0240	4-[1-[(8-flo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		511,8
P-0234	4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		454,0

Ví dụ 36

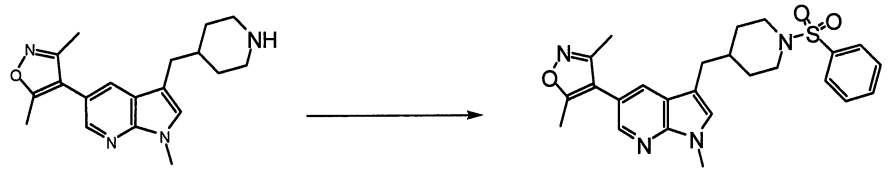


P-0224 18 P-0215

Bước 1 – Điều chế 3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-[2-tetrahydropyran-2-yl-5-(triflometyl)pyrazol-3-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol 18: Thêm axit [2-tetrahydropyran-2-yl-5-(triflometyl)pyrazol-3-yl]boronic (0,05 g, 0,2 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,02 g, 0,03 mmol), và kali cacbonat 1M trong nước (1,2 ml) vào 4-[3-iot-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0224**, 0,06 g, 0,13 mmol) trong axetonitril (3,0 ml). Quay vi sóng hỗn hợp phản ứng ở 160°C trong 30 phút. Rót phản ứng lên trên nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**18**, 60 mg, 85,6%).

Bước 2 – Điều chế 3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol P-0215: Thêm 3 mL HCl đặc vào 3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-[2-tetrahydropyran-2-yl-5-(triflometyl)pyrazol-3-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol (**18**, 0,05 g, 0,09 mmol) trong dioxan (6,0 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Rót phản ứng vào kali cacbonat chứa nước, pH xấp xỉ 9, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0215**, 4,8 mg, 17,6%). MS (ESI) $\{M+H^+]^+ = 452,2$,

Ví dụ 37

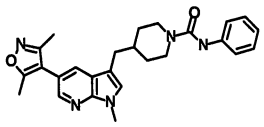
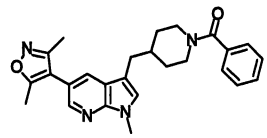
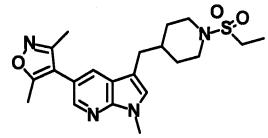


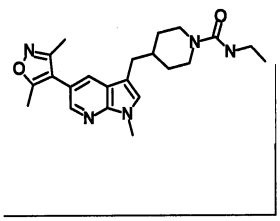
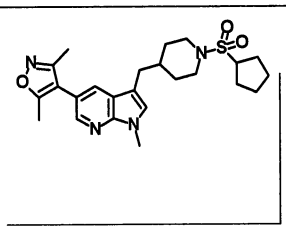
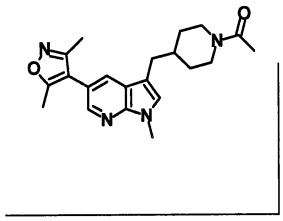
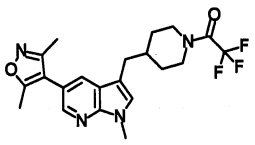
19 P-0113

Điều chế 4-[3-[[1-(benzensulfonyl)-4-piperidyl]metyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0113

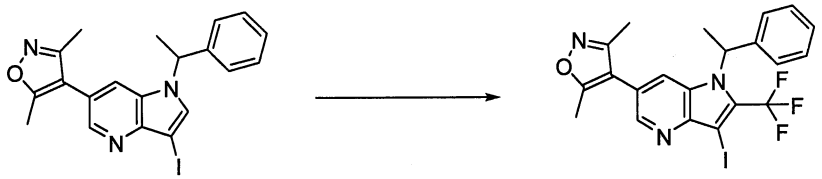
Thêm từ từ benzensulfonyl clorua (54,44 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dimetyl-4-[1-metyl-3-(4-piperidylmetyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol (**19**, 100 mg, 0,31 mmol) trong pyridin (2 ml). Để hỗn hợp phản ứng chạy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0113**, 11,4mg, 8,0%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 464,4$.

Bảng 25. Các hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 37, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0114	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-N-phenyl-piperidin-1-carboxamit		444,2
P-0115	[4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-1-piperidyl]-phenyl-metanon		429,2
P-0116	4-[3-[(1-etylsulfonyl-4-piperidyl)metyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		416,9

P-0117	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-N-etyl-piperidin-1-carboxamit		395,9
P-0119	4-[3-[(1-xyclopentylsulfonyl-4-piperidyl)metyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		456,9
P-0120	1-[4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-1-piperidyl]etanon		367,1
P-0106	1-[4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-1-piperidyl]-2,2,2-triflo-etanon		420,9

Ví dụ 38



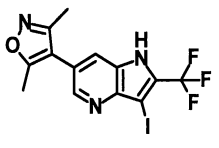
P-0224 P-0245

Điều chế 4-[3-iot-1-(1-phenyletyl)-2-(triflometyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-

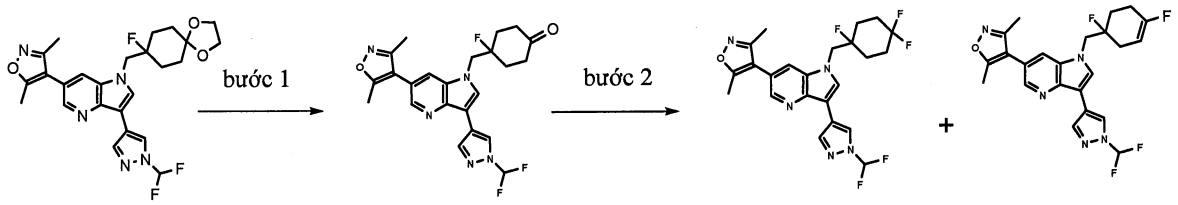
dimetyl-isoxazol P-0245

Thêm DMSO (1 ml) sau đó thêm nước (0,4 ml) vào 4-[3-iot-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0224**, 100 mg, 0,23 mmol) và kẽm triflometansulfinat (149,58 mg, 0,45 mmol). Phản ứng được làm lạnh trong bể đá và thêm nhỏ giọt (thêm 1 phút) tert-butyl hydroperoxit (0,095 ml, 0,75 mmol). Phản ứng được bỏ ra khỏi bể đá và để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó đặt trong bể dầu ở 50°C và để khuấy qua đêm. Sau khi qua đêm, thêm lần hai kẽm triflometansulfinat (140 mg, 0,42 mmol), sau đó thêm tert-butyl hydroperoxit (0,095 ml, 0,75 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được đặt trong bể dầu ở 50°C thêm 12 giờ. Phản ứng được chiết bằng natri bicacbonat bão hòa và etyl axetat. Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước thêm 3 lần bằng các phần 10 mL etyl axetat. Kết hợp lớp hữu cơ và loại bỏ phần bay hơi bằng cách làm bay hơi quay để thu sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (5-60% etyl axetat trong hexans). Phần chứa sản phẩm quan tâm sản phẩm đều không tinh sạch, do vậy chúng được kết hợp và sản phẩm mong muốn được tinh sạch bằng HPLC pha đảo. Kết quả thu được 6mg sản phẩm mong muốn **P-0245** dưới dạng chất rắn màu trắng đục sau khi làm đông khô. MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 512,1$

Bảng 26. Hợp chất sau được điều chế như được nêu trong Ví dụ 38, sử dụng vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất	Tên	Cấu trúc	MH(+)
P-0225	4-[3-iot-2-(triflometyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol		407,9

Ví dụ 39



P-0241 P-0242 P-0243 P-0244

Bước 1 – Điều chế 4-[[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metyl]-4-flo-xyclohexanon P-0242: Thêm 5mL HCl 4N vào 4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(8-flo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0241**, 0,38 g, 0,76 mmol) trong THF (15 ml). Khuấy phản ứng ở 40°C trong 5 giờ. Rót phản ứng vào kali cacbonat chứa nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2% đến 15% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm (**P-0242**, 300 mg, 86,5%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 458,2$.

Bước 2 – Điều chế 4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0243 và 4-[1-[(1,4-difloxyclohex-3-en-1-yl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol P-0244: Thêm N-etyl-N-(triflo-l{4}-sulfanyl)etanamin (0,3 g, 1,86 mmol) vào 4-[[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metyl]-4-flo-xyclohexanon (**P-0242**, 0,13 g, 0,28 mmol) trong diclometan (10 ml), làm lạnh xuống -78°C. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0243**, 10 mg, 7,3%), MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 480,0$; và sản phẩm (**P-0244**, 5,1 mg, 3,9%), $[M+H^+]^+ = 460,2$.

Các hợp chất liệt kê trong Bảng 27 dưới đây, ví dụ, hợp chất P-0001 đến P-0106 và P-0108 đến P-0245 được điều chế theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 đến 39, ^{1}H NMR và dữ liệu phổ khối là thống nhất với cấu trúc của hợp chất.

Bảng 27

	Hợp chất
P-0001	3,5-dimetyl-4-(2-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol
P-0002	4-(1H-indol-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0003	3,5-dimetyl-4-[3-(3-pyridylmetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol
P-0004	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanon
P-0005	3,5-dimetyl-4-[2-metyl-3-(3-pyridylmetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol
P-0006	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanon
P-0007	4-[2-(4-flophenyl)-3-(3-pyridylmetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0008	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanon
P-0009	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(3-pyridyl)metanol
P-0010	3,5-dimetyl-4-[3-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1H-indol-5-yl]isoxazol
P-0011	4-[3-[(5-flo-2-metoxy-3-pyridyl)-metoxy-metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0012	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[6-(2,2,2-trifloetoxy)-3-pyridyl]metanol
P-0013	4-[3-[metoxy-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0014	4-[3-[(2-clo-6-flo-phenyl)-metoxy-metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0015	3,5-dimetyl-4-[3-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol
P-0016	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[4-(triflometyl)phenyl]metanon
P-0017	3,5-dimetyl-4-(2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol
P-0018	3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)isoxazol

P-0019	(2-clophenyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol
P-0020	4-[3-[(2-clophenyl)-metoxy-metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0021	(2-clo-6-flo-phenyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol
P-0022	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(5-flo-2-metoxy-3-pyridyl)metanol
P-0023	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]metanol
P-0024	1-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-4,4-diflo-xyclohexanol
P-0025	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(5-flo-6-metoxy-3-pyridyl)metanol
P-0026	4-[3-[(2-clophenyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0027	4-[3-[(2-clo-6-flo-phenyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0028	4-[3-[(5-flo-2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0029	4-[3-(4,4-difloxyclohexen-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0030	(4,4-difloxyclohexyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol
P-0031	(4,4-difloxyclohexyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon
P-0032	4-[1-(4-metoxyphenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0033	4-[1-(4-isopropoxyphenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0034	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0035	4-(2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0036	4-(1-butylsulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0037	4-(1-xyclopentylsulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0038	4-[1-(benzensulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0039	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[3-(triflometoxy)phenyl]metanol
P-0040	[2-(diflometoxy)phenyl]-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol
P-0041	(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol
P-0042	(2-clophenyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol
P-0043	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[3-(triflometoxy)phenyl]metanol
P-0044	(4,4-difloxyclohexyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol
P-0045	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0046	3,5-dimetyl-4-[3-[[3-(triflometoxy)phenyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol
P-0047	4-[3-[[2-(diflometoxy)phenyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0048	4-[3-[(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0049	4-[3-[(2-clophenyl)metyl]-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0050	4-[2-etyl-3-[[3-(triflometoxy)phenyl]metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0051	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-2-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0052	4-[1-(4-flophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0053	4-[1-(4-clophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0054	4-[1-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0055	3,5-dimetyl-4-[1-(2-thienylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0056	4-[1-(3-flophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0057	4-[1-(3-clophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0058	4-[1-[1-(diflometyl)-3-metyl-pyrazol-4-yl]sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0059	3,5-dimetyl-4-[1-[(4-metyl-2-thienyl)sulfonyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0060	4-[1-(2-flophenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0061	4-[1-[3-(diflometoxy)phenyl]sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0062	3,5-dimetyl-4-[1-[(5-metyl-2-thienyl)sulfonyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0063	4-[3-[1-(4-flophenyl)-1-metyl-etyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0064	4-[3-[xyclopropyl-(4-flophenyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0065	4-[1-(2-metoxyphenyl)sulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0066	4-(1-xyclohexylsulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0067	3,5-dimetyl-4-[1-(1-piperidylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0068	3,5-dimetyl-4-(1-pyrolidin-1-ylsulfonylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)isoxazol
P-0069	4-[3-[xyclopropyl(metoxy)metyl]-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0070	4-[3-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0071	4-[1-xyclohexylsulfonyl-3-[xyclopropyl(metoxy)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0072	4-(3-iot-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0073	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0074	4-[3-(xyclopropylmetyl)-1-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0075	4-[1-xyclohexylsulfonyl-3-(xyclopropylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0076	4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0077	4-[1-(benzensulfonyl)-3-phenyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0078	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-1-etylsulfonyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0079	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1-(triđoteriometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0080	4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)-metoxy-metyl]-1-(triđoteriometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0081	1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-cacbonitril
P-0082	6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-3-cacbonitril
P-0083	3,5-dimetyl-4-[3-(3-pyridyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0084	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0085	4-[3-[dixyclopropyl-(4-flophenyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0086	4-(3-iot-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0087	4-[1-(benzensulfonyl)-3-iot-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0088	4-[3-iot-1-(triđoteriometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0089	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-metoxy-metyl]thian 1,1-dioxit
P-0090	[1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-tetrahydrothiopyran-4-yl-metanol
P-0091	[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-tetrahydrothiopyran-4-yl-metanon
P-0092	benzyl 4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(triđoteriometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]piperidin-1-cacboxylat
P-0093	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metylen]thian 1-oxit

P-0094	[1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-(1,1-dioxothian-4-yl)metanol
P-0095	4-[[1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-flo-metyl]thian 1,1-dioxit
P-0096	4-[[1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]thian 1,1-dioxit
P-0097	4-[[1-(benzensulfonyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metylen]thian 1,1-dioxit
P-0098	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]thian 1,1-dioxit
P-0099	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metylen]thian 1,1-dioxit
P-0100	3,5-dimetyl-4-[1-metyl-3-(norbornan-2-ylmetyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol
P-0101	(4,4-difloxyclohexyl)-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanol
P-0102	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0103	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0104	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0105	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0106	1-[4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-1-piperidyl]-2,2,2-triflo-etanon
P-0108	1-(4,4-difloxyclohexyl)-1-[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pentan-1-ol
P-0109	4-[3-[1-(4,4-difloxyclohexyl)pentyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0110	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0111	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-propylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0112	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0113	4-[3-[[1-(benzensulfonyl)-4-piperidyl]metyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0114	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-N-phenyl-piperidin-1-carboxamit
P-0115	[4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-1-piperidyl]-phenyl-metanon
P-0116	4-[3-[(1-etylsulfonyl-4-piperidyl)metyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0117	4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-N-etyl-piperidin-1-carboxamit
P-0118	4-[3-[1-(4,4-difloxyclohexyl)propyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0119	4-[3-[(1-xyclopentylsulfonyl-4-piperidyl)metyl]-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0120	1-[4-[[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metyl]-1-piperidyl]etanon
P-0121	4-[1-(2-flophenyl)sulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0122	4-[1-(3-flophenyl)sulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0123	4-[1-(4-flophenyl)sulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0124	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-etylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0125	4-[3-(1-etylpyrazol-4-yl)-1-(2-flophenyl)sulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0126	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(benzensulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0127	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(2-flophenyl)sulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0128	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-xyclopentylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0129	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0130	[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-triisopropyl-silane
P-0131	4-[1-(benzensulfonyl)-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0132	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-(2-flophenyl)sulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0133	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0134	4-[1-xyclobutylsulfonyl-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0135	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-propylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0136	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0137	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-propylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0138	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-sec-butylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0139	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-xyclopropylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0140	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(xyclopropylmetylsulfonyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0141	4-[3-(3-flophenyl)sulfanyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0142	4-[3-(3-flophenyl)sulfinyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0143	4-[3-(3-flophenyl)sulfonyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0144	3,5-dimetyl-4-(3-phenylsulfanyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol
P-0145	4-[3-(benzensulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0146	4-[1-(benzensulfonyl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0147	4-[1-(benzensulfonyl)-3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0148	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-tetrahydrofuran-3-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0149	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0150	3,5-dimetyl-4-[1-propylsulfonyl-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0151	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0152	4-[3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]-1-propylsulfonyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0153	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(1-tetrahydrofuran-3-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0154	3,5-dimetyl-4-[1-propylsulfonyl-3-(1-tetrahydrofuran-3-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0155	3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-yn-1-ol
P-0156	3-[1-xyclopentylsulfonyl-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-yn-1-ol
P-0157	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(3-floprop-1-ynyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0158	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(3-floprop-1-ynyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0159	3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0160	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-benzyl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0161	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0162	4-(1-benzylpyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0163	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0164	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0165	3,5-dimetyl-4-[3-[metyl(phenyl)phosphoryl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol
P-0166	4-(3-diphenylphosphoryl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0167	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0168	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-tetrahydropyran-2-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0169	axit 1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic
P-0170	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0171	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(thiazol-4-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0172	4-[1-[(2-flophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0173	4-[1-[(2,6-diflophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0174	axit 3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]propanoic
P-0175	Axit 3-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2,3-dihydropyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]propanoic
P-0176	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(2-flophenyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0177	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0178	3,5-dimetyl-4-[1-(oxetan-3-yl)-3-phenylsulfanyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol
P-0179	4-[3-(benzensulfonyl)-1-(oxetan-3-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0180	3,5-dimetyl-4-(3-phenylsulfanyl-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol
P-0181	4-[3-(benzensulfonyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0182	3,5-dimetyl-4-(3-phenylsulfanyl-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol
P-0183	4-[3-(benzensulfonyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0184	3,5-dimetyl-4-[1-(1-metylpyrazol-4-yl)-3-phenylsulfanyl-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]isoxazol
P-0185	4-[3-(benzensulfonyl)-1-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0186	etyl 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetat
P-0187	4-[1-(2-flo-1-phenyl-etyl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0188	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0189	4-[1-[(2,6-diclophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0190	4-[1-[(2-clo-5-flo-phenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0191	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(2-metylthiazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0192	2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-etanol
P-0193	4-[1-[(2-clophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0194	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[[2-(triflometoxy)phenyl]metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0195	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(3-pyridylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0196	3-xyclopentyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril
P-0197	3-xyclopentyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril
P-0198	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(2-pyridylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol

P-0199	3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0200	4-[3-(1-etylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0201	4-[3-(1-allylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0202	3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0203	4-[3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0204	3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-(1-tetrahydrofuran-3-ylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0205	4-[3-(1,3-dimetylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0206	Axit 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetic
P-0207	N-xyclopropyl-2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-axetamit
P-0208	(4,4-difloxyclohexyl)-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metanon
P-0209	4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0210	4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0211	4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0212	4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0213	4-[1-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

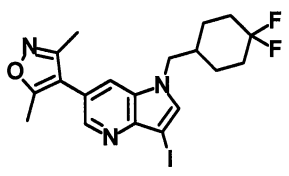
P-0214	4-[1-[điđoterio-(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0215	3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0216	4-[3-(1-xyclopropylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0217	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0218	1,1-điđoterio-2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-phenyl-etanol
P-0219	4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0220	4-[3-(1-xyclopropylpyrazol-4-yl)-1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0221	4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0222	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(1S)-1-phenyletyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0223	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(1R)-1-phenyletyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0224	4-[3-iot-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0225	4-[3-iot-2-(triflometyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0226	4-[1-[(2-flophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

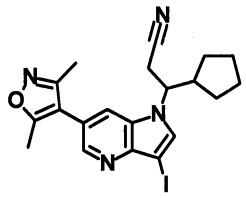
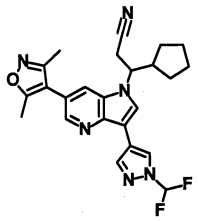
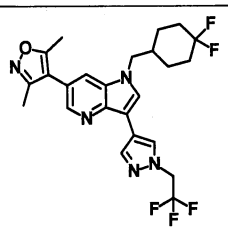
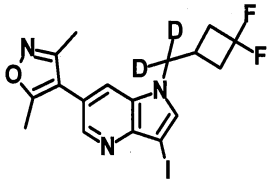
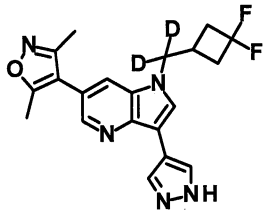
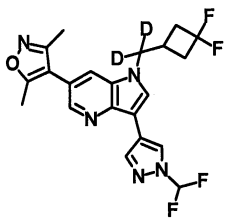
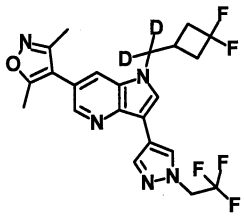
P-0227	4-[1-[(2-clophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0228	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]indol-6-yl]isoxazol
P-0229	4-[1-[(2,6-diflophenyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0230	4-[1-(benzensulfonyl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0231	4-[1-xyclopentylsulfonyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0232	3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)indol-6-yl]isoxazol
P-0233	4-[1-(2,2-điđoterio-2-flo-1-phenyl-etyl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0234	4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0235	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0236	4-[3-(1-xyclopropylpyrazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0237	4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0238	4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2-metoxyetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0239	4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0240	4-[1-[(8-flo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

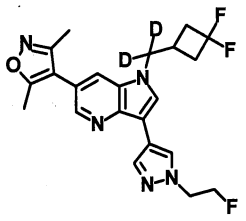
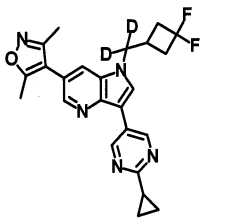
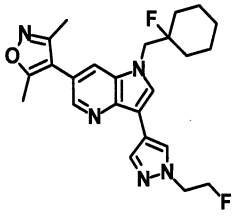
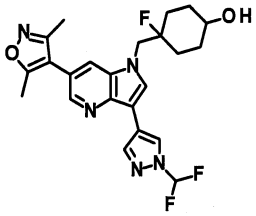
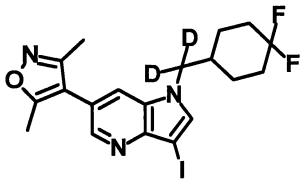
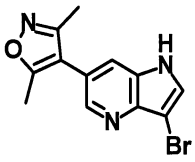
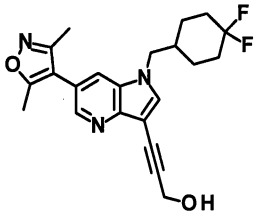
P-0241	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(8-flo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0242	4-[[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metyl]-4-flo-xyclohexanon
P-0243	4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0244	4-[1-[(1,4-difloxyclohex-3-en-1-yl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0245	4-[3-iot-1-(1-phenyletyl)-2-(triflometyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0246	3,5-dimetyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol

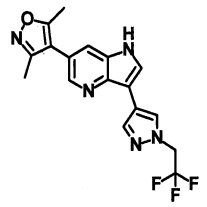
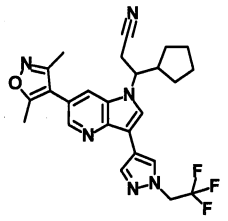
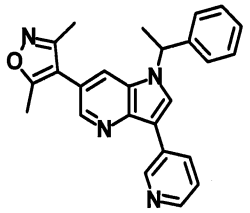
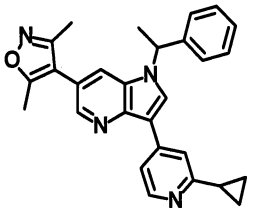
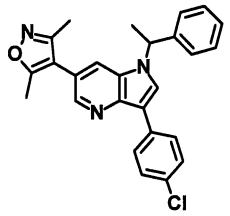
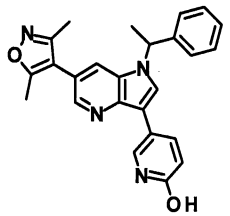
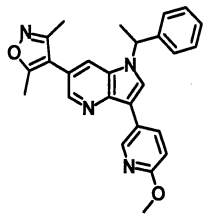
Các hợp chất liệt kê trong Bảng 28 dưới đây, ví dụ, hợp chất P-0250 đến P-0372 được điều chế theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 đến 39 hoặc Ví dụ 40 đến 56, ^{1}H NMR và dữ liệu phổ khối là thống nhất với cấu trúc của hợp chất.

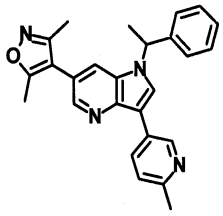
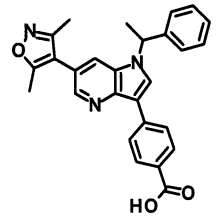
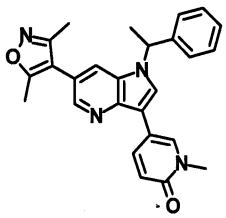
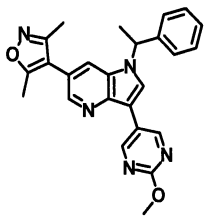
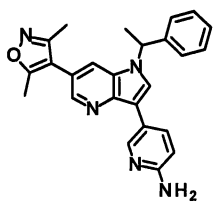
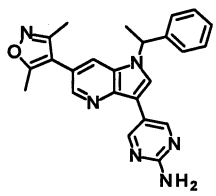
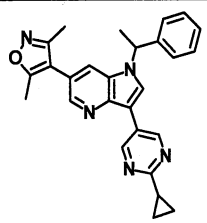
Bảng 28

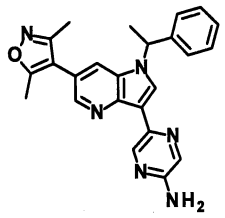
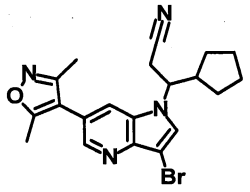
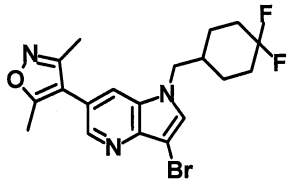
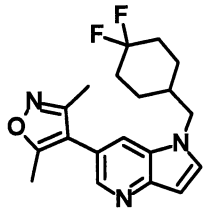
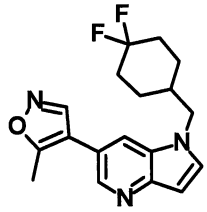
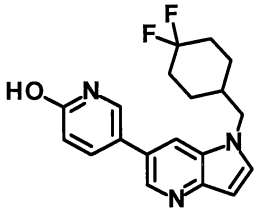
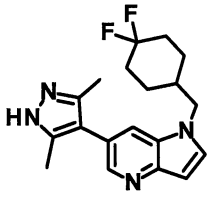
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên	MS(ESI) [M+H+]+ quan sát được
P-0250		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	472,1

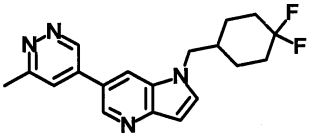
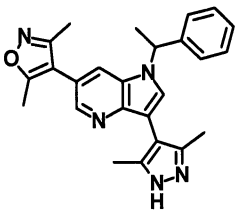
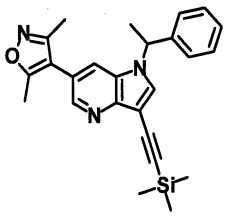
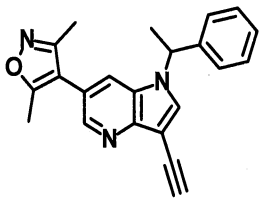
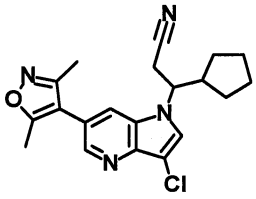
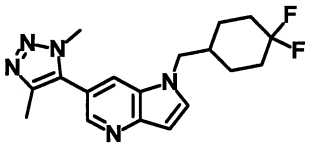
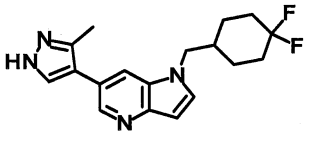
P-0251		3-xyclopentyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril	461,2
P-0252		3-xyclopentyl-3-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril	451,0
P-0253		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	494,3
P-0254		4-[1-[điđoterio-(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	446,0
P-0255		4-[1-[điđoterio-(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	386,0
P-0256		4-[1-[điđoterio-(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	436,4
P-0257		4-[1-[điđoterio-(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	468,4

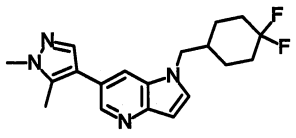
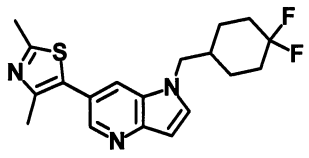
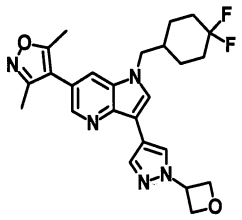
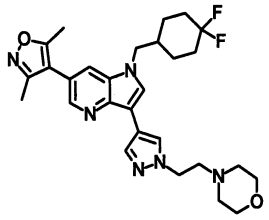
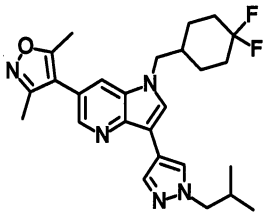
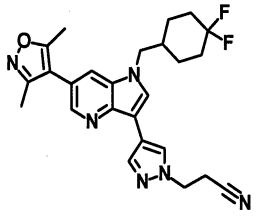
P-0258		4-[1-[điđoterio-(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-[1-(2-floetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	432,0
P-0259		4-[3-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1-[điđoterio-(3,3-difloxyclobutyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	438,4
P-0260		4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2-floetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	440,3
P-0261		4-[[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metyl]-4-flo-xyclohexanol	460,2
P-0262		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	474,0
P-0263		4-(3-brom-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol	291,9, 294,0
P-0264		3-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-yn-1-ol	399,9

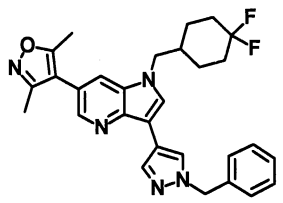
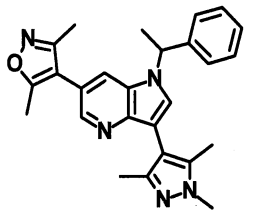
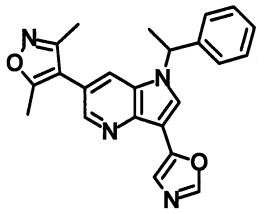
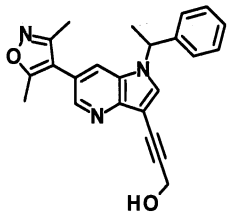
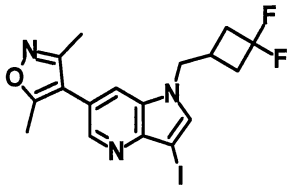
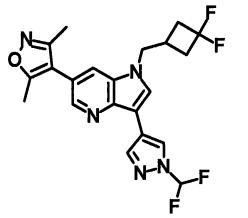
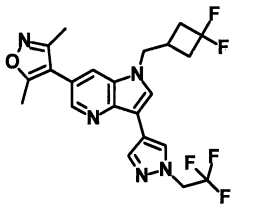
P-0265		3,5-dimetyl-4-[3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	362,0
P-0266		3-xyclopentyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril	483,0
P-0267		3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-(3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	395,2
P-0268		4-[3-(2-xyclopropyl-4-pyridyl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	435,4
P-0269		4-[3-(4-clophenyl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	428,2
P-0270		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-ol	411,1
P-0271		4-[3-(6-metoxy-3-pyridyl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	425,2

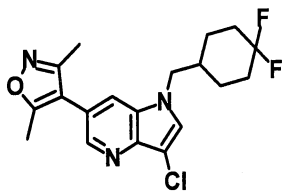
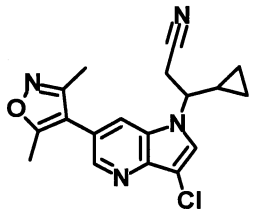
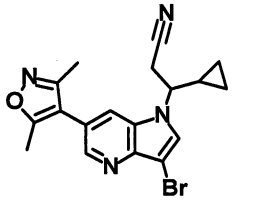
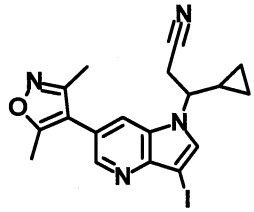
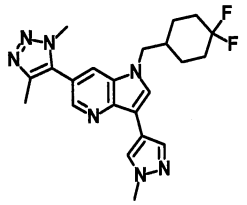
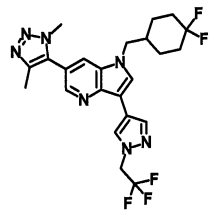
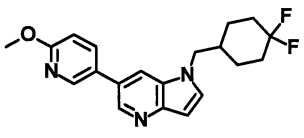
P-0272		3,5-dimetyl-4-[3-(6-metyl-3-pyridyl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	409,3
P-0273		Axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	438,1
P-0274		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-1-metyl-pyridin-2-on	425,2
P-0275		4-[3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	426,1
P-0276		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amin	410,2
P-0277		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin	411,1
P-0278		4-[3-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	436,3

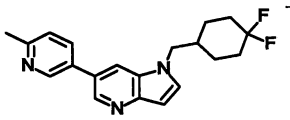
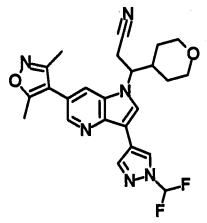
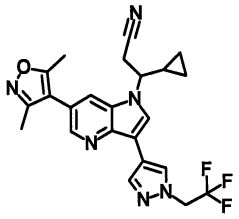
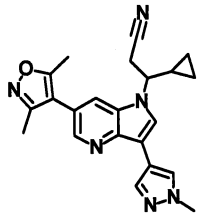
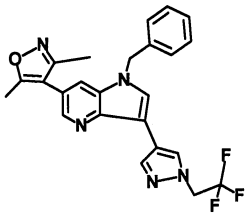
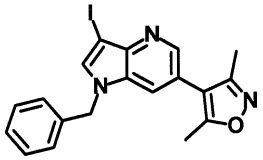
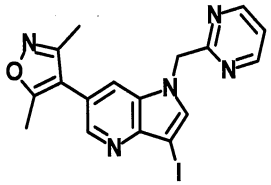
P-0279		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazin-2-amin	411,1
P-0280		3-[3-brom-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-3-xyclopentyl-propannitril	412,9
P-0281		4-[3-brom-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	423,9
P-0282		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	346,1
P-0283		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-5-metyl-isoxazol	331,9
P-0284		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]pyridin-2-ol	343,9
P-0285		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin	345,2

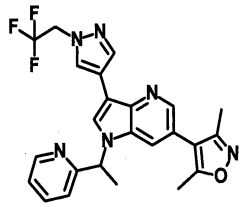
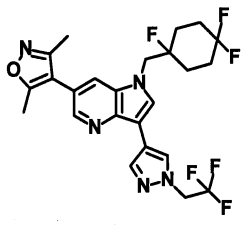
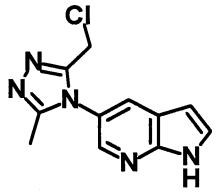
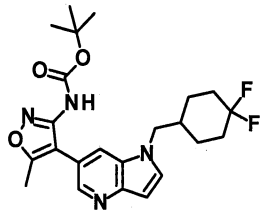
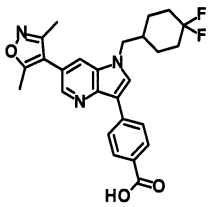
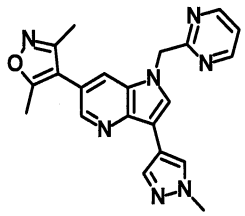
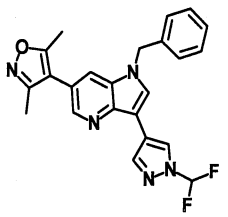
P-0286		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(6-metylpyridazin-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin	342,9
P-0287		4-[3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	412,3
P-0288		2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]etynyl-trimetyl-silan	414,1
P-0289		4-[3-etynyl-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	342,3
P-0290		3-[3-clo-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-3-xyclopentyl-propannitril	368,9
P-0291		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin	346,2
P-0292		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin	331,2

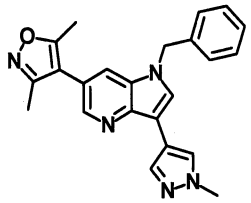
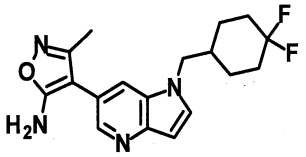
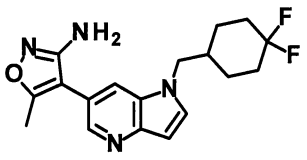
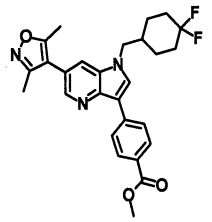
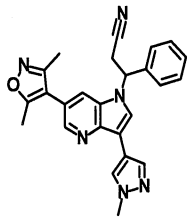
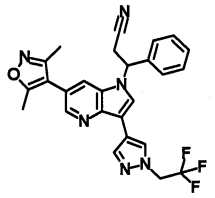
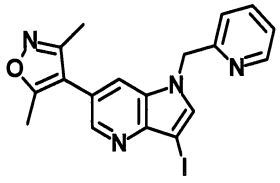
P-0293		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(1,5-dimetylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin	346,1
P-0294		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-2,4-dimetyl-thiazol	362,5
P-0295		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(oxetan-3-yl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	468,0
P-0296		4-[2-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazol-1-yl]etyl]morpholin	525,1
P-0297		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1-isobutylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	468,1
P-0298		3-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazol-1-yl]propannitril	465,0

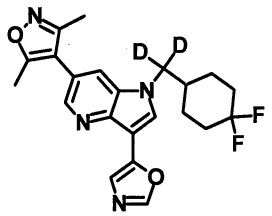
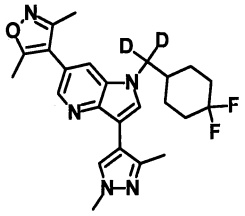
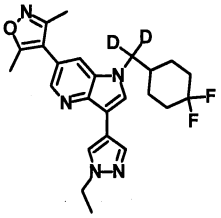
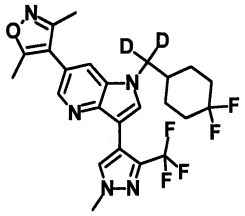
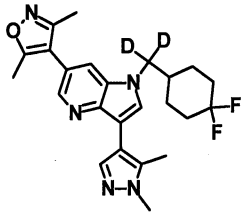
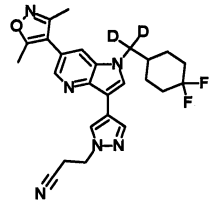
P-0299		4-[3-(1-benzylpyrazol-4-yl)-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	502,1
P-0300		3,5-dimetyl-4-[1-(1-phenyletyl)-3-(1,3,5-trimetylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	426,4
P-0301		3,5-dimetyl-4-[3-oxazol-5-yl-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	385,2
P-0302		3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(1-phenyletyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-yn-1-ol	372,3
P-0303		4-[1-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	444,0
P-0304		4-[1-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	434,2
P-0305		4-[1-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	466,2

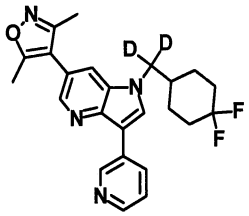
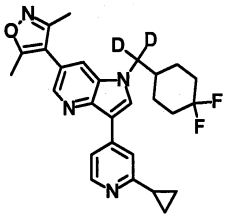
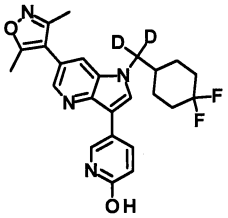
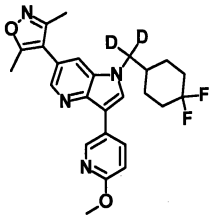
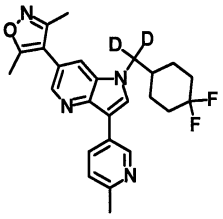
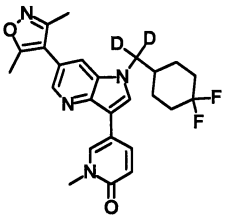
P-0306		4-[3-clo-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	379,9
P-0307		3-[3-clo-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-3-xyclopropyl-propannitril	340,8
P-0308		3-[3-brom-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-3-xyclopropyl-propannitril	384,8
P-0309		3-xyclopropyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril	432,8
P-0310		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin	425,9
P-0311		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin	494,0
P-0312		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(6-metoxy-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin	359,1

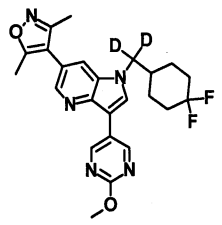
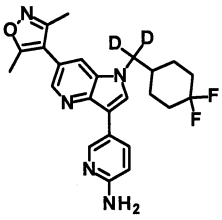
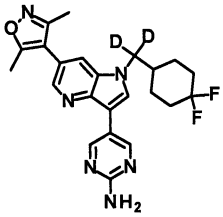
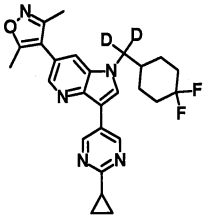
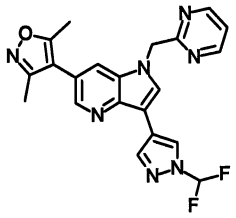
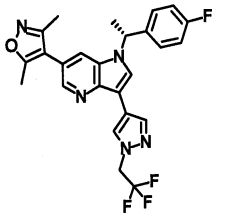
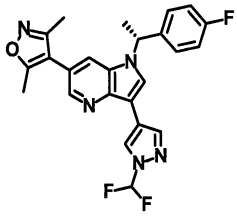
P-0313		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(6-metyl-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin	341,9
P-0314		3-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-3-tetrahydropyran-4-yl-propannitril	467,1
P-0315		3-xyclopropyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril	455,3
P-0316		3-xyclopropyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]propannitril	386,9
P-0317		4-[1-benzyl-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	452,2
P-0318		4-(1-benzyl-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol	430,0
P-0319		4-[3-iot-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	432,0

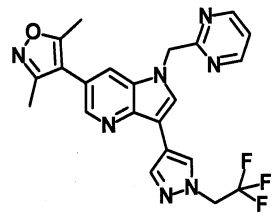
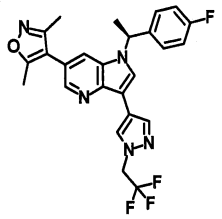
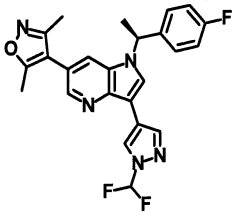
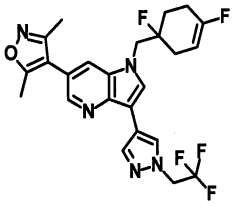
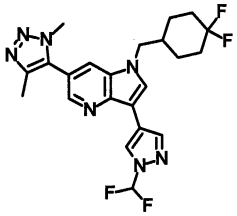
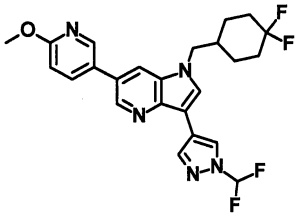
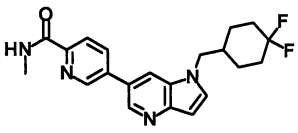
P-0320		3,5-dimetyl-4-[1-[1-(2-pyridyl)etyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	467,2
P-0321		3,5-dimetyl-4-[1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	512,0
P-0322		5-[3-(clometyl)-5-metyl-1,2,4-triazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	247,8
P-0323		tert-butyl N-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-5-metyl-isoxazol-3-yl]cacbamat	447,2
P-0324		Axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	466,0
P-0325		3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	386,2
P-0326		4-[1-benzyl-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	419,9

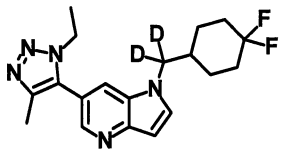
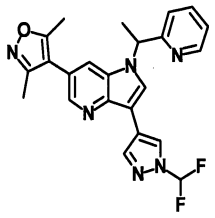
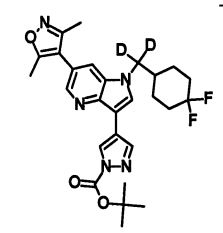
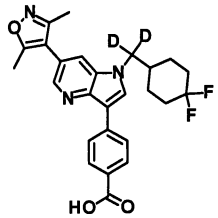
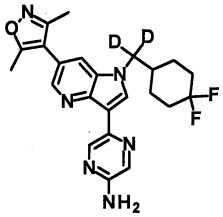
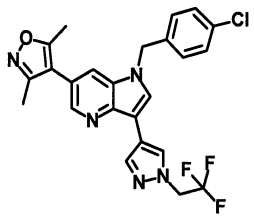
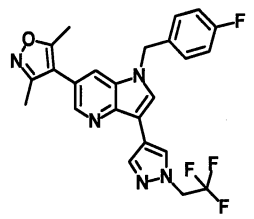
P-0327		4-[1-benzyl-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	383,9
P-0328		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3-metyl-isoxazol-5-amin	347,1
P-0329		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-5-metyl-isoxazol-3-amin	347,1
P-0330		metyl 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	480,1
P-0331		3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-3-phenyl-propannitril	423,0
P-0332		3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-3-phenyl-propannitril	491,0
P-0333		4-[3-iot-1-(2-pyridylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	430,8

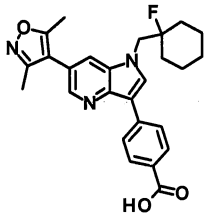
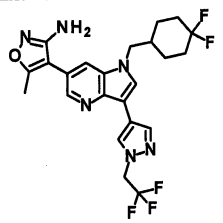
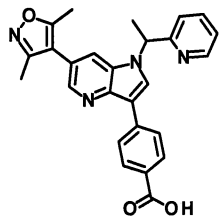
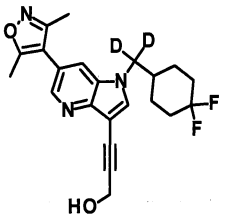
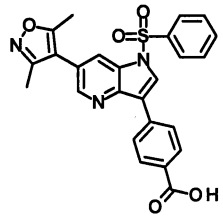
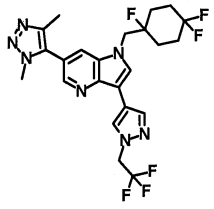
P-0334		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-oxazol-5-yl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	415,3
P-0335		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1,3-dimetylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	442,3
P-0336		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1-etylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	442,3
P-0337		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-metyl-3-(triflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	496,6
P-0338		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1,5-dimetylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	442,3
P-0339		3-[4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazol-1-yl]propannitril	467,2

P-0340		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	425,2
P-0341		4-[3-(2-xyclopropyl-4-pyridyl)-1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	465,4
P-0342		5-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-ol	441,4
P-0343		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(6-metoxy-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	455,2
P-0344		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(6-metyl-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	439,3
P-0345		5-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-1-metyl-pyridin-2-on	455,2

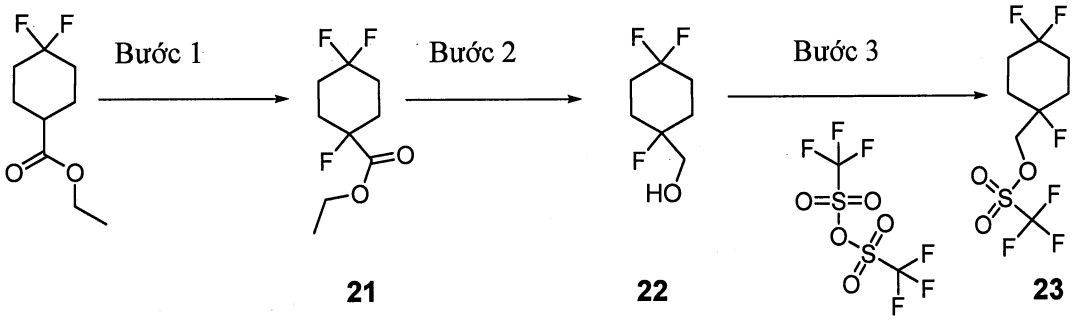
P-0346		4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	456,4
P-0347		5-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amin	440,2
P-0348		5-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin	441,4
P-0349		4-[3-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	466,3
P-0350		4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	422,1
P-0351		4-[1-[(1R)-1-(4-flophenyl)etyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	484,0
P-0352		4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(1R)-1-(4-flophenyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	452,2

P-0353		3,5-dimetyl-4-[1-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	454,2
P-0354		4-[1-[(1S)-1-(4-flophenyl)etyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	484,2
P-0355		4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(1S)-1-(4-flophenyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	452,2
P-0356		4-[1-[(1,4-difloxyclohex-3-en-1-yl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	492,0
P-0357		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin	462,4
P-0358		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-6-(6-metoxy-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin	474,5
P-0359		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit	385,2

P-0360		1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3-etyl-5-metyl-triazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin	362,4
P-0361		4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	435,0
P-0362		tert-butyl 4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazol-1-cacboxylat	414,4 (M-BOC)
P-0363		Axit 4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	468,4
P-0364		5-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazin-2-amin	441,4
P-0365		4-[1-[(4-clophenyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	485,9
P-0366		4-[1-[(4-flophenyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	470,0

P-0367		Axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	448,3
P-0368		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-5-metyl-isoxazol-3-amin	495,1
P-0369		Axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	439,3
P-0370		3-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-yn-1-ol	402,4
P-0371		Axit 4-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	474,3
P-0372		6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin	512,0

Ví dụ 40:



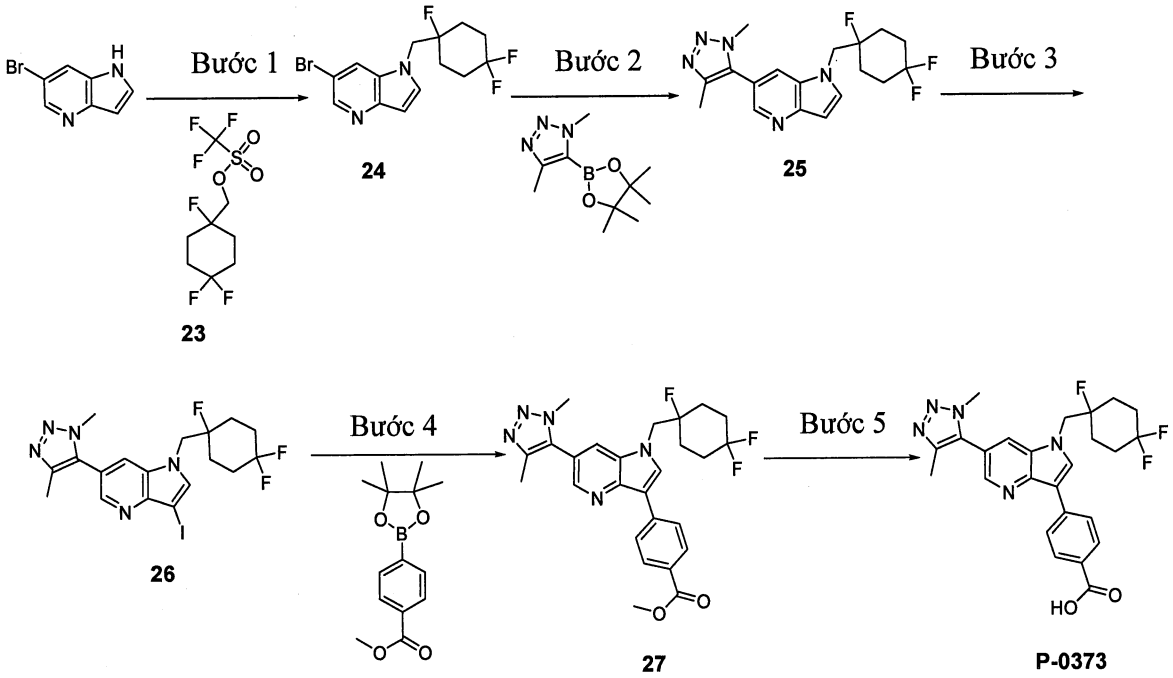
Bước 1 – Tổng hợp etyl 1,4,4-trifloxyclohexancarboxylat (21): thêm từ từ dung dịch chứa lithi diisopropylamit 2M trong tetrahydrofuran (19,5 ml, 1,5 eq) vào dung dịch chứa etyl 4,4-difloxyclohexancarboxylat (5,00 g, 26 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) được làm lạnh xuống -78^{0}C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy ở -78^{0}C trong một giờ, dung dịch chứa N-flobenzensulfonimit (9,84 g, 31,2 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được thêm từ từ vào phản ứng. Cho phép hỗn hợp được khuấy và đạt nhiệt độ trong phòng và sau đó tiếp tục trong 15 giờ. Làm dừng hỗn hợp từ từ bằng amoni clorua bão hòa sau đó chiết bằng etyl axetat rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh sạch vật liệu thô bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 0-5% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm là dầu sáng (**21**, 3,89 g, 64,1%).

Bước 2 – Điều chế (1,4,4-trifloxyclohexyl)metanol (22): thêm từ từ dung dịch chứa lithi nhôm hydrua 1M (18,32 ml, 1,1 eq) trong tetrahydrofuran vào hỗn hợp lạnh đá chứa etyl 1,4,4-trifloxyclohexancarboxylat (**21**, 3,89 g, 16,66 mmol) trong tetrahydrofuran (80 ml). Khuấy hỗn hợp ở 0^{0}C trong 2 giờ sau đó làm dừng lần lượt bằng 0,600 mL nước, 1,33 mL natri hydroxit chứa nước 10%, và 0,900 mL nước. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan. Mẫu được tán thành bột bằng hexan để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (**22**, 1,67 g, 59,6%).

Bước 3 – Điều chế (1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl triflometansulfonat (3): thêm từ từ dung dịch chứa triflometan sulfonic anhydrua (1,62 ml, 9,9 mmol, 1,1 eq) trong 10 mL diclometan vào hỗn hợp lạnh đá chứa (1,4,4-trifloxyclohexyl)metanol **(22,** 1,51 g, 9 mmol) và trietylamin (1,5 mL, 10,8 mmol, 1,2 eq) trong diclometan (45 ml). Khuấy hỗn hợp ở 0^{0}C trong ba giờ sau đó làm ngừng bằng nước. Hỗn hợp được chiết

bằng etyl axetat mà được rửa bằng nước, natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm là chất rắn màu xanh xám được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. (**23**, 2,55 g, 94,4%).

Ví dụ 41:



Bước 1 – Tổng hợp 6-brom-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl] pyrolo[3,2-b]pyridin 24: Thêm xesi cacbonat (1,79 g, 5,5 mmol, 1,1 eq), sau đó thêm (1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl triflometansulfonat (1,50 g, 5 mmol, 1 eq) vào hỗn hợp chứa 6-brom-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin (0,985 g, 5 mmol, 1 eq) trong N,N-dimetylformamit (25ml). Khuấy hỗn hợp ở 70^0C trong năm giờ. Hỗn hợp được làm ngừng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Mẫu được tinh sạch bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 40% etyl axetat trong hexan, sau đó được tán bột bằng hexan để thu được 1,63 g (93,9%) sản phẩm là chất rắn (**24**, 1,63 g, 93,9%), MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 347,0, 349,0.

Bước 2 – Điều chế 6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl] pyrolo[3,2-b]pyridin (25): Hỗn hợp chứa 6-brom-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin **(24,** 833 mg, 2,4 mmol, 1 eq), 1,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) triazol (803 mg, 3,6 mmol, 1,5 eq), [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocen]diclopaladi(II) (351 mg, 0,48 mmol, 0,2 eq)

trong axetonitril (24 ml) được làm sạch bằng khí nitơ sau đó thêm 2,88 mL kali cacbonat chứa nước 2,5M (3eq). Chiếu bức xạ hỗn hợp thu được trong bình vi sóng ở 140^0C trong một giờ. Làm lạnh và lọc hỗn hợp thu được qua tấm xelit. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 80-100% etylaxetat trong diclometan. Mẫu đã tinh sạch được tán bột bằng 5% diclometan/hexan để thu được sản phẩm (**25**, 436 mg, 50%), MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 364,2$.

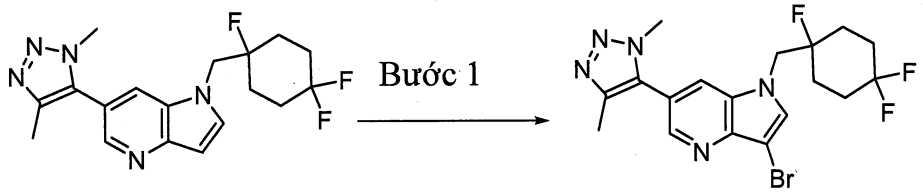
Bước 3 – Điều chế 6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-3-iot-1-[(1,4,4-triflo xyclohexyl) metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin 26: Thêm N-iotsuxinimit (0,13 ml, 1,32 mmol, 1,1 eq) vào hỗn hợp lạnh đá 6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl) metyl] pyrolo[3,2-b]pyridin **(25,** 436 mg, 1,2 mmol, 1 eq) trong axetonitril (12 ml). Hỗn hợp được khuấy để đạt nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ sau đó làm lạnh và làm ngừng bằng kali cacbonat chứa nước 1N. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Mẫu được tinh sạch bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 30-50% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**26**, 166,2 mg, 28,3%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 490,1$.

Bước 4 – Điều chế metyl 4-[6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo [3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (27): Hỗn hợp chứa 6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-3-iot-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl] pyrolo[3,2-b]pyridin (**26**, 166 mg, 0,34 mmol, 1 eq), metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzoat (133,68 mg, 0,51 mmol, 1,5 eq) và [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocen]diclopalađi(II) (24 mg, 0,034 mmol, 0,1 eq) trong axetonitril (5 ml) được làm sạch bằng khí nitơ, sau đó thêm 0,48 mL kali cacbonat chứa nước 2,5M (3eq). Chiếu bức xạ hỗn hợp thu được trong bình vi sóng ở 100^0C trong 30 phút. Làm lạnh và lọc hỗn hợp thu được qua tấm xelit, cô đặc và tinh sạch bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 30-40% etyl axetat trong diclometan để thu được sản phẩm (**27**, 88 mg, 52%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 498,5$.

Bước 5 – Điều chế axit 4-[6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl) metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic (P-0373): Thêm lithi hydroxit 4,18M (0,2 ml, 4 eq) vào hỗn hợp chứa metyl 4-[6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl) metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (**27,** 88 mg, 0,18 mmol, 1 eq) trong tetrahydrofuran (4 ml). Khuấy hỗn hợp ở 50^0C trong 15 giờ, sau đó

bằng cách làm lạnh và axit hóa bằng axit clohydric 1N. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat mà được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký pha đảo (C18) để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng nhạt (**P-0373**, 55 mg, 63,3%) MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 484,0.

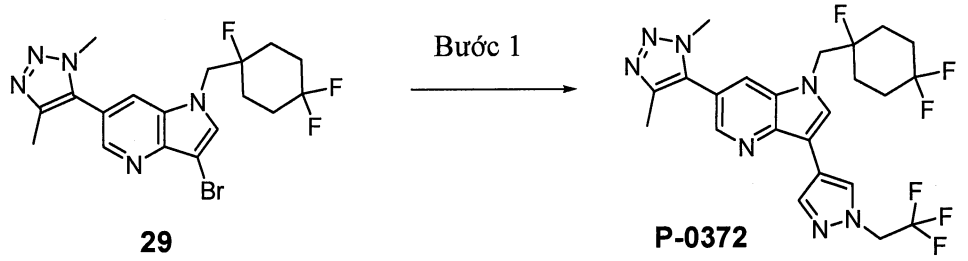
Ví dụ 42:



25 **29**

Bước 1 – Tổng hợp 3-brom-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin (29): Thêm dung dịch chứa N-bromsuxinimit (114 mg, 0,64 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1mL) vào hỗn hợp lạnh đá 6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl) metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin (**25**, 211 mg, 0,58 mmol) trong N,N-dimetylformamit (6 ml). Khuấy hỗn hợp ở 0^0C trong 3 giờ sau đó làm ngừng bằng kali cacbonat 1N. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tán bột bằng 5% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm rắn (**29**, 179 mg, 69,6%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 442,2.

Ví dụ 43: Điều chế 6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin (P-0372)

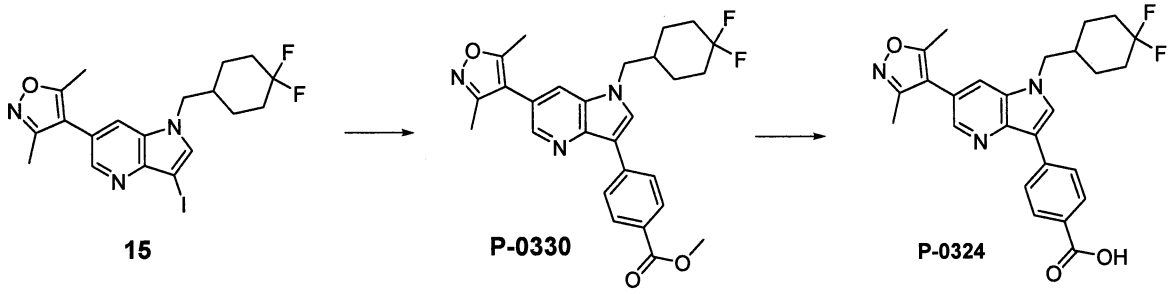


29 **P-0372**

Bước 1 – Tổng hợp 6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin (**P-0372):** Hỗn hợp chứa 3-brom-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin (**29**, 63 mg, 0,142 mmol), 4-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol (90 mg, 0,33 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocen]diclopalađi(II) (16 mg, 0,021 mmol) trong axetonitril (2 ml) được làm sạch bằng khí nitơ, sau đó thêm 0,43 mL kali cacbonat 1M chứa nước đã khử khí. Chiếu bức xạ hỗn hợp thu được trong bình vi sóng ở 140^{0}C trong 25 phút. Làm lạnh và lọc hỗn hợp thu được qua tấm xelit, cô đặc và tinh sạch bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 50-90% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0372**, 33 mg, 45%) MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 512,3.

Ví dụ 44:



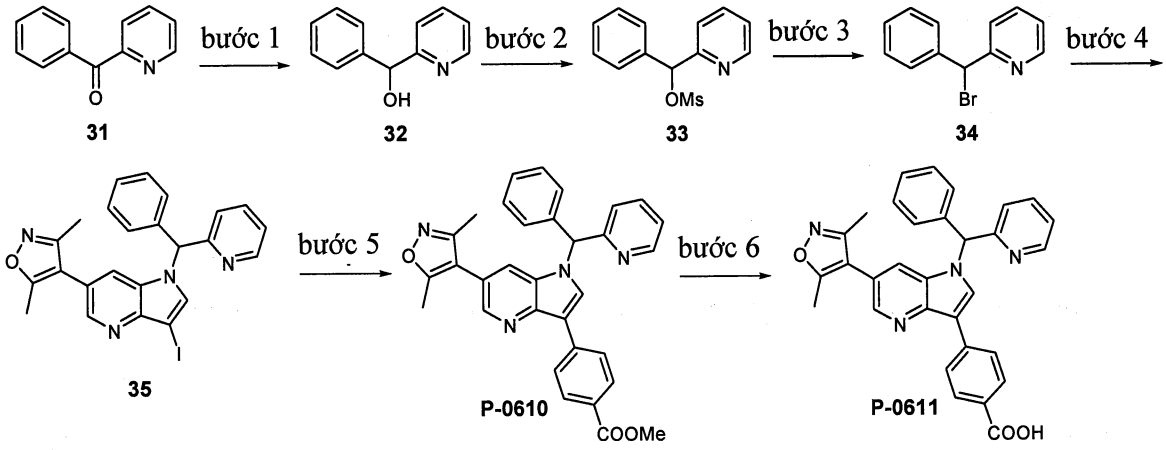
Bước 1– Tổng hợp metyl 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (P-0330):

Cho 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**15**, 0,15 g, 0,32 mmol), axetonitril (4 ml), metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,13 g, 0,5 mmol), kali cacbonat trong nước 1M (2 ml), và [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocen]diclopalađi(II) (0,02 g, 0,03 mmol) vào ống 10 mL dùng trong lò vi sóng. Chiếu bức xạ hỗn hợp thu được trong bình vi sóng ở 140°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước HCl 1N và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh sạch vật liệu thô bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm là chất rắn màu nâu vàng nhạt (**P-0330**, 65 mg, 43%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 480,1.

Bước 2– Tổng hợp axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic (P-0324): Cho dung dịch chứa metyl 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (**P-0330**, 50 mg, 0,1 mmol) trong THF (8 ml), sau đó là natri

hydroxit chứa nước 1M (3 ml) vào lọ có nắp vặn. Hỗn hợp được gia nhiệt và khuấy ở 75°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng nước HCl 1N và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Loại bỏ phần dễ bay hơi dưới chân không. Tinh sạch vật liệu thô bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 0 – 15% metanol trong diclometan để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng nhờ (**P-0324**, 32 mg, 66%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 466,4.

Ví dụ 45A:



Bước 1– Điều chế phenyl(2-pyridyl)metanol (32): Thêm natri borohydrua (1,16 g, 30,62 mmol) giữ nhiệt độ dưới 0°C vào phenyl(2-pyridyl)metanon (**31**, 5,1 g, 27,84 mmol) trong metanol (100 ml). Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc, sau đó thêm HCl 1N để hòa tan sản phẩm thô. Sản phẩm thô được rót vào kali cacbonat chứa nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc thu được sản phẩm (**32** 4,9 g, 95,0%).

Bước 2 – Điều chế [phenyl(2-pyridyl)metyl] metansulfonat 33: Thêm trietylamin (1,13 ml, 8,1 mmol) và metansulfonyl clorua (0,4 ml, 5,94 mmol) ở 0°C vào phenyl(2-pyridyl)metanol (**32**, 1 g, 5,4 mmol) trong metylen clorua (20 ml). Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc để thu được sản phẩm (**33**, 1,3 g, 91,5%) được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 3 – Điều chế 2-[brom(phenyl)metyl]pyridin 34: Thêm bromlithi (1,4g, 16,12 mmol) vào [phenyl(2-pyridyl)metyl] metansulfonat (**33**, 1,3 g, 4,94 mmol) trong DMF (25 ml). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc để thu được sản phẩm (**34**, 1,2 g, 98%) được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

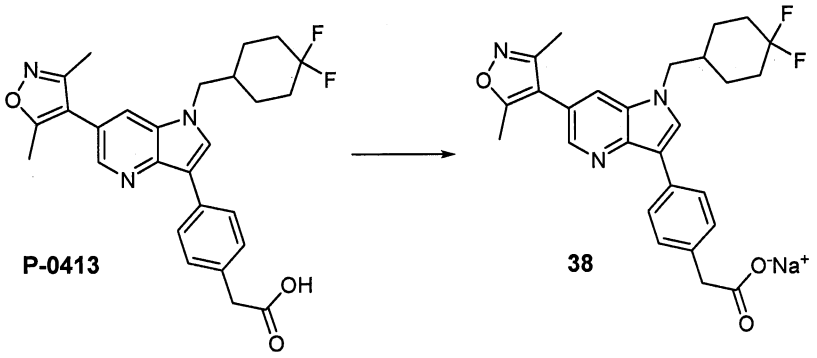
Bước 4 – Điều chế 4-[3-iot-1-[phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (35): Thêm xesi cacbonat (1,2 g, 3,68 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 4-(3-iot-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0072**, 0,54 g, 1,59 mmol) trong THF (20 ml). Sau 10 phút, thêm 2-[brom(phenyl)metyl]pyridin (**34**, 0,7 g, 2,82 mmol). Khuấy phản ứng ở 65°C trong 5 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, cô đặc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**35**, 0,5 g, 62%).

Bước 5 – Điều chế metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (P-0610): Thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi(II) (0,05 g, 0,07 mmol), metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,38 g, 1,45 mmol), và kali cacbonat trong nước 1M (10 ml) vào 4-[3-iot-1-[phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**35**, 0,45 g, 0,89 mmol) trong THF (25 ml). Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 50 phút. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 20 - 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0610**, 0,32 g, 70%).

Bước 6 – Điều chế axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic (P-0611): Thêm lithi hydroxit 2M (5 ml) vào metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (**P-0610,** 0,32 g, 0,62 mmol) trong THF (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được được khuấy ở 50°C qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, axit hóa đến pH khoảng 6 bằng HCl 1N (10 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước

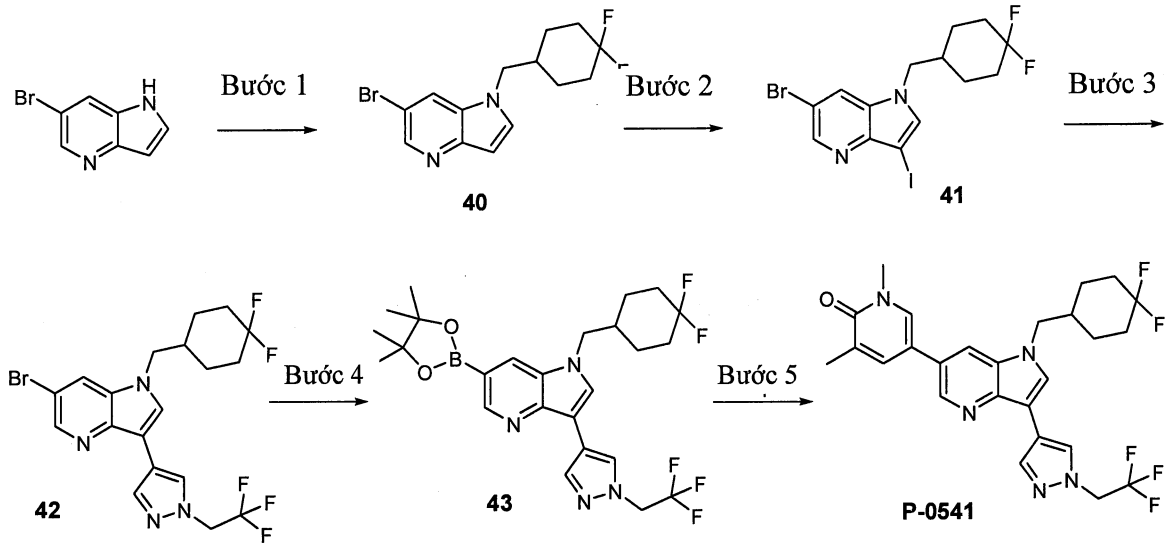
muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, cô đặc, và rửa bằng etyl axetat và hexan để thu được sản phẩm (**P-0611**, 280 mg, 90%). MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 501,0$.

Ví dụ 45B: Điều chế [2-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetyl]oxynatri (38)



Bước 1 – Tổng hợp [2-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetyl]oxynatri (38) Thêm natri hydroxit chứa nước 1,8M (0,29 ml) vào dung dịch chứa axit 2-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic (**P-0413**, 0,25 g, 0,52 mmol) trong axeton (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến rắn và làm khô qua đêm trong lò chân không để thu được sản phẩm (**38**, 261 mg, 100%). LCMS (ESI) [M+H+]+ = 480,5.

Ví dụ 46: Điều chế 5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-1,3-dimetyl-pyridin-2-on (P-0541)



Bước 1 – Tổng hợp 6-brom-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin 40: Thêm 6-brom-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin (1,78 g, 9,03 mmol) trong dimetylformamit (20 ml) vào bình tam giác đáy tròn. Sau đó, thêm natri hydrua (60%, 0,51 g, 12,65 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, (4,4-difloxyclohexyl)metyl 4-nitrobenzensulfonat (**14**, 3,61 g, 10,71 mmol) được thêm vào và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được được phân chia giữa etyl axetat, rửa bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat. Sau khi loại bỏ tác nhân sấy khô và dung môi, tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (0-50% etyl axetat/hexan). Kết hợp các phần quan tâm và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng/vàng (**40**, 2,38 g, 80%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 328,7/330,7.

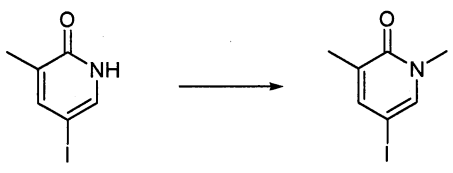
Bước 2 – Tổng hợp 6-brom-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin 41: Thêm N-iotsuxinimit (0,75 g, 3,34 mmol) là dung dịch dimetylformamit vào 6-brom-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin (**40**, 1 g, 3,04 mmol) trong dimetylformamit (20 ml) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được được phân chia giữa etyl axetat và nước, rửa bằng nước muối, và làm khô dưới natri sulfat. Sau khi loại bỏ tác nhân sấy khô và dung môi, tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký nhanh. Các phần quan tâm được cô đặc và sản phẩm được tán bột bằng etyl axetat để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng/vàng nâu (**41**, 1,35 g, 97,7%). MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 453,2/455,2.

Bước 3 – Tổng hợp 6-brom-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin 42: Thêm kali cacbonat chứa nước 1M (4,5 ml) vào 6-brom-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin (**41**, 1 g, 2,2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol (0,64 g, 2,31 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,22 g, 0,19 mmol) trong 1,4 dioxan (20 ml). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được được phân chia giữa etyl axetat và nước, rửa bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat. Sau khi loại bỏ tác nhân sấy khô và dung môi, tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký nhanh (0-30% etyl axetat trong hexan). Các phần quan tâm được thu và cô đặc để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng (**42**, 392 mg, 37,4%) MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 478,9.

Bước 4 – Điều chế 1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin 43: Thêm kali axetat (1,64 mmol) trong dimetylformamit (10 ml) vào 6-brom-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin (**42**, 0,39 g, 0,82 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (250,28 mg, 0,99 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,13 g, 0,16 mmol). Phản ứng được khuấy ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được được trung hòa bằng HCl 1N, được phân chia giữa etyl axetat và nước, rửa bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat. Sau khi loại bỏ tác nhân sấy khô và dung môi, tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký nhanh (0-70% etyl axetat trong hexan). Kết hợp các phần quan tâm và cô đặc để thu được sản phẩm là chất rắn (**43**, 80 mg, 18,6%) LCMS (ESI) $[M(\text{axit boronic})+H^+]^+$ = 443,3.

Bước 5 – Điều chế 5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-1,3-dimetyl-pyridin-2-on (P-0541): Lọ dùng trong lò vi sóng được nạp 1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin (**43**, 50 mg, 0,1 mmol), 5-iot-1,3-dimetyl-pyridin-2-on (**45**, 0,03 g, 0,11 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (8,07 mg, 0,01 mmol) và kali cacbonat chứa nước 1M (0,29 ml) trong axetonitril (3 ml). Phản ứng được khuấy ở 120°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được được trung hòa bằng HCl 1N, được phân chia giữa etyl axetat và nước, rửa bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat. Sau khi loại bỏ tác nhân sấy khô và dung môi, và tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký nhanh (0-10% metanol trong diclometan) sau đó bằng RP-HPLC (20-70% axetonitril trong nước, axit formic 0,1%) để thu được sản phẩm sau khi sấy đông khô là chất rắn màu vàng sáng/trắng (**P-0541**, 18 mg, 36,3%) MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 520,4.

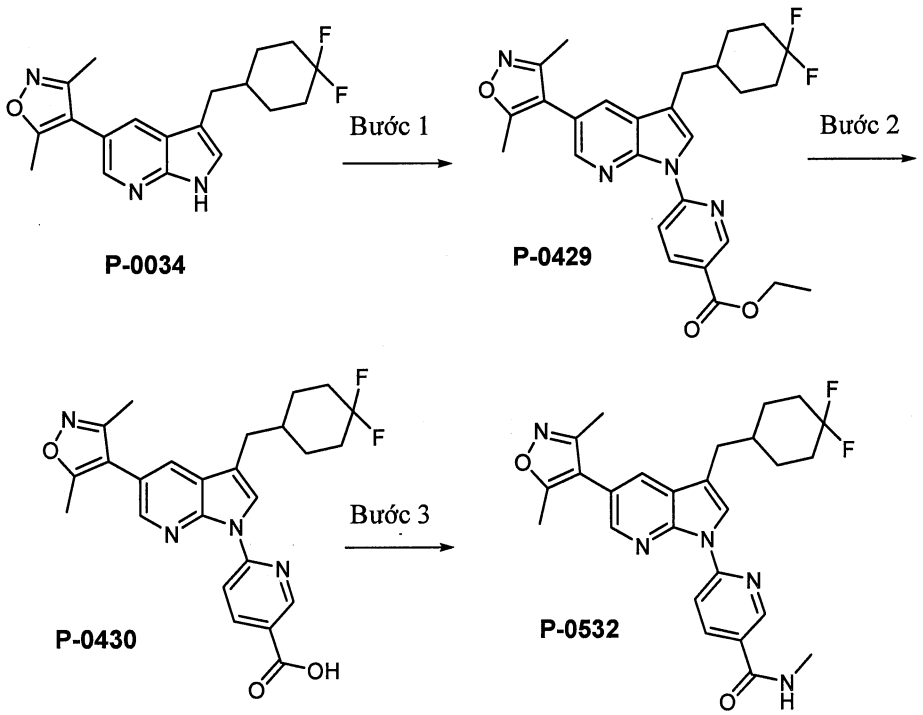
Điều chế 5-iot-1,3-dimetyl-pyridin-2-on 25:



44 **45**

Bình tam giác đáy tròn được nạp 5-iot-3-metyl-1H-pyridin-2-on (**44**, 65 mg, 0,28 mmol), kali cacbonat (0,06 g, 0,41 mmol), và iotmetan (0,03 ml, 0,41 mmol) thêm axetonitril (3 ml). Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và được pha loãng với diclometan/metanol. Kali cacbonat được loại bỏ bằng cách lọc, và cô đặc sản phẩm lọc để thu được sản phẩm mong muốn **45** là chất rắn màu trắng. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Ví dụ 47:

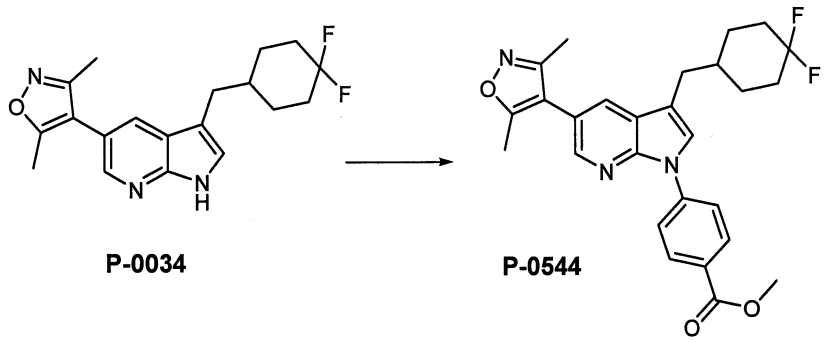


Bước 1 – Điều chế etyl 6-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxylat (P-0429): Thêm etyl 6-clopyridin-3-carboxylat (0,23 g, 1,22 mmol) sau đó bằng xesi cacbonat (0,6 g, 1,84 mmol) vào 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0034**, 0,35 g, 1,01 mmol) trong NMP (3 ml). Gia nhiệt phản ứng ở 140°C trong lò phản ứng vi sóng trong 40 phút. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 20-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0429**, 0,27 g, 53,9%) MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 495,0.

Bước 2 – Điều chế axit 6-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxylic (P-0430): Thêm lithi hydroxit chứa nước (10 ml, 1060,62 mmol) vào etyl 6-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxylat (**P-0429**), 0,23 g, 0,47 mmol) trong THF (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và rửa bằng etyl axetat và hexan để thu được sản phẩm (**P-0430**, 138 mg, 63,5%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 466,9$.

Bước 3 – Điều chế 6-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-N-metyl-pyridin-3-cacboxamit (P-0532): Thêm PYBOP (0,1 g, 0,2 mmol) vào axit 6-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxylic (**P-0430**, 0,06 g, 0,13 mmol) trong dimetylaxetamit ("DMA") (2 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, sau đó bằng cách thêm metanamin 2M trong THF (0,1 ml) và N,N-diisopropyletylamin (0,03 ml, 0,2 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel nhanh rửa giải bằng 20-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0532**, 36,3 mg, 58,9%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 480,1$.

Ví dụ 48:

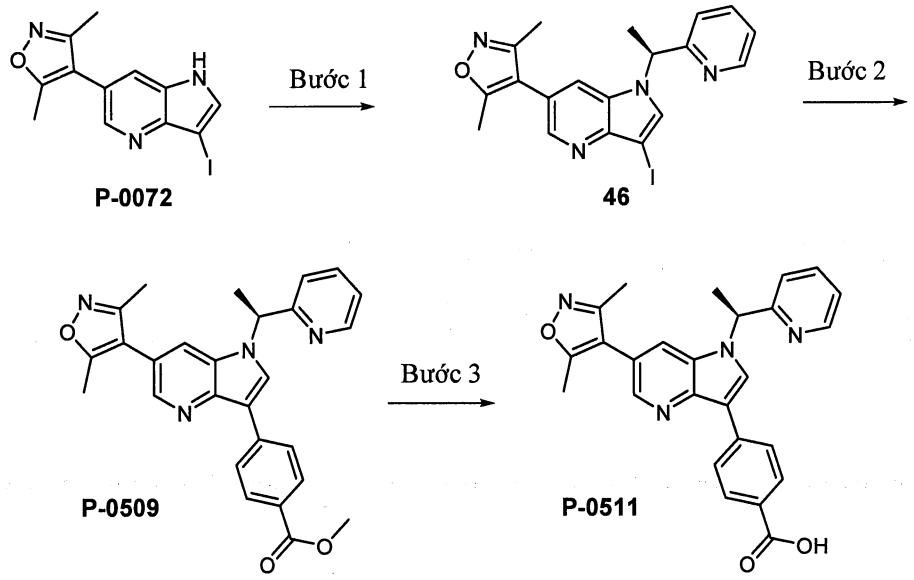


P-0034 **P-0544**

Điều chế metyl 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]benzoat (P-0544): Thêm metyl 4-flobenzoat (0,05 g, 0,32 mmol), và dibenzo-18-crown-6 (0,08 g, 0,23 mmol) vào 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0034**,

0,08 g, 0,23 mmol) trong DMSO (3 ml). Phản ứng được khuấy ở 160°C trong 1 giờ và 40 phút trong lò phản ứng vi sóng, 150°C trong hai ngày, và sau đó ở 175°C thêm 2 giờ nữa. Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 20-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm chứa một số vật liệu ban đầu. Sản phẩm thu được bằng RP-HPLC (**P-0544**, 4,6 mg, 4%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 480,0$.

Ví dụ 49:



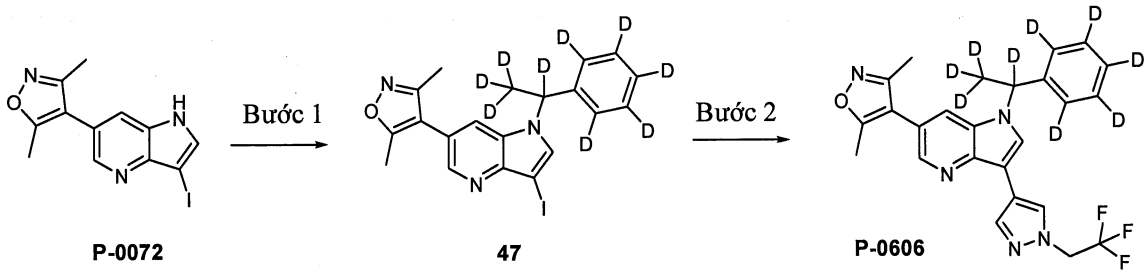
Bước 1 – Điều chế 4-[3-iot-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (46): Thêm (1R)-1-(2-pyridyl)etanol (0,38 g, 3,09 mmol) và triphenylphosphin (0,8 ml, 3,65 mmol) vào 4-(3-iot-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0072**, 0,92 g, 2,71 mmol) trong THF (20 ml). Làm lạnh phản ứng đến 0°C, sau đó thêm nhỏ giọt diisopropylazodicarboxylat (0,47 ml, 2,38 mmol) trong khoảng thời gian 15 phút. Sau 1 giờ ở 0°C, phản ứng được đưa ra khỏi bể làm lạnh và khuấy thêm một giờ trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô đặc và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 20-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**46**, 0,91 g, 75,5%).

Bước 2 – Điều chế metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (P-0509): Thêm metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,38 g, 1,46 mmol), [1,1'-

bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi(II) (0,05 g, 0,07 mmol), và kali cacbonat chứa nước 1M (8 ml) vào 4-[3-iot-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**46**, 0,5 g, 1,13 mmol) trong THF (16 ml) . Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 70°C. Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 20-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0509**, 0,37 g, 72,7%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 453,3$.

Bước 3 – Điều chế axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic (P-0511): Thêm lithi hydroxit chứa nước 2M (3 ml) vào metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (**P-0509**, 0,32 g, 0,71 mmol) trong THF (ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, axit hóa đến sấp xỉ pH=6 bằng nước HCl 1N (6 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, cô đặc, và rửa bằng etyl axetat và hexan để thu được sản phẩm (**P-0511**, 261,1 mg, 84,2%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 438,9$.

Ví dụ 50:

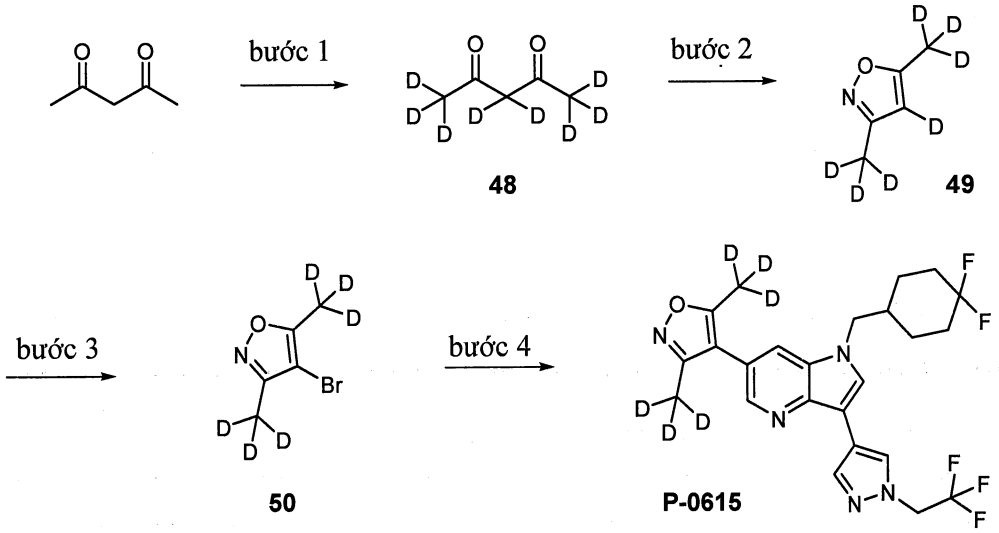


Bước 1 – Điều chế 4-[3-iot-1-[1,2,2,2-tetrađoterio-1-(2,3,4,5,6-pentađoteriophenyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (47): Thêm THF (10 ml) và hỗn hợp phản ứng được được làm lạnh đến -20°C và -10°C trong bể đá khô/axeton vào bình tam giác đáy tròn được nạp 1,2,2,2-tetrađoterio-1-(2,3,4,5,6-pentađoteriophenyl)etanol (0,18 g, 1,37 mmol), 4-(3-iot-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0072**, 0,52 g, 1,53 mmol), và triphenylphosphin (0,58 g, 2,19 mmol). Sau đó, dietylazodicarboxylat (1 ml, 2,19 mmol) trong toluen được thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khi duy trì nhiệt độ nằm giữa -20°C và -10°C trong 6 giờ và sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng thêm 1 giờ nữa. Phản ứng được cô đặc và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 0-40% etyl axetat trong hexan. Kết hợp phần tinh sạch và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng sáng (**47**, 152 mg, 24,5%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 453,1$.

Bước 2 – Điều chế 3,5-dimetyl-4-[1-[1,2,2,2-tetrađơterio-1-(2,3,4,5,6-pentađơteriophenyl)etyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol (P-0606): Thêm 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol (0,04 g, 0,16 mmol), kali cacbonat 1M chứa nước trong nước (3 ml), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,01 g, 0,01 mmol) vào lọ 10mL dùng trong lò vi sóng được nạp 4-[3-iot-1-[1,2,2,2-tetrađơterio-1-(2,3,4,5,6-pentađơteriophenyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**47**, 0,06 g, 0,12 mmol) trong axetonitril (6 ml). Hỗn hợp phản ứng được được gia nhiệt ở 75°C trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và loại bỏ phần bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 20-100% etyl axetat trong hexan. Phần chứa sản phẩm được kết hợp và tinh sạch thêm bằng RP-HPLC để thu được sản phẩm tinh sạch sau khi sấy đông khô (**P-0606**, 23 mg, 39,2%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 474,9$.

Ví dụ 51:



Bước 1 – Điều chế 1,1,1,3,3,5,5,5-octađơteriopentan-2,4-dion (48): Bình phản ứng được nạp pentan-2,4-dion (10 mL, 97,19 mmol), kali cacbonat (1 gram, 7,24

mmol) và đoteri oxit (50 mL). Bịt kín bình phản ứng và khuấy ở 120°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (2x150mL) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ diclometan dưới áp suất giảm (~150 mbar) để thu được chất lỏng màu nâu. Vật liệu này được quay lại quy trình nêu trên lần thứ hai để thu được chất lỏng màu nâu (**48**, 11,4 g, 108%) được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

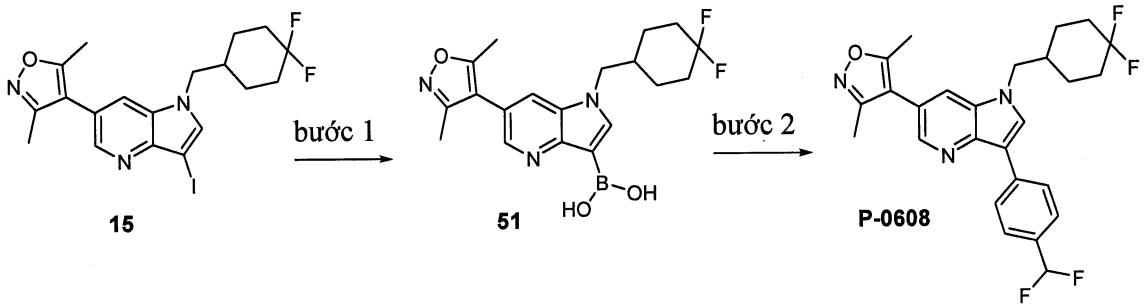
Bước 2 – Điều chế 4-đoterio-3,5-bis(triđoteriometyl)isoxazol (49): Đổ 1,1,1,3,3,5,5,5-octađoteriopentan-2,4-dion (**48**, 1500 mg, 14 mmol) và MeOH-d4 (10 mL) vào lọ dùng trong lò vi sóng và thêm Hydroxylamin-D3 DCl (1200 mg, 16,3 mmol) và Axit trifloaxetic-D (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong bể dầu trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng natri bicacbonat chứa nước, sau đó bằng nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ phần bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm là dầu màu nâu (**49**, 1,5g, 104%) được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 3 – Điều chế 4-brom-3,5-bis(triđoteriometyl)isoxazol (50): Thêm N-bromsuxinimit (0,64 g, 3,6 mmol) vào dung dịch chứa 4-đoterio-3,5-bis(triđoteriometyl)isoxazol (**49**, 0,25 g, 2,4 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) . Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào kali cacbonat chứa nước và chiết bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ phần bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm là chất lỏng màu vàng (**50**, 0,43 g, 98,4%) MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 182,2 và 184,2.

Bước 4 – Điều chế 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-bis(triđoteriometyl)isoxazol **(P-0615):** Thêm 1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin (**43**, 0,09 g, 0,17 mmol), 1M kali cacbonat chứa nước (2 mL) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,04 g, 0,05 mmol) vào trong lọ 10mL dùng trong lò vi sóng được nạp 4-brom-3,5-bis(triđoteriometyl)isoxazol (**50,** 0,1 g, 0,54 mmol) và axetonitril (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 90

phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và lọc. Loại bỏ phần bay hơi từ nước lọc dưới áp suất giảm và vật liệu thô thu được được tinh sạch bằng RP-HPLC để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng sau khi sấy đông khô (**P-0615**, 7 mg, 8%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 500,3$.

Ví dụ 52:

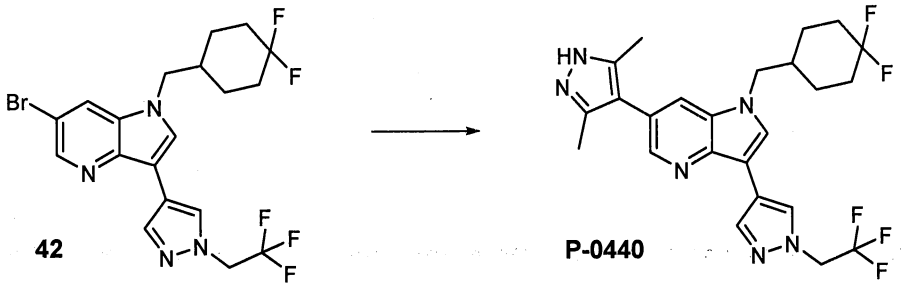


Bước 1 – Điều chế axit [1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]boronic 31: Thêm clo(isopropyl)magie 2M (1,06 ml, 2,12 mmol) vào dung dịch chứa 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**15**, 0,65 g, 1,38 mmol) trong 15mL THF ở -78°C trong môi trường nitơ trong lọ. Để phản ứng ấm lên đến 5°C sau 2-3 giờ. Sau đó, làm lạnh phản ứng đến -78°C, sau đó thêm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,35 g, 2,76 mmol) trong THF (1,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 2-3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng metanol. Loại bỏ phần bay hơi dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 0-70% etyl axetat trong hexan sau đó bằng 0-20% metanol trong diclometan để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng nhạt (**51**, 173 mg, 32,2%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 390,1$.

Bước 2 – Điều chế 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[4-(diflometyl)phenyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (P-0608): Thêm 1-brom-4-(diflometyl)benzen (0,05 g, 0,24 mmol), kali cacbonat chứa nước 1M (2 ml), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,01 g, 0,01 mmol) vào lọ 10mL được nạp axit [1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]boronic (**51**, 0,05 g, 0,13 mmol) và axetonitril (4 ml).

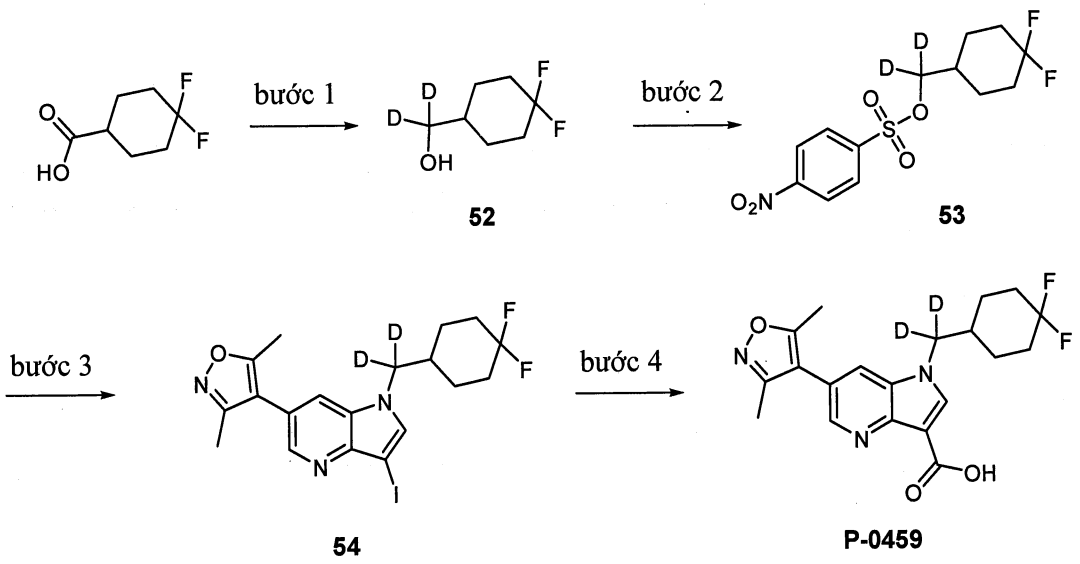
Hỗn hợp phản ứng được được gia nhiệt ở 140°C trong lò phản ứng vi sóng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và loại bỏ tác nhân làm khô bằng cách lọc. Loại bỏ phần bay hơi từ nước lọc dưới áp suất giảm và tinh sạch vật liệu thô bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 0-50% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng nâu (**P-0608**, 18 mg, 28,6%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 472,0$.

Ví dụ 53:



Bước 1 – Điều chế 1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin (P-0440): Thêm tert-butyl 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-carboxylat (0,08 g, 0,25 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,02 g, 0,13 mmol), và kali cacbonat chứa nước 1M (1,2 ml) vào 6-brom-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin (**42**, 0,06 g, 0,12 mmol) trong axetonitril (3 ml). Phản ứng được được gia nhiệt ở 140°C trong 40 phút trong lò phản ứng vi sóng. Rót phản ứng lên trên nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 20-100% etyl axetat trong hexan, và sau đó tinh sạch thêm bằng RP-HPLC để thu được sản phẩm (**P-0440**, 25,5 mg, 44,9%) MS (ESI) [M+H+]+ = 493,3.

Ví dụ 54:



Bước 1 – Điều chế điđơterio-(4,4-difloxyclohexyl)metanol 52: Thêm lithi nhôm đơterua (0,8 g, 19,06 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào axit 4,4-difloxyclohexancarboxylic (2,45 g, 14,93 mmol) trong THF (160 ml). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. vào hỗn hợp phản ứng được added natri sulfat decahydrat (~10 g). Sau 2 giờ, phản ứng được lọc và chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat. Cô đặc phần nước lọc đã kết hợp dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (**52**, 2,0 g, 88,1%)

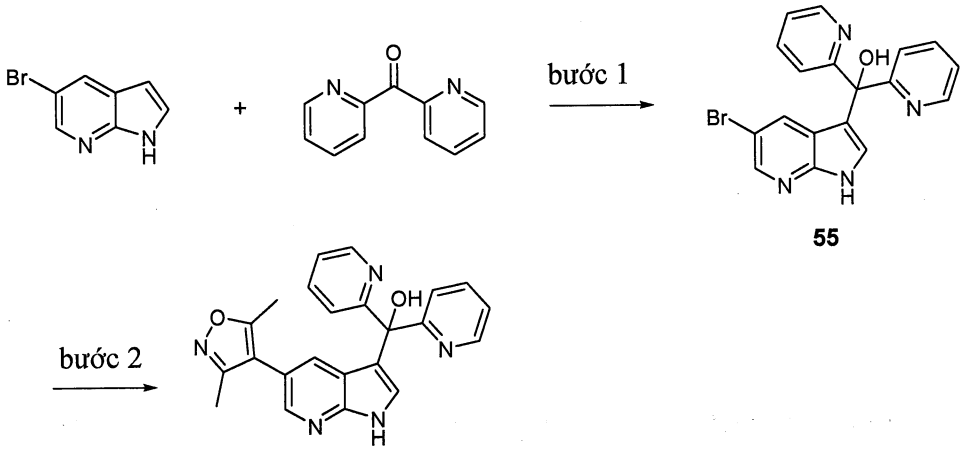
Bước 2 – Điều chế [điđơterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl] 4-nitrobenzensulfonat (53): Thêm trietylamin (4 ml, 28,7 mmol), và 4-nitrobenzensulfonyl clorua (1,66 g, 7,49 mmol) vào điđơterio-(4,4-difloxyclohexyl)metanol (**52**, 1 g, 6,57 mmol) trong metylen clorua (25mL). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 10-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm tinh sạch (**53**, 1,0 g, 45,1%)

Bước 3 – Điều chế 4-[1-[điđơterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (54): Thêm natri hydrua (60%, 49,54 mg, 1,24 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 4-(3-iot-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0072**, 0,35 g, 1,03 mmol) trong DMF (10 ml). Sau 10 phút, thêm [điđơterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl] 4-nitrobenzensulfonat (**53**, 0,42 g, 1,24 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng không xảy

ra hoàn toàn, do vậy thêm [điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl] 4-nitrobenzensulfonat (33, 0,6 g, 1,8 mmol) bổ sung và phản ứng được khuấy qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, cô đặc, và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 2-20% metanol trong metylen clorua để thu được sản phẩm, được tinh sạch thêm bằng RP-HPLC để thu được sản phẩm tinh sạch (**54**, 200 mg, 40,9%).

Bước 4 – Điều chế axit 1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic (P-0459): vào 4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**54**, 0,21 g, 0,43 mmol) trong THF (5 mL) trong môi trường khí nitơ và làm lạnh xuống -40°C, thêm i-PrMgCl 2M trong THF (0,3 ml). Để phản ứng ấm lên đến 5°C trong 1 giờ. Sau đó, làm lạnh phản ứng đến -40°C, sau đó thêm cacbon dioxit (đá khô, 0,5 g, 11,36 mmol). Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót phản ứng lên trên nước, axit hóa đến pH khoảng 6, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, cô đặc và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải 20-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0459**, 0,060 g, 35,2%) MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 392,1.

Ví dụ 55:

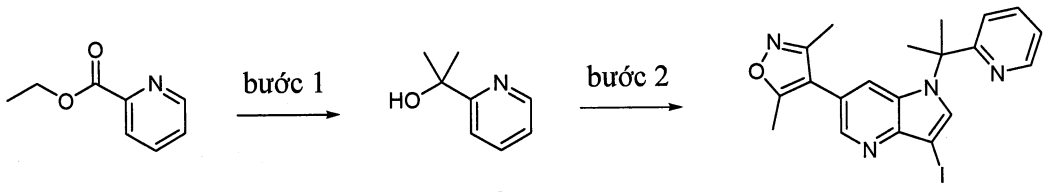


Bước 1 – Điều chế (5-brom-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-bis(2-pyridyl)metanol (55): Thêm bis(2-pyridyl)metanon (1,37 g, 7,44 mmol) và kali hydroxit (1,2 g, 21,39 mmol) vào 5-brom-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (1,15 g, 5,84 mmol) trong DMSO (3 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua 3 ngày.

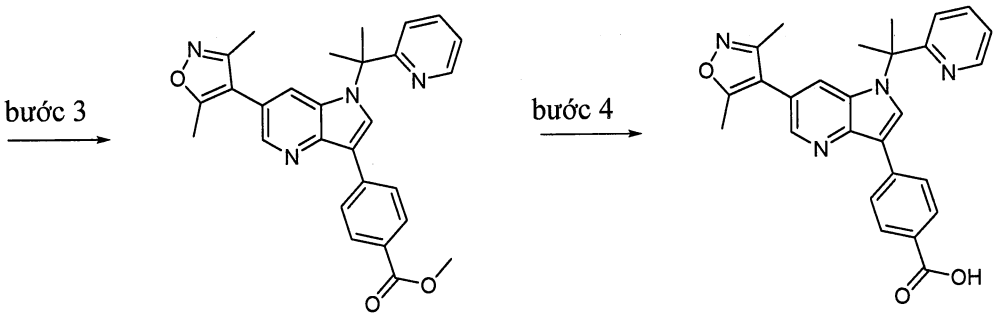
Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc để thu được sản phẩm (**55**, 1,95 g, 87,6%).

Bước 2 – Điều chế (5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)di(pyridin-2-yl)metanol (P-0545): Thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi(II) (0,1 g, 0,13 mmol), 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (0,55 g, 2,46 mmol), và kali cacbonat chứa nước 1M (25 ml) vào (5-brom-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-bis(2-pyridyl)metanol (**55**, 0,78 g, 2,05 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml). Phản ứng được gia nhiệt và khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải 2-15% metanol trong diclometan để thu được sản phẩm (**P-0545**, 0,3 g, 36,9%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 397,8$.

Ví dụ 56:



56 **57**



P-0547 **P-0548**

Bước 1 – Điều chế 2-(2-pyridyl)propan-2-ol (56): Thêm từ từ metyllithi 1,6M trong ete (50 ml) vào dung dịch chứa etyl pyridin-2-carboxylat (5 g, 33,08 mmol) trong THF (50 ml) làm lạnh xuống -78°C. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô đặc để thu được sản phẩm (**56**, 4,0 g, 88,2%) được sử dụng ở bước tiếp theo bước mà không cần

tinh sạch thêm.

Bước 2 – Điều chế 4-[3-iot-1-[1-metyl-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (57): Thêm 2-(2-pyridyl)propan-2-ol (56) (0,91 g, 6,63 mmol) và phenoxy(diphenyl)phosphan (1,89 g, 6,77 mmol) vào 4-(3-iot-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol (**P-0072**, 1,26 g, 3,73 mmol) trong THF (20 ml). Phản ứng được làm lạnh bằng bể nước đá, sau đó thêm nhỏ giọt etyl (NE)-N-etoxycacbonyliminocacbamat 2,3M trong toluen (2,94 ml) trong 15 phút. Sau 1 giờ, phản ứng được loại bỏ khỏi bể đá và để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được gia nhiệt đến 65°C trong 2 giờ. Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc, và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải bằng 20-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm không tinh sạch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm (**57**, 0,6 g, ~35%).

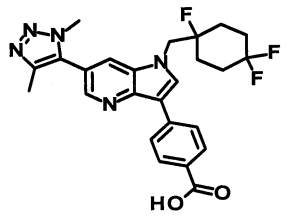
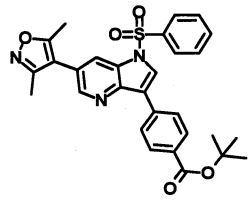
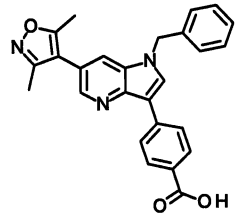
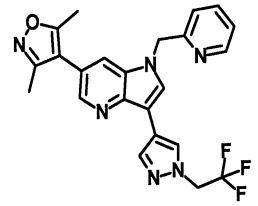
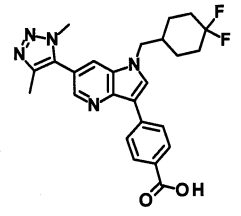
Bước 3 – Điều chế metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[1-metyl-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (P-0547): Thêm metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,38 g, 1,43 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (0,1 g, 0,13 mmol), và kali cacbonat chứa nước 1M trong nước (40 ml) vào 4-[3-iot-1-[1-metyl-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol (**57**, 0,5 g, 1,09 mmol) trong THF (80 ml). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 70°C. Rót phản ứng lên trên nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và tinh sạch bằng silica gel sắc ký nhanh rửa giải 20-100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm (**P-0547**, 0,05 g, 9,8%) MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 466,9$.

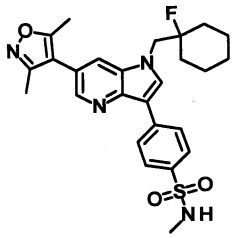
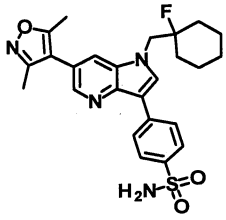
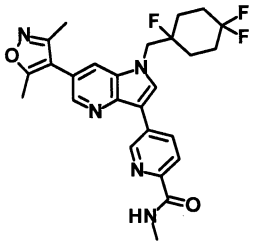
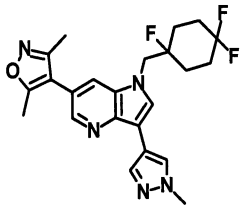
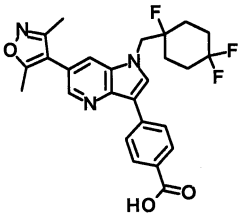
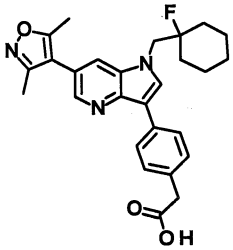
Bước 4 – Điều chế axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[1-metyl-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic (P-0548): Thêm lithi hydroxit chứa nước 2M (2 ml) vào metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[1-metyl-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat (**P-0547**) (0,04 g, 0,09 mmol) trong THF (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Rót phản ứng lên trên nước, axit hóa đến khoảng pH 6 bằng nước HCl 1N (~4 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, cô đặc và sau đó tinh sạch

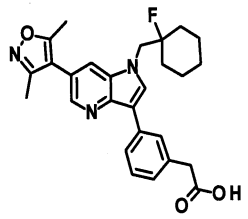
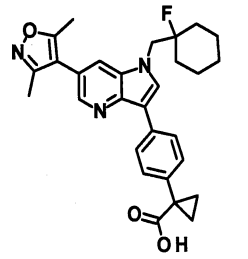
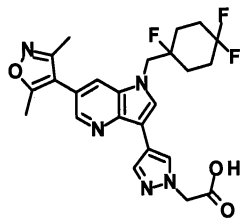
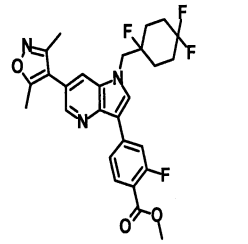
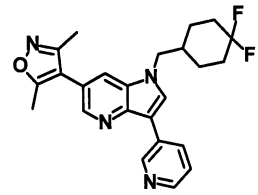
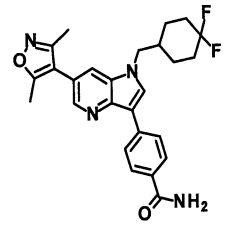
bằng RP-HPLC để thu được sản phẩm (**P-0548**, 3,6 mg, 92,3%) MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 452,9.

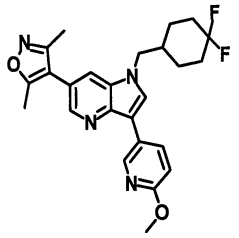
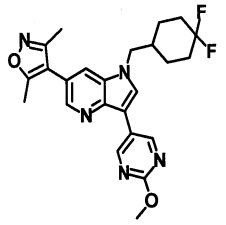
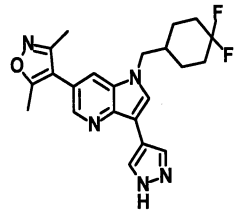
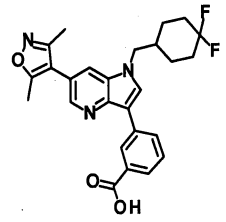
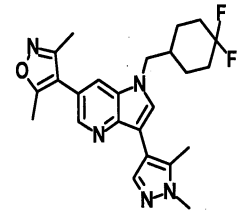
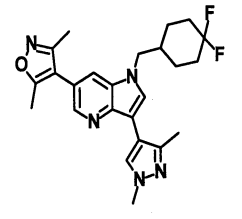
Các hợp chất liệt kê trong Bảng 29 dưới đây, ví dụ, hợp chất P-0373 đến P-0420, P-0424, P-0427 đến P-0443, P-0448, và P-0451 đến P-0622 được điều chế theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 đến 56, ^1H NMR và dữ liệu phổ khối là thống nhất với cấu trúc của hợp chất.

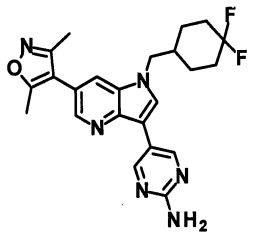
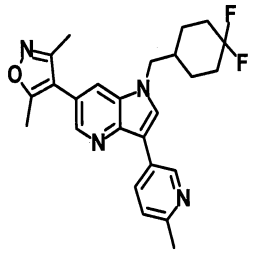
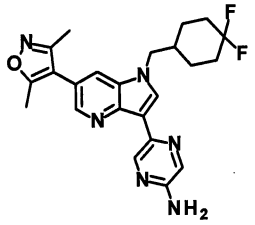
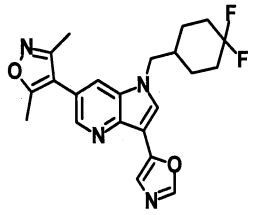
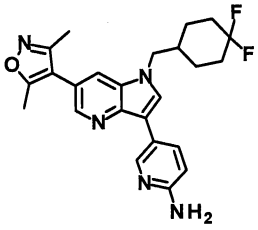
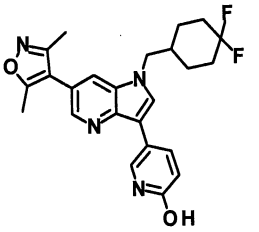
Bảng 29

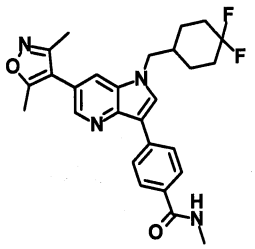
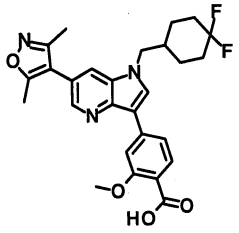
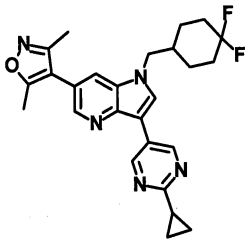
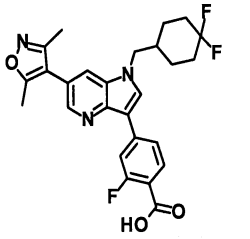
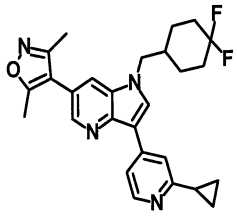
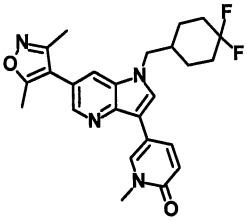
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên	MS(ESI) [M+H+]+ hoặc [M-H+]- quan sát được
P-0373		axit 4-[6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	484,3
P-0374		tert-butyl 4-[1-(benzensulfonyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	530,0
P-0375		axit 4-[1-benzyl-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	424,0
P-0376		3,5-dimetyl-4-[1-(2-pyridylmetyl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	453,2
P-0377		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	466,0

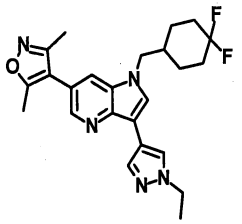
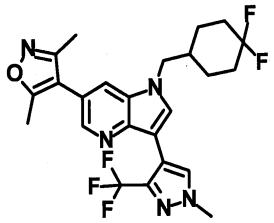
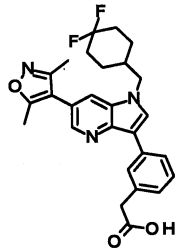
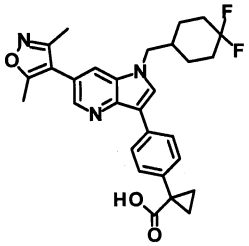
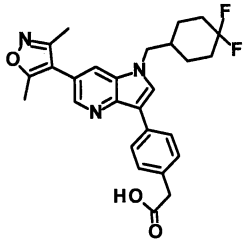
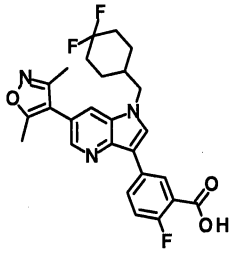
P-0378		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-N-metyl-benzensulfonamit	497,4
P-0379		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzensulfonamit	483,3
P-0380		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit	498,4
P-0381		3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	444,3
P-0382		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	482,3*
P-0383		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic	462,4

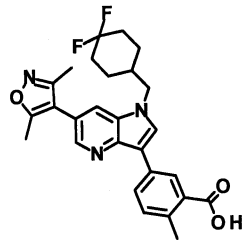
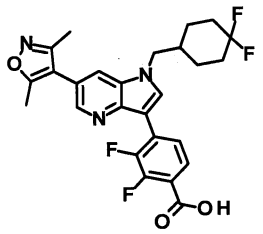
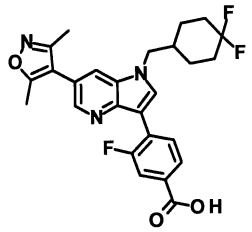
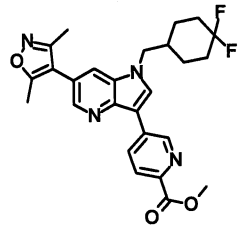
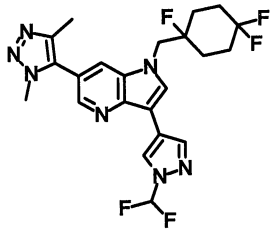
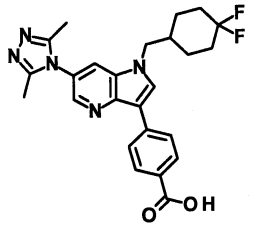
P-0384		axit 2-[3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic	462,4
P-0385		axit 1-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]xyclopropancarboxylic	488,4
P-0386		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazol-1-yl]axetic	488,0
P-0387		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-flo-benzoat	516
P-0388		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	423,1
P-0389		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzamit	465,1

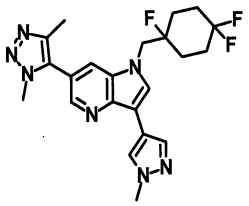
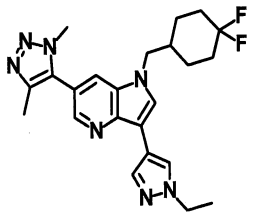
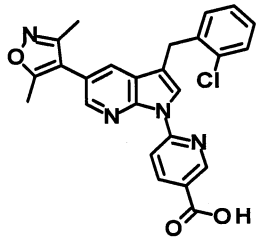
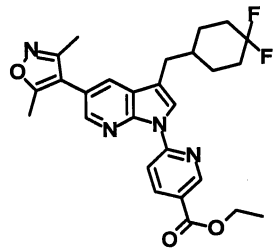
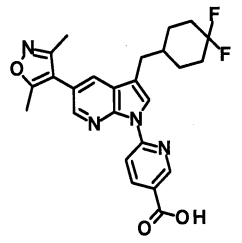
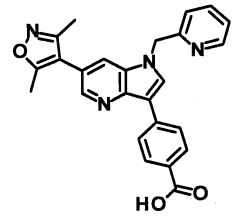
P-0390		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(6-metoxy-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	453,1
P-0391		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	454,3
P-0392		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	412,3
P-0393		axit 3-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	466,3
P-0394		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1,5-dimetylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	440,2
P-0395		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1,3-dimetylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	440,2

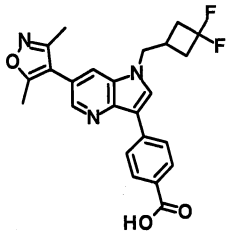
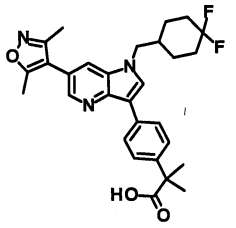
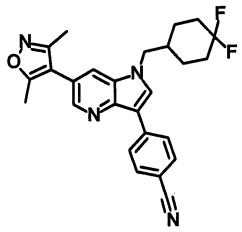
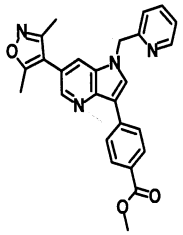
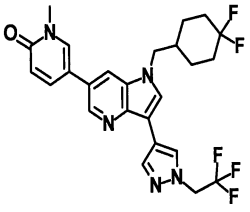
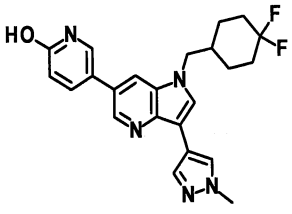
P-0396		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin	439,3
P-0397		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(6-metyl-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	437,2
P-0399		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazin-2-amin	439,3
P-0400		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-oxazol-5-yl-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	413,2
P-0401		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amin	438,1
P-0402		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-ol	439,0

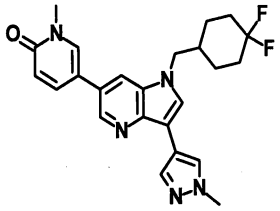
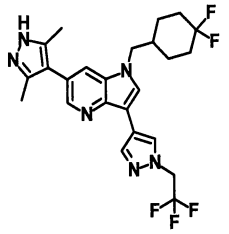
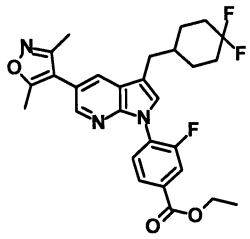
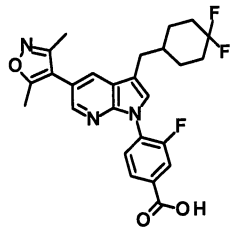
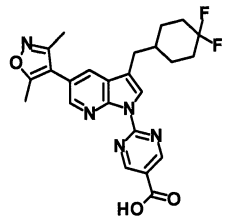
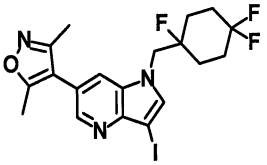
P-0403		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-N-metyl-benzamit	479,2
P-0404		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-metoxy-benzoic	496,6
P-0405		4-[3-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	464,2
P-0406		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-flo-benzoic	484,3
P-0407		4-[3-(2-xyclopropyl-4-pyridyl)-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	463,3
P-0408		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-1-metyl-pyridin-2-on	453,1

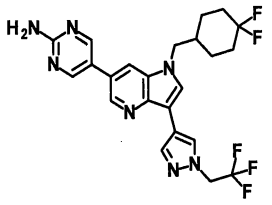
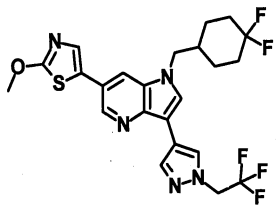
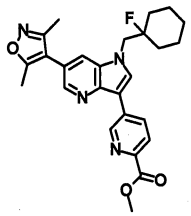
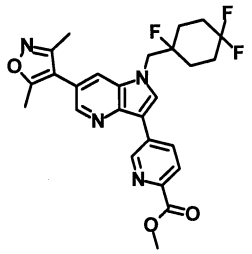
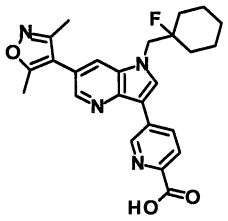
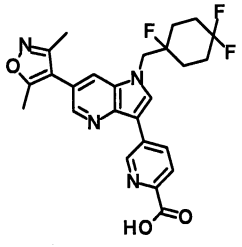
P-0409		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1-etylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	440,2
P-0410		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-metyl-3-(triflometyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	494,2
P-0411		axit 2-[3-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic	480,1
P-0412		axit 1-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]xyclopropancarboxylic	506,2
P-0413		axit 2-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic	480,5
P-0414		axit 5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-flo-benzoic	484,3

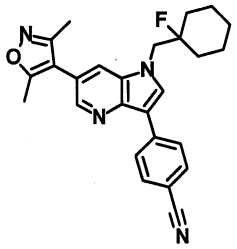
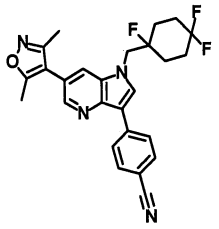
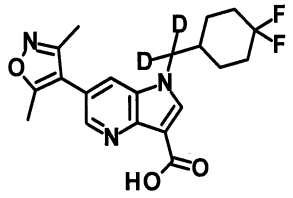
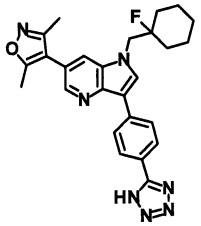
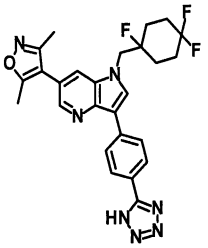
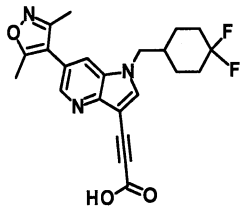
P-0415		axit 5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-metyl-benzoic	480,1
P-0416		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2,3-diflo-benzoic	502,3
P-0417		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-3-flo-benzoic	484,3
P-0418		metyl 5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-carboxylat	481,3
P-0419		3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin	480,0
P-0420		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyl-1,2,4-triazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	466,2

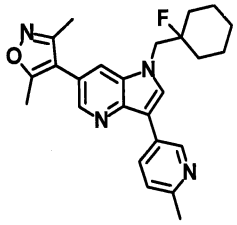
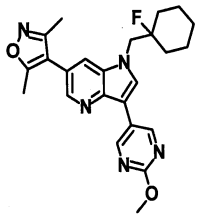
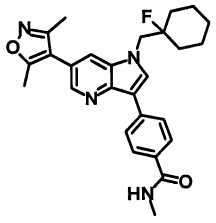
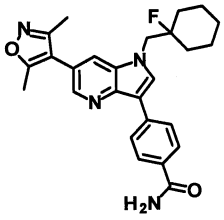
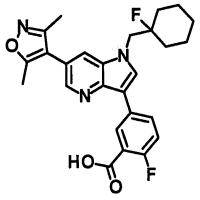
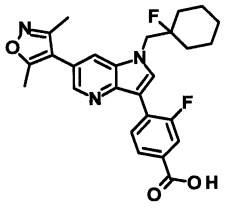
P-0424		6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin	444,0
P-0427		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-3-(1-etylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin	440,0
P-0428		axit 6-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxylic	459,1
P-0429		etyl 6-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxylat	495,0
P-0430		axit 6-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxylic	466,9
P-0431		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(2-pyridylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	424,9

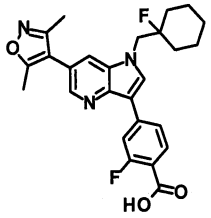
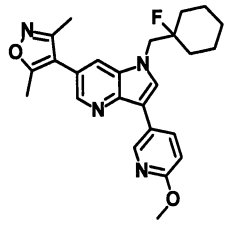
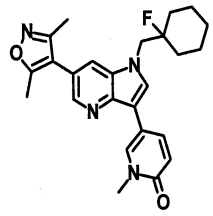
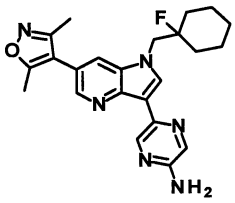
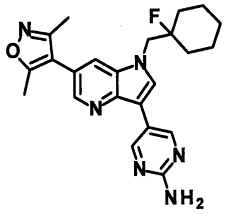
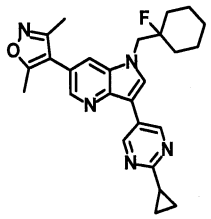
P-0432		axit 4-[1-[(3,3-difloxyclobutyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	438,0
P-0433		axit 2-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]-2-metyl-propanoic	508,31
P-0434		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzonitril	447,08
P-0435		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(2-pyridylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	438,9
P-0436		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-1-metyl-pyridin-2-on	506,1
P-0437		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]pyridin-2-ol	423,9

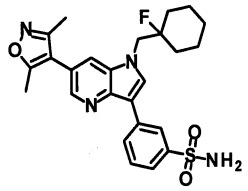
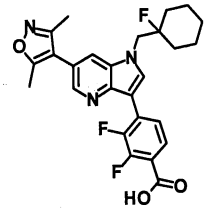
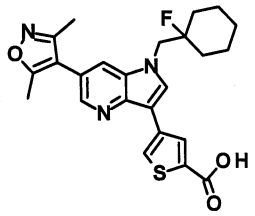
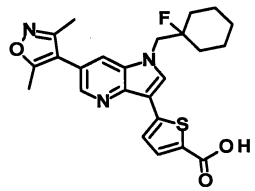
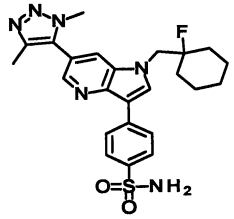
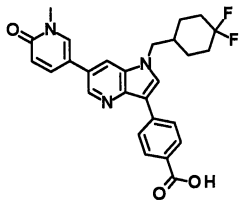
P-0438		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-1-metyl-pyridin-2-on	438,0
P-0440		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin	494,3
P-0441		etyl 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-3-flo-benzoat	512,0
P-0442		axit 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-3-flo-benzoic	484,0
P-0443		axit 2-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyrimidin-5-carboxylic	468,0
P-0448		4-[3-iot-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	490,1

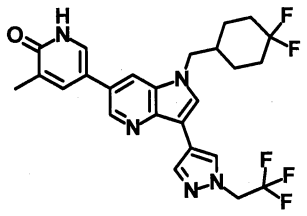
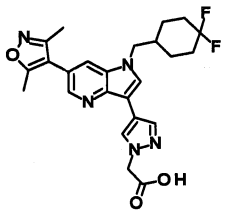
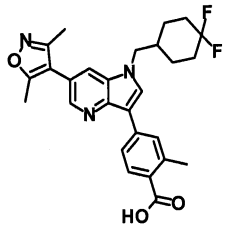
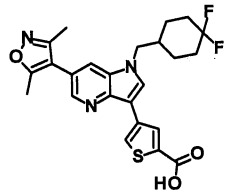
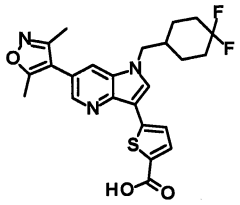
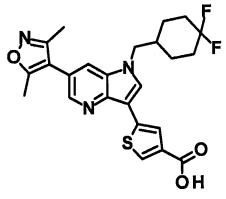
P-0451		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]pyrimidin-2-amin	492,0
P-0452		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-2-metoxy-thiazol	512,2
P-0453		metyl 5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-carboxylat	463,3
P-0454		metyl 5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-carboxylat	499,3
P-0455		axit 5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-carboxylic	449,3
P-0456		axit 5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-carboxylic	485,0

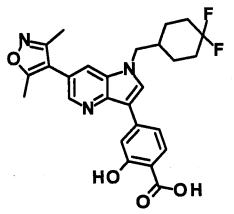
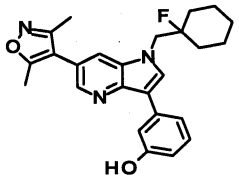
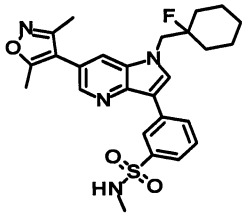
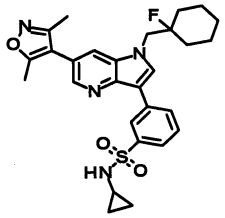
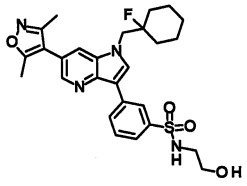
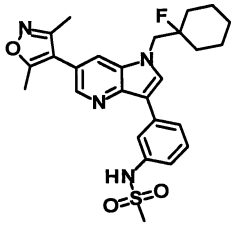
P-0457		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzonitril	429,4
P-0458		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzonitril	465,3
P-0459		axit 1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic	392,1
P-0460		4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-[4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	472,3
P-0461		3,5-dimetyl-4-[3-[4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	508,3
P-0462		axit 3-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]prop-2-ynoic	413,9

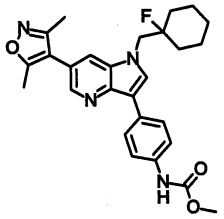
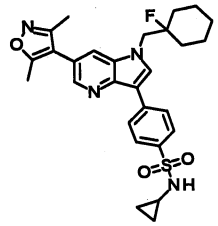
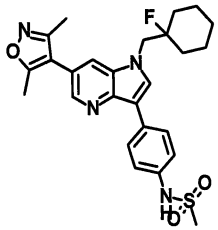
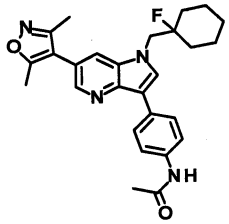
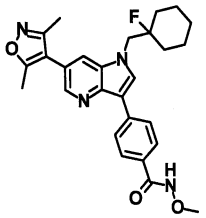
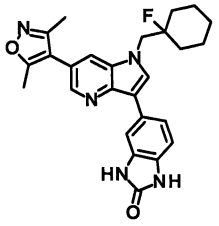
P-0463		4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-(6-metyl-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	419,2
P-0464		4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	436,3
P-0465		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-N-metyl-benzamit	461,5
P-0466		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzamit	447,4
P-0467		axit 5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-flo-benzoic	466,3
P-0468		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-3-flo-benzoic	466,3

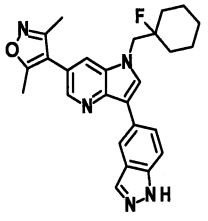
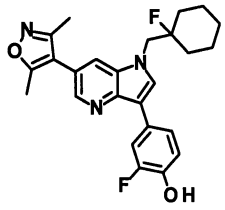
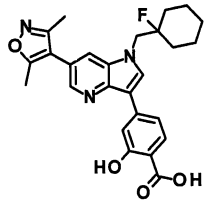
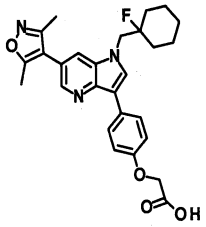
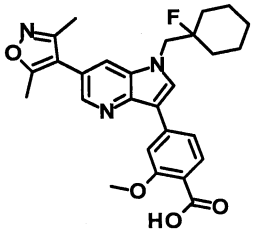
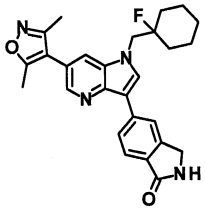
P-0469		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-flo-benzoic	466,3
P-0470		4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-(6-metoxy-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	435,4
P-0471		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-1-metyl-pyridin-2-on	435,4
P-0472		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazin-2-amin	421,3
P-0473		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amin	421,3
P-0474		4-[3-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	446,5

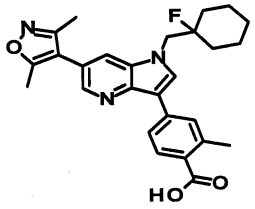
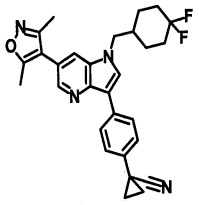
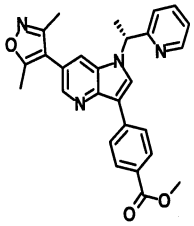
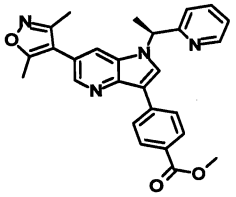
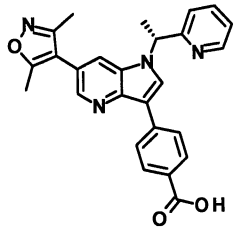
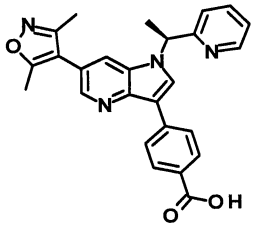
P-0475		3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzensulfonamit	483,4
P-0476		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2,3-diflo-benzoic	484,3
P-0477		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]thiophen-2-carboxylic	45403,0
P-0478		axit 5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]thiophen-2-carboxylic	454,3
P-0479		4-[6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzensulfonamit	483,0
P-0480		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	477,9

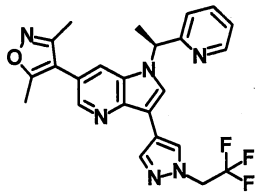
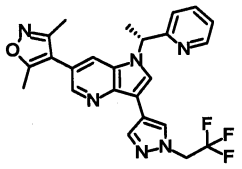
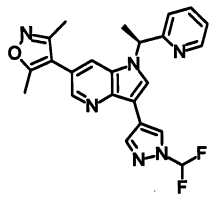
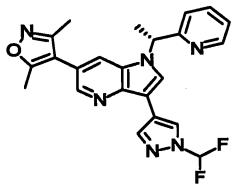
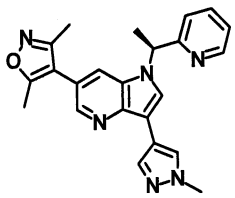
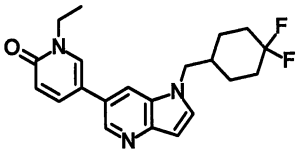
P-0481		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3-metyl-1H-pyridin-2-on	506,0
P-0482		axit 2-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrazol-1-yl]axetic	470,5
P-0483		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-metyl-benzoic	480,4
P-0484		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]thiophen-2-carboxylic	472,3
P-0485		axit 5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]thiophen-2-carboxylic	472,3
P-0486		axit 5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]thiophen-3-carboxylic	472,3

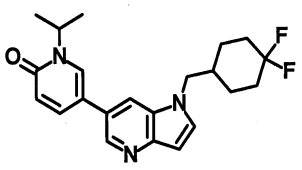
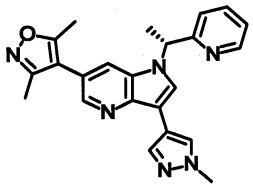
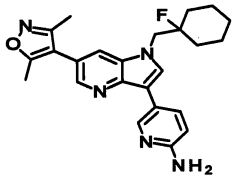
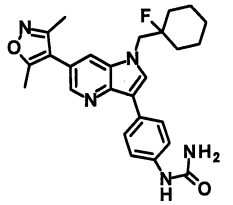
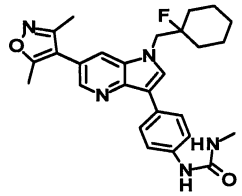
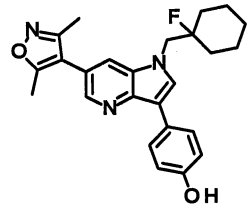
P-0487		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-hydroxy-benzoic	482,2
P-0488		3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenol	420,4
P-0489		3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-N-metyl-benzensulfonamit	497,5
P-0490		N-xyclopropyl-3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzensulfonamit	523,6
P-0491		3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-N-(2-hydroxyetyl)benzensulfonamit	527,2
P-0492		N-[3-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]metansulfonamit	497,5

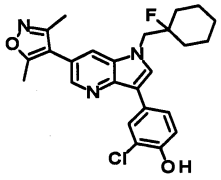
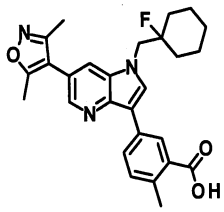
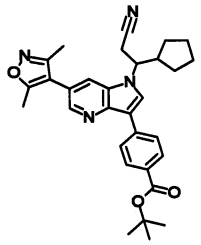
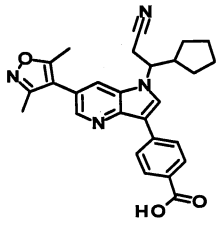
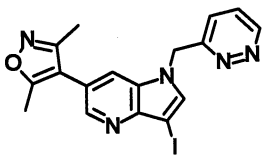
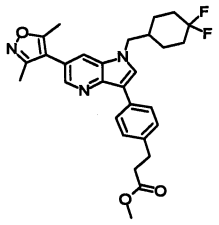
P-0493		metyl N-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]cacbamat	477,4
P-0494		N-xyclopropyl-4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzensulfonamit	523,3
P-0495		N-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]metansulfonamit	497,5
P-0496		N-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetamit	461,2
P-0497		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-N-metoxy-benzamit	477,4
P-0498		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on	460,3

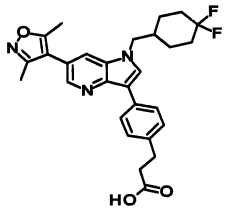
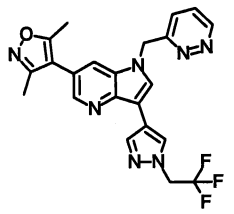
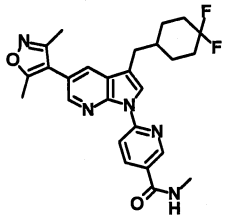
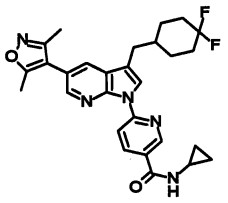
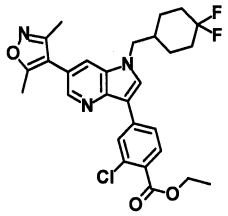
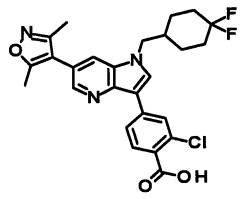
P-0499		4-[1-[(1-floxyclohexyl)metyl]-3-(1H-indazol-5-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	444,4
P-0500		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-flo-phenol	438,4
P-0502		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-hydroxy-benzoic	464,2
P-0503		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenoxy]axetic	478,3
P-0504		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-metoxy-benzoic	478,3
P-0505		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]isoindolin-1-on	459,4

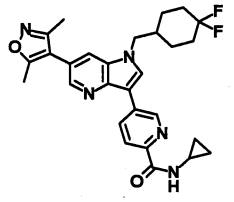
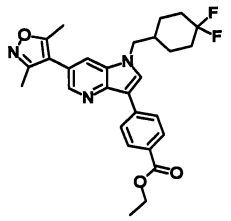
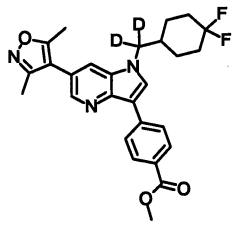
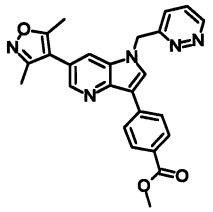
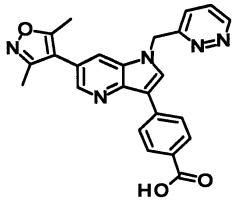
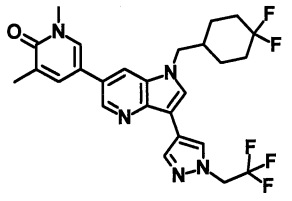
P-0506		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-metyl-benzoic	462,4
P-0507		1-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]xyclopropancarbonitril	487,3
P-0508		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1R)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	453,0
P-0509		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	453,3
P-0510		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1R)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	439,0
P-0511		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	438,9

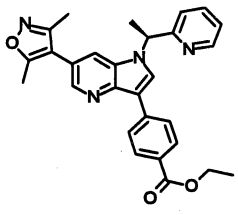
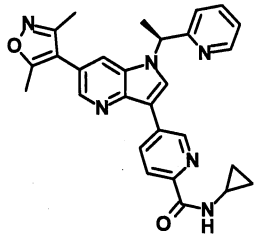
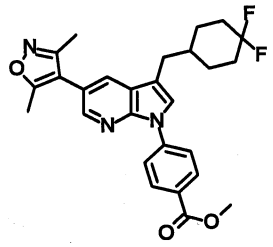
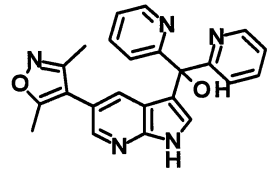
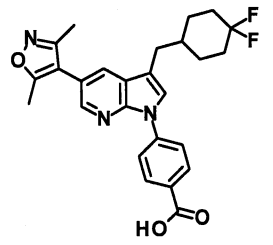
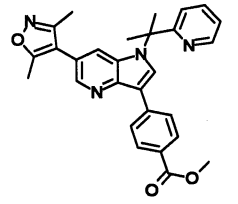
P-0512		3,5-dimetyl-4-[1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	467,3
P-0513		3,5-dimetyl-4-[1-[(1R)-1-(2-pyridyl)etyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	467,3
P-0514		4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	435,3
P-0515		4-[3-[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]-1-[(1R)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	435,2
P-0516		3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	399,3
P-0517		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-1-etyl-pyridin-2-on	372,2

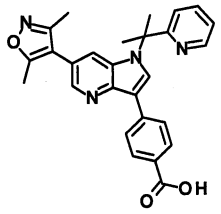
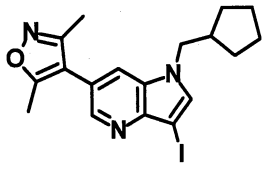
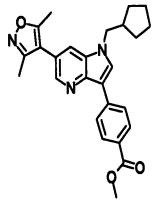
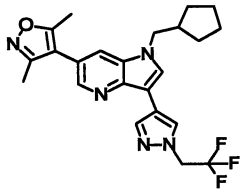
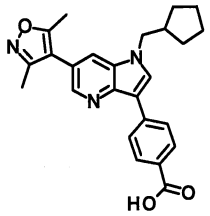
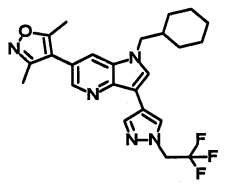
P-0518		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-1-isopropyl-pyridin-2-on	386,3
P-0519		3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(1R)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	399,0
P-0520		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amin	420,1
P-0521		[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]ure	462,4
P-0522		1-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]-3-metyl-ure	476,2
P-0523		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenol	420,4

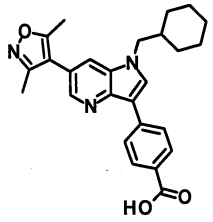
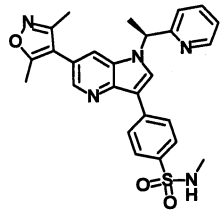
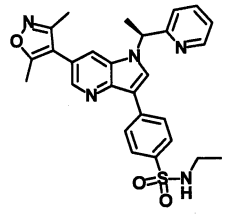
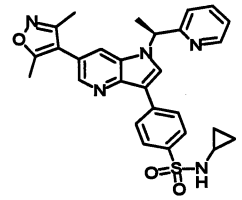
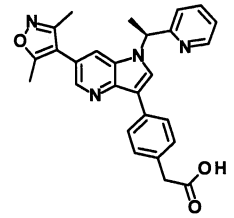
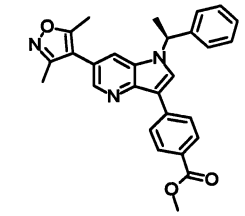
P-0524		2-clo-4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenol	454,3
P-0525		axit 5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-metyl-benzoic	462,4
P-0526		tert-butyl 4-[1-(2-xyano-1-xyclopentyl-etyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	511,4
P-0527		axit 4-[1-(2-xyano-1-xyclopentyl-etyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	455,5
P-0528		4-[3-iot-1-(pyridazin-3-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	432,0
P-0529		metyl 3-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]propanoat	508,0

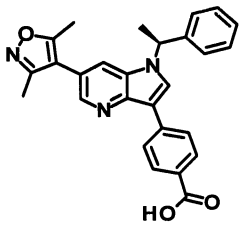
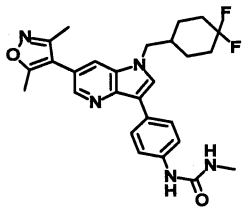
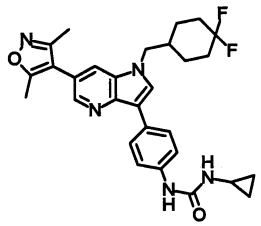
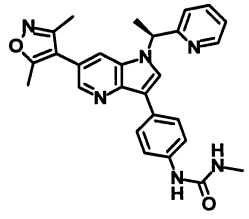
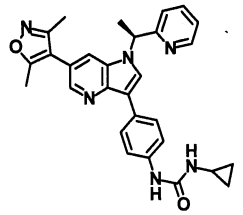
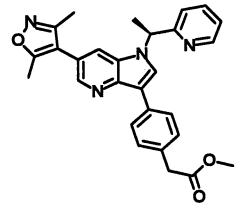
P-0530		axit 3-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]propanoic	494,0
P-0531		3,5-dimetyl-4-[1-(pyridazin-3-ylmetyl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	453,9
P-0532		6-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-N-metyl-pyridin-3-carboxamit	480,1
P-0533		N-xyclopropyl-6-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxamit	506,0
P-0534		etyl 2-clo-4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	528,0
P-0535		axit 2-clo-4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	499,9

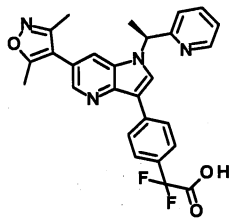
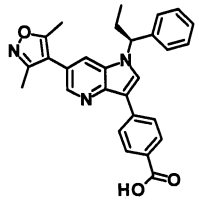
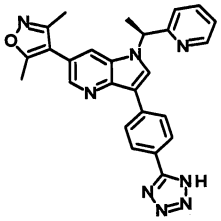
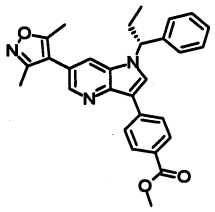
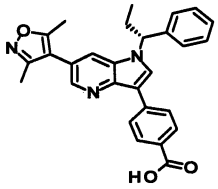
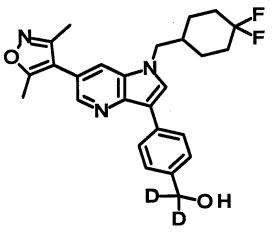
P-0536		N-xyclopropyl-5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-carboxamit	506,3
P-0537		etyl 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	494,5
P-0538		metyl 4-[1-[điđoterio-(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	482,1
P-0539		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridazin-3-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	439,9
P-0540		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridazin-3-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	425,9
P-0541		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-1,3-dimetyl-pyridin-2-on	520,4

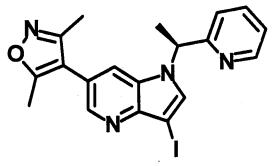
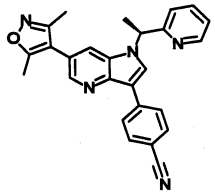
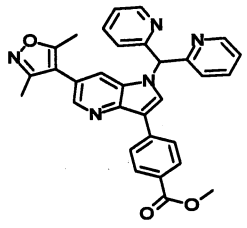
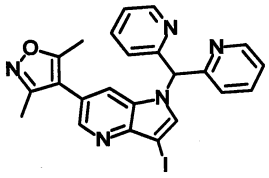
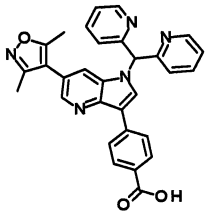
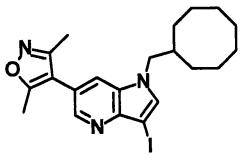
P-0542		etyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	467,0
P-0543		N-xyclopropyl-5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-carboxamit	478,9
P-0544		metyl 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]benzoat	480,0
P-0545		[5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-bis(2-pyridyl)metanol	397,8
P-0546		axit 4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]benzoic	465,9
P-0547		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[1-metyl-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	466,9

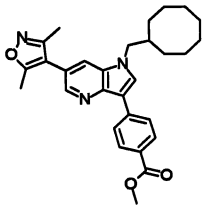
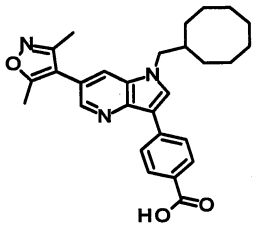
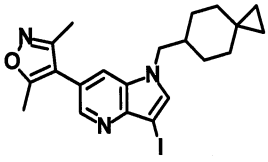
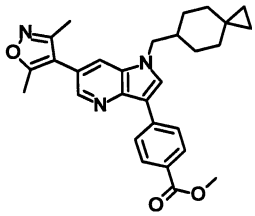
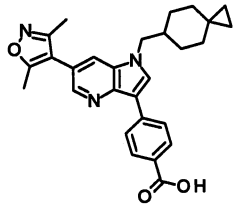
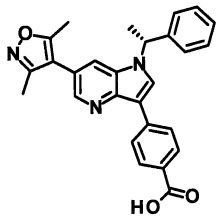
P-0548		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[1-metyl-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	452,9
P-0549		4-[1-(xyclopentylmetyl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	422,1
P-0550		metyl 4-[1-(xyclopentylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	430,0
P-0551		4-[1-(xyclopentylmetyl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	444,3
P-0552		axit 4-[1-(xyclopentylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	416,2
P-0553		4-[1-(xyclohexylmetyl)-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	458,0

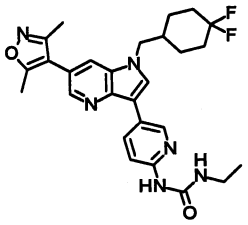
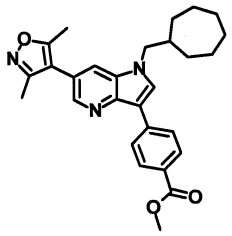
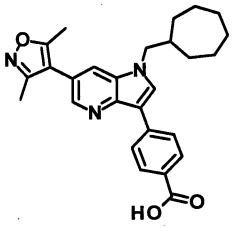
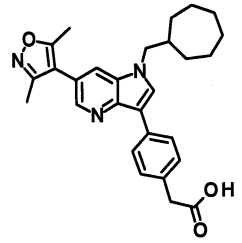
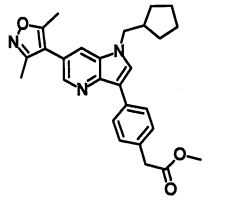
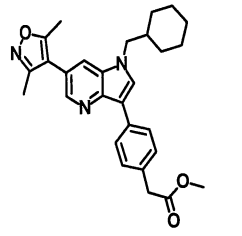
P-0554		axit 4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	429,9
P-0555		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-N-metyl-benzensulfonamit	487,9
P-0556		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-N-etyl-benzensulfonamit	502,0
P-0557		N-xyclopropyl-4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzensulfonamit	513,9
P-0558		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic	453,4
P-0559		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-phenyletyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	452,0

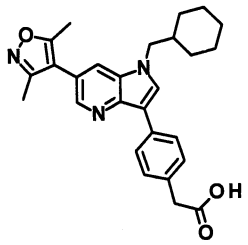
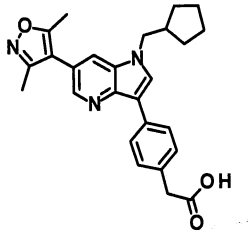
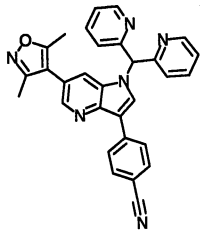
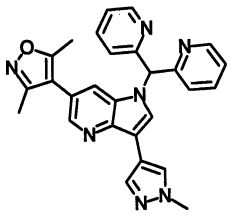
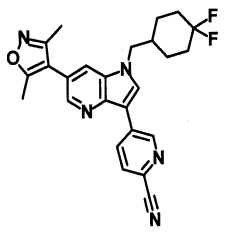
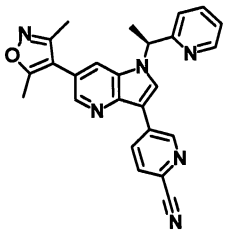
P-0560		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-phenyletyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	438,3
P-0561		1-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]-3-metyl-ure	494,1
P-0562		1-xyclopropyl-3-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]ure	520,1
P-0563		1-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]-3-metyl-ure	467,0
P-0564		1-xyclopropyl-3-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]ure	493,0
P-0565		metyl 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetat	467,0

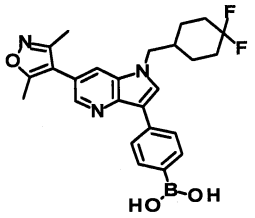
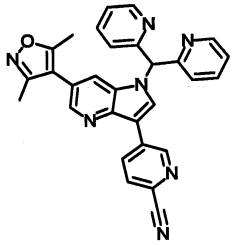
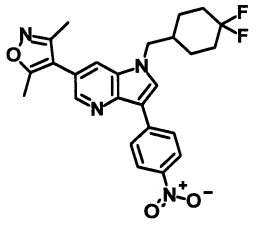
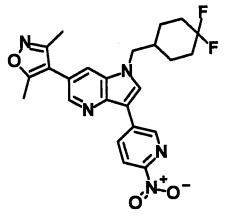
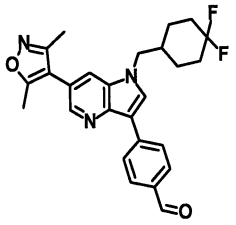
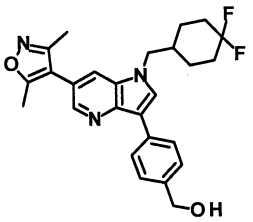
P-0566		axit 2,2-diflo-2-(4-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-((S)-1-(pyridin-2-yl)etyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)phenyl)axetic	488,9
P-0567		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-phenylpropyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	451,9
P-0568		3,5-dimetyl-4-[1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]-3-[4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	463,0
P-0569		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1R)-1-phenylpropyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	466,0
P-0570		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1R)-1-phenylpropyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	451,9
P-0571		điđoterio-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]metanol	454,5

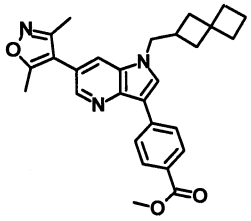
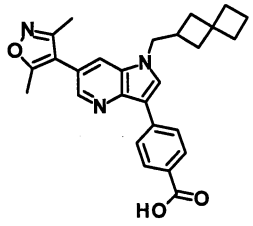
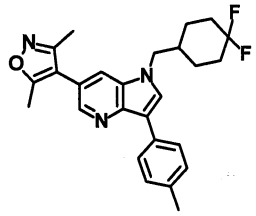
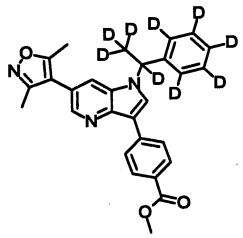
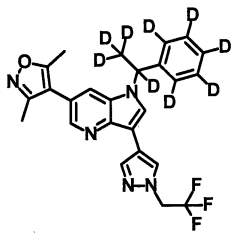
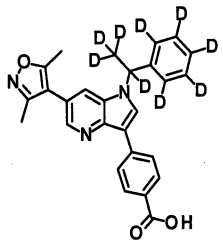
P-0572		4-[3-iot-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	445,0
P-0573		4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzonitril	419,9
P-0574		metyl 4-[1-[bis(2-pyridyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	516,0
P-0575		4-[1-[bis(2-pyridyl)metyl]-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	508,2
P-0576		axit 4-[1-[bis(2-pyridyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	502,4
P-0577		4-[1-(xyclooctylmetyl)-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	463,9

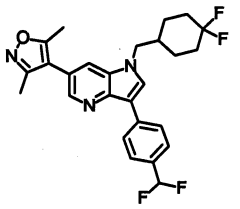
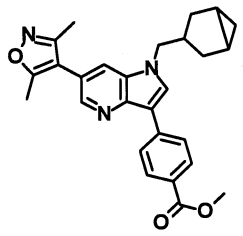
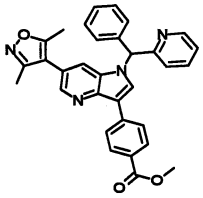
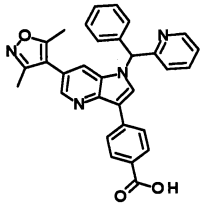
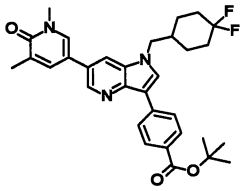
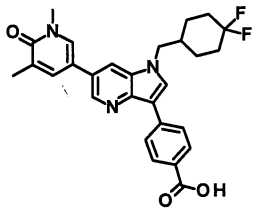
P-0578		metyl 4-[1-(xyclooctylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	472,0
P-0579		axit 4-[1-(xyclooctylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	458,0
P-0580		4-[3-iot-1-(spiro[2,5]octan-6-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	461,9
P-0581		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(spiro[2,5]octan-6-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	470,0
P-0582		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(spiro[2,5]octan-6-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	455,9
P-0583		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1R)-1-phenyletyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	437,9

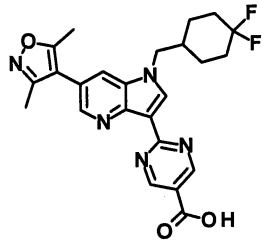
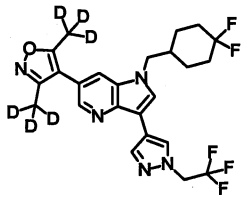
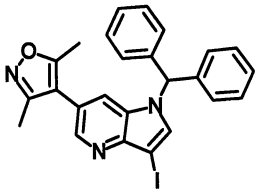
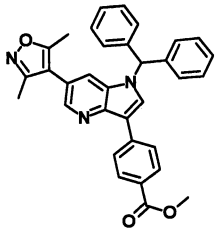
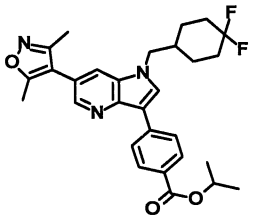
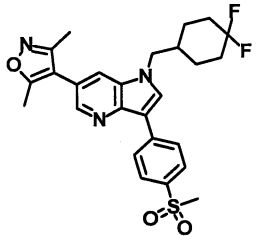
P-0584		1-[5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-pyridyl]-3-etyl-ure	509,5
P-0585		metyl 4-[1-(xycloheptylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	458,0
P-0586		4-[1-(xycloheptylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	444,0
P-0587		axit 2-[4-[1-(xycloheptylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic	458,0
P-0588		metyl 2-[4-[1-(xyclopentylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetat	444,2
P-0589		metyl 2-[4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetat	458,5

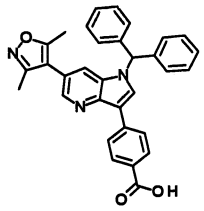
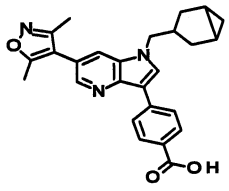
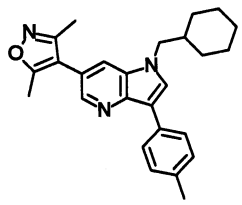
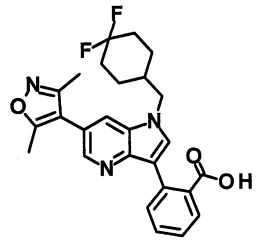
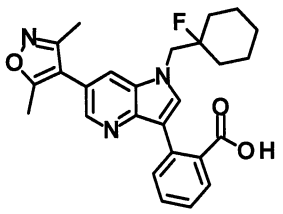
P-0590		axit 2-[4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic	444,0
P-0591		axit 2-[4-[1-(xyclopentylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic	429,2
P-0592		4-[1-[bis(2-pyridyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzonitril	482,9
P-0593		4-[1-[bis(2-pyridyl)metyl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	462,0
P-0594		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-cacbonitril	448,4
P-0595		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-cacbonitril	420,9

P-0596		axit [4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]boronic	465,8
P-0597		5-[1-[bis(2-pyridyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-cacbonitril	484,0
P-0598		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(4-nitrophenyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	466,9
P-0599		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(6-nitro-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	467,9
P-0600		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzaldehyt	449,9
P-0601		[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]metanol	452,3

P-0602		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(spiro[3,3]heptan-6-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	456,3
P-0603		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(spiro[3,3]heptan-6-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	441,9
P-0604		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	436,0
P-0605		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[1,2,2,2-tetrađoterio-1-(2,3,4,5,6-pentađoteriophenyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	460,9
P-0606		3,5-dimetyl-4-[1-[1,2,2,2-tetrađoterio-1-(2,3,4,5,6-pentađoteriophenyl)etyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol	474,9
P-0607		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[1,2,2,2-tetrađoterio-1-(2,3,4,5,6-pentađoteriophenyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	446,8

P-0608		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[4-(diflometyl)phenyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	472,0
P-0609		metyl 4-[1-(3-bixyclo[3,1,0]hexanylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	442,3
P-0610		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	515,1
P-0611		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	501,0
P-0612		tert-butyl 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(1,5-dimetyl-6-oxo-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	548,0
P-0613		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(1,5-dimetyl-6-oxo-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	492,0

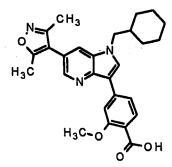
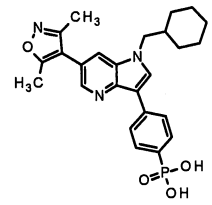
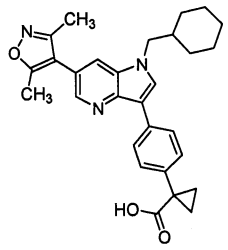
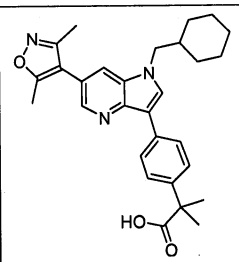
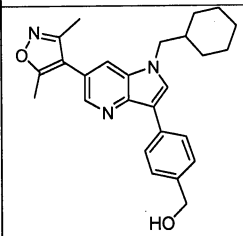
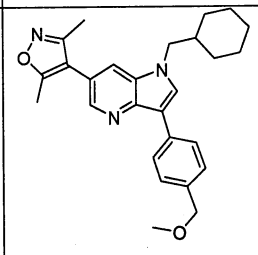
P-0614		axit 2-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-carboxylic	468,3
P-0615		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-bis(tridoteriometyl)isoxazol	500,3
P-0616		4-(1-benzhydryl-3-iot-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol	505,9
P-0617		metyl 4-[1-benzhydryl-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	514,0
P-0618		isopropyl 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat	508,0
P-0619		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(4-metylsulfonylphenyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	500,2

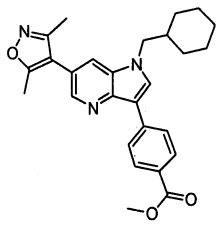
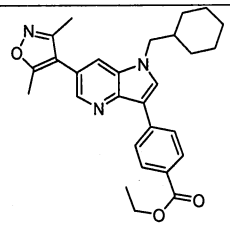
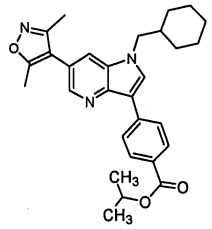
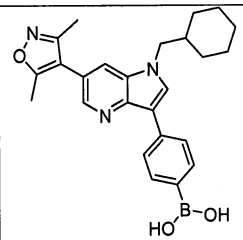
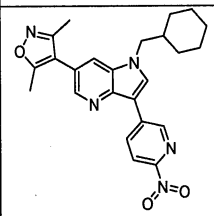
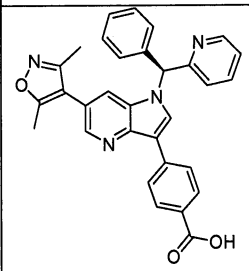
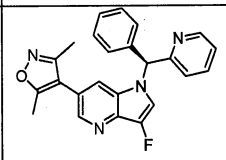
P-0620		axit 4-[1-benzhydryl-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	500,0
P-0621		axit 4-[1-(3-bixyclo[3,1,0]hexanylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	428,4
P-0622		4-[1-(xyclohexylmetyl)-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol	400,1
P-0398		axit 2-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	466,3
P-0501		axit 2-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-floxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic	448,3

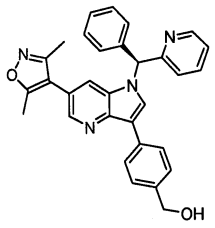
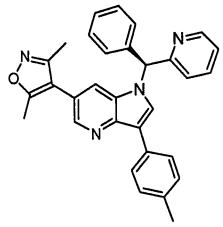
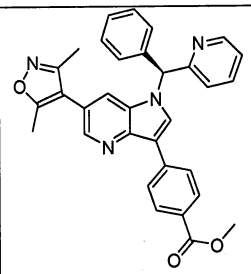
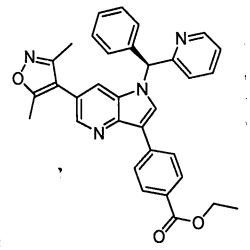
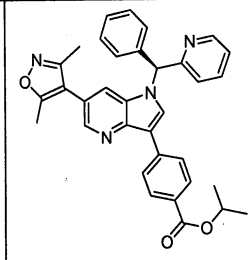
* MS(ESI) $[M-H^+]^-$ quan sát được.

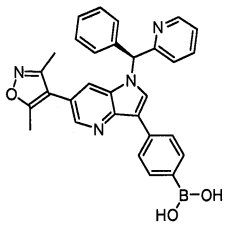
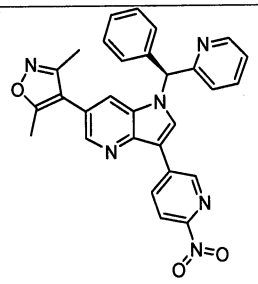
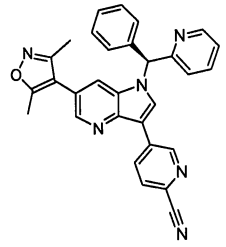
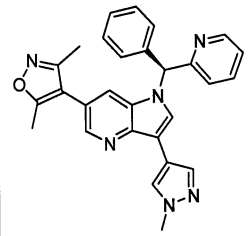
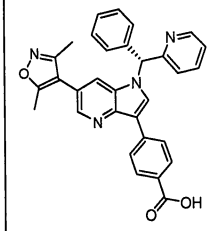
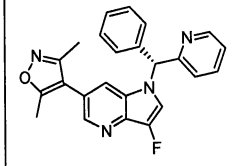
Các hợp chất liệt kê trong Bảng 30 dưới đây, ví dụ, hợp chất P-0700 đến P-0822 được điều chế theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 đến 56, ^1H NMR và dữ liệu phổ khối là thống nhất với cấu trúc của hợp chất

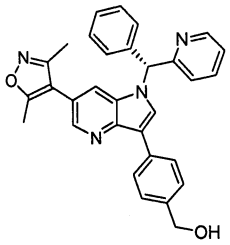
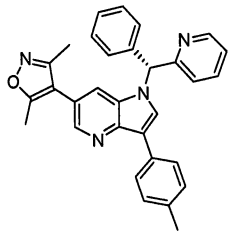
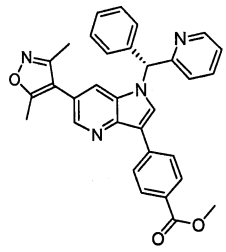
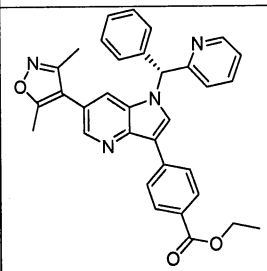
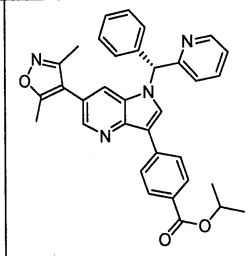
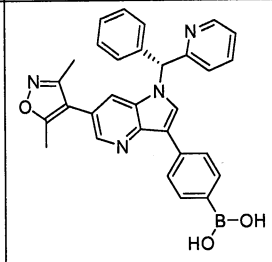
Bảng 30

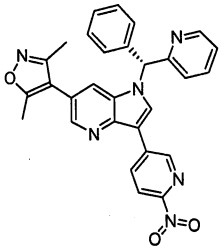
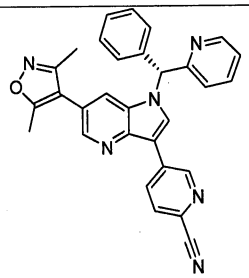
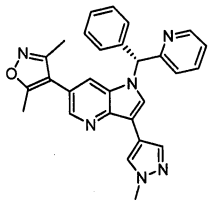
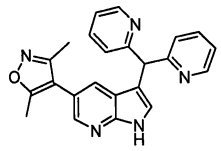
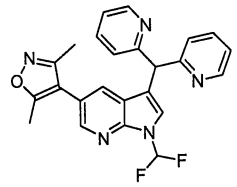
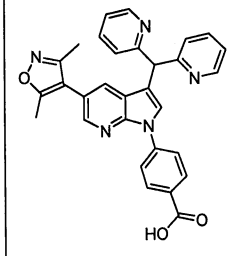
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên
P-0700		axit 4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-metoxy-benzoic
P-0701		axit [4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]phosphonic
P-0702		axit 1-[4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]xyclopropancarboxylic
P-0703		axit 2-[4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]-2-metyl-propanoic
P-0704		[4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]metanol
P-0705		4-[1-(xyclohexylmetyl)-3-[4-(metoxymetyl)phenyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

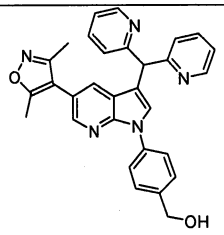
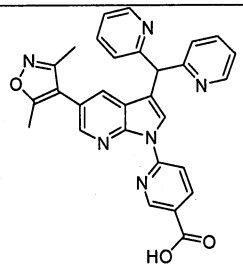
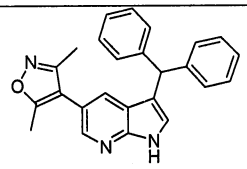
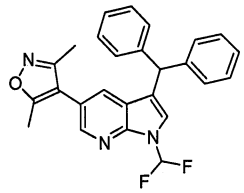
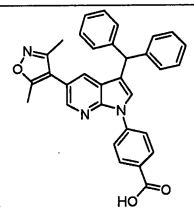
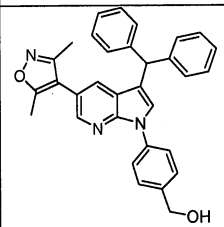
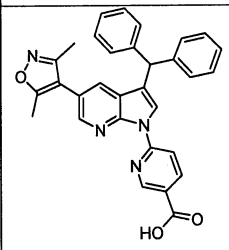
P-0706		metyl 4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat
P-0707		etyl 4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat
P-0708		isopropyl 4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat
P-0709		axit [4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]boronic
P-0710		4-[1-(xyclohexylmetyl)-3-(6-nitro-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0711		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0712		4-[3-flo-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

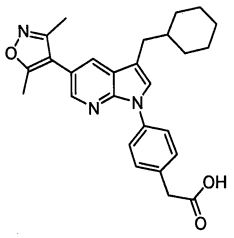
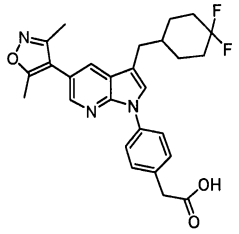
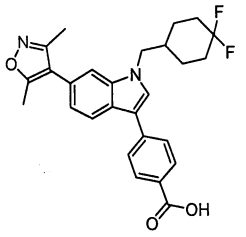
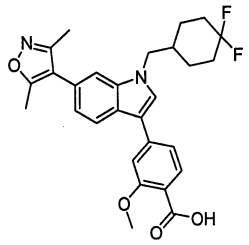
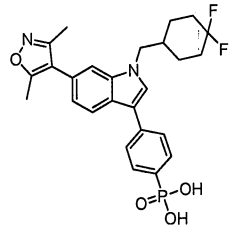
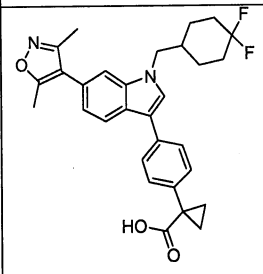
P-0713		[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]metanol
P-0714		3,5-dimetyl-4-[1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0715		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat
P-0716		etyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat
P-0717		isopropyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat

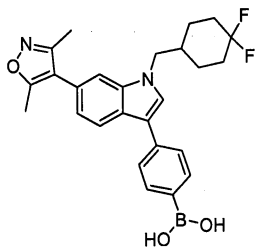
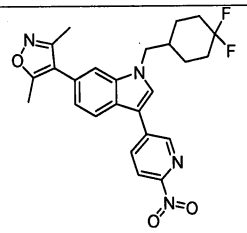
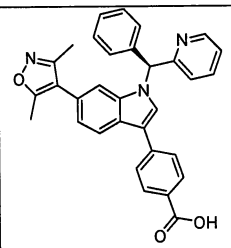
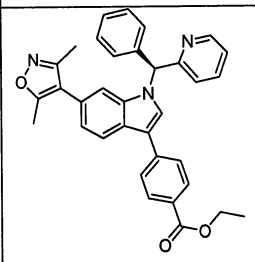
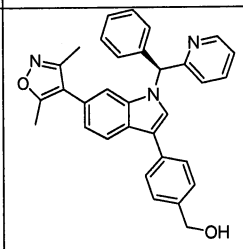
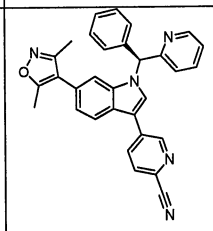
P-0718		axit [4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]boronic
P-0719		3,5-dimetyl-4-[3-(6-nitro-3-pyridyl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0720		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-cacbonitril
P-0721		3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0722		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0723		4-[3-flo-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

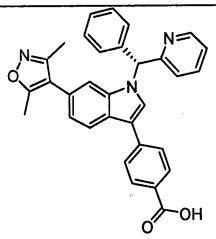
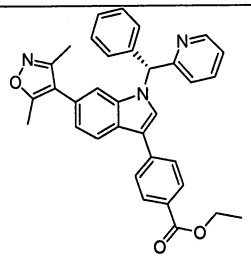
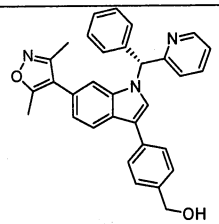
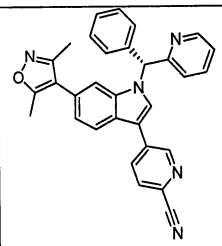
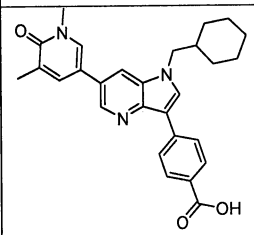
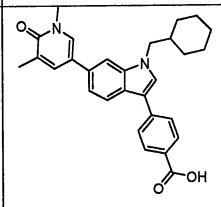
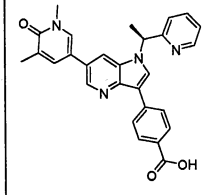
P-0724		[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]metanol
P-0725		3,5-dimetyl-4-[1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0726		metyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat
P-0727		etyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat
P-0728		isopropyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoat
P-0729		axit [4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]boronic

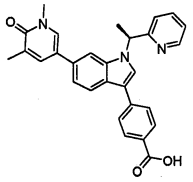
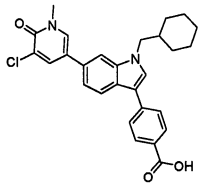
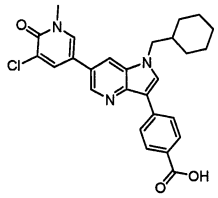
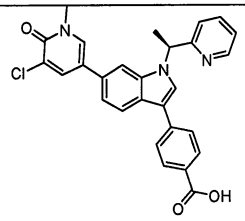
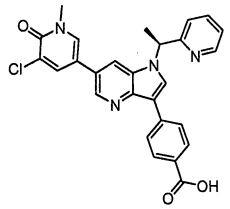
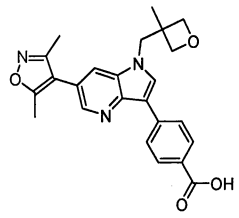
P-0730		3,5-dimetyl-4-[3-(6-nitro-3-pyridyl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0731		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-cacbonitril
P-0732		3,5-dimetyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0733		4-[3-[bis(2-pyridyl)metyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0734		4-[3-[bis(2-pyridyl)metyl]-1-(diflometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0735		axit 4-[3-[bis(2-pyridyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]benzoic

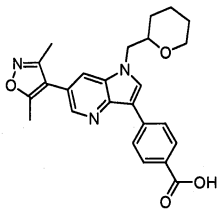
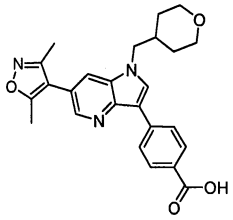
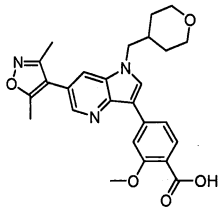
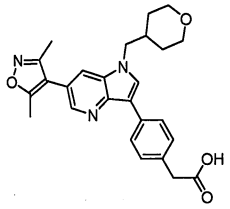
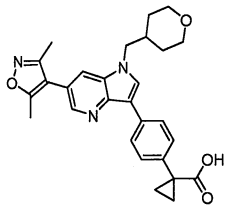
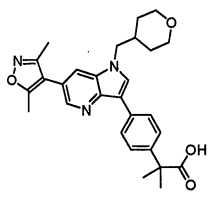
P-0736		[4-[3-[bis(2-pyridyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]phenyl]metanol
P-0737		axit 6-[3-[bis(2-pyridyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxylic
P-0738		4-(3-benzhydryl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0739		4-[3-benzhydryl-1-(diflometyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0740		axit 4-[3-benzhydryl-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]benzoic
P-0741		[4-[3-benzhydryl-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]phenyl]metanol
P-0742		axit 6-[3-benzhydryl-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]pyridin-3-carboxylic

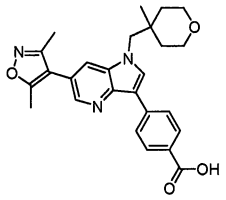
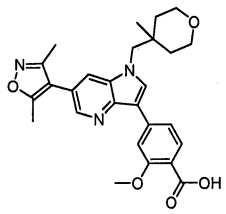
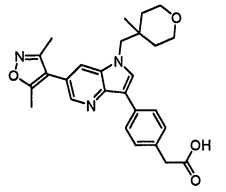
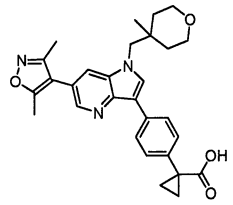
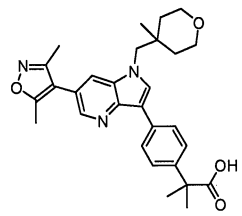
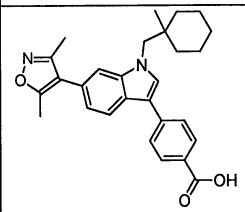
P-0743		axit 2-[4-[3-(xyclohexylmetyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]phenyl]axetic
P-0744		axit 2-[4-[3-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]phenyl]axetic
P-0745		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)indol-3-yl]benzoic
P-0746		axit 4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)indol-3-yl]-2-metoxy-benzoic
P-0747		axit [4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)indol-3-yl]phenyl]phosphonic
P-0748		axit 1-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)indol-3-yl]phenyl]xyclopropancarboxylic

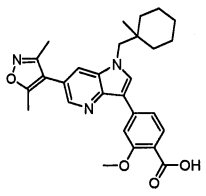
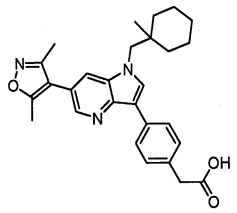
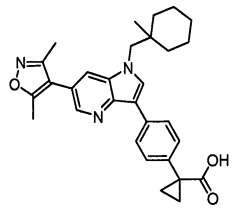
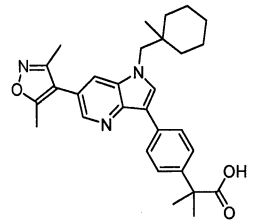
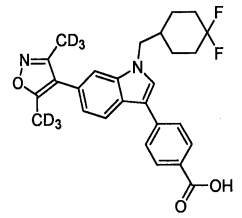
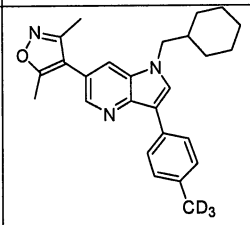
P-0749		axit [4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)indol-3-yl]phenyl]boronic
P-0750		4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-(6-nitro-3-pyridyl)indol-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0751		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]indol-3-yl]benzoic
P-0752		etyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]indol-3-yl]benzoat
P-0753		[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]indol-3-yl]phenyl]metanol
P-0754		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]indol-3-yl]pyridin-2-cacbonitril

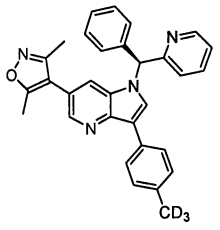
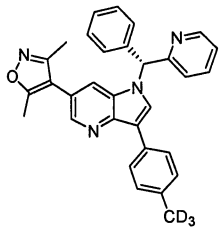
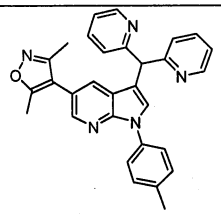
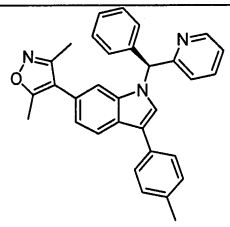
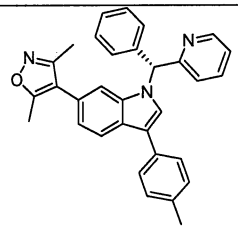
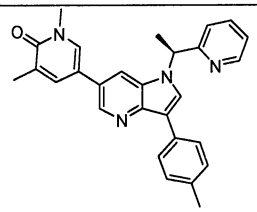
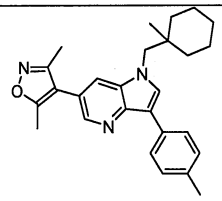
P-0755		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]indol-3-yl]benzoic
P-0756		etyl 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]indol-3-yl]benzoat
P-0757		[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]indol-3-yl]phenyl]metanol
P-0758		5-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]indol-3-yl]pyridin-2-cacbonitril
P-0759		axit 4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(1,5-dimetyl-6-oxo-3-pyridyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0760		axit 4-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(1,5-dimetyl-6-oxo-3-pyridyl)indol-3-yl]benzoic
P-0761		axit 4-[6-(1,5-dimetyl-6-oxo-3-pyridyl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic

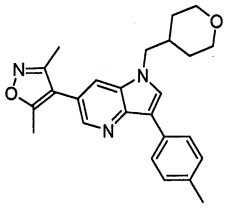
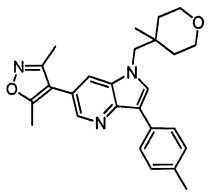
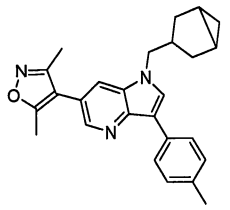
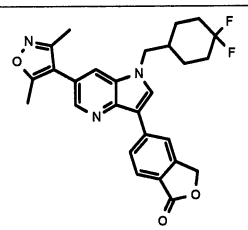
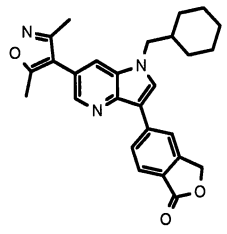
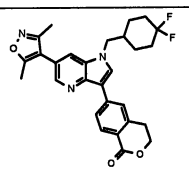
P-0762		axit 4-[6-(1,5-dimetyl-6-oxo-3-pyridyl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]indol-3-yl]benzoic
P-0763		axit 4-[6-(5-clo-1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)-1-(xyclohexylmetyl)indol-3-yl]benzoic
P-0764		axit 4-[6-(5-clo-1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)-1-(xyclohexylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0765		axit 4-[6-(5-clo-1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]indol-3-yl]benzoic
P-0766		axit 4-[6-(5-clo-1-metyl-6-oxo-3-pyridyl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0767		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic

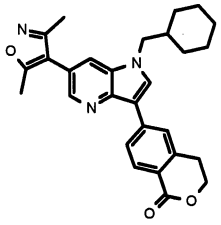
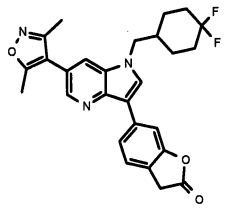
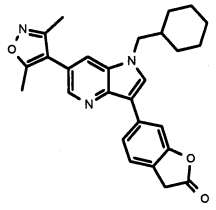
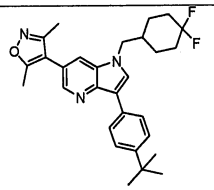
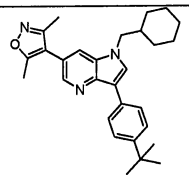
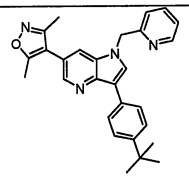
P-0768		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0769		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0770		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0771		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic
P-0772		axit 1-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]xyclopropancarboxylic
P-0773		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]-2-metyl-propanoic

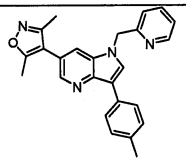
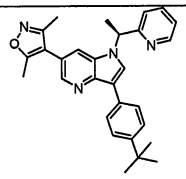
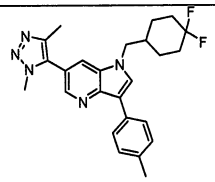
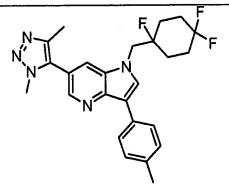
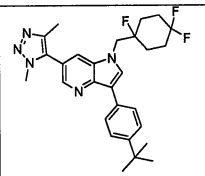
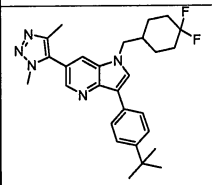
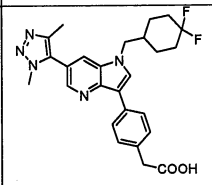
P-0774		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(4-metyltetrahydropyran-4-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0775		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(4-metyltetrahydropyran-4-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-metoxy-benzoic
P-0776		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(4-metyltetrahydropyran-4-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic
P-0777		axit 1-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(4-metyltetrahydropyran-4-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]xyclopropancarboxylic
P-0778		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(4-metyltetrahydropyran-4-yl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]-2-metyl-propanoic
P-0779		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]indol-3-yl]benzoic

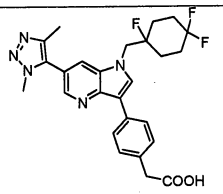
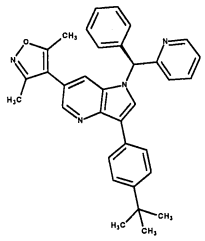
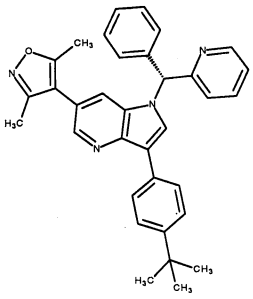
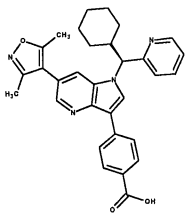
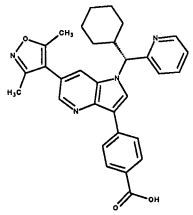
P-0780		axit 4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-metoxy-benzoic
P-0781		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic
P-0782		axit 1-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]xyclopropancarboxylic
P-0783		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]-2-metyl-propanoic
P-0784		axit 4-[6-[3,5-bis(triđoteriometyl)isoxazol-4-yl]-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]indol-3-yl]benzoic
P-0785		4-[1-(xyclohexylmetyl)-3-[4-(triđoteriometyl)phenyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

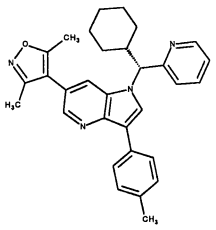
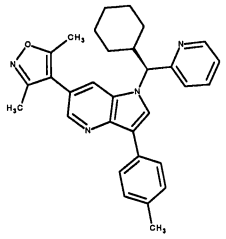
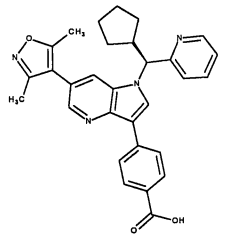
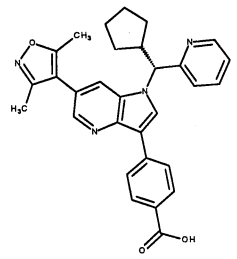
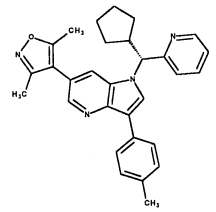
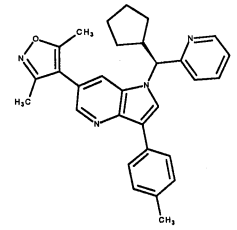
P-0786		3,5-dimetyl-4-[1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]-3-[4-(triđoteriometyl)phenyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0787		3,5-dimetyl-4-[1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]-3-[4-(triđoteriometyl)phenyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0788		4-[3-[bis(2-pyridyl)metyl]-1-(p-tolyl)pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0789		3,5-dimetyl-4-[1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]-3-(p-tolyl)indol-6-yl]isoxazol
P-0790		3,5-dimetyl-4-[1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]-3-(p-tolyl)indol-6-yl]isoxazol
P-0791		1,3-dimetyl-5-[3-(p-tolyl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]pyridin-2-on
P-0792		3,5-dimetyl-4-[1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol

P-0793		3,5-dimetyl-4-[3-(p-tolyl)-1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0794		3,5-dimetyl-4-[1-[(4-metyltetrahydropyran-4-yl)metyl]-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0795		4-[1-(3-bixyclo[3,1,0]hexanylmetyl)-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0796		5-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-3H-isobenzofuran-1-on
P-0797		5-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-3H-isobenzofuran-1-on
P-0798		6-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]isochroman-1-on

P-0799		6-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]isochroman-1-on
P-0800		6-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-3H-benzofuran-2-on
P-0801		6-[1-(xyclohexylmetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-3H-benzofuran-2-on
P-0802		4-[3-(4-tert-butylphenyl)-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0803		4-[3-(4-tert-butylphenyl)-1-(xyclohexylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0804		4-[3-(4-tert-butylphenyl)-1-(2-pyridylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

P-0805		3,5-dimetyl-4-[3-(p-tolyl)-1-(2-pyridylmetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]isoxazol
P-0806		4-[3-(4-tert-butylphenyl)-1-[(1S)-1-(2-pyridyl)etyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0807		1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin
P-0808		6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-3-(p-tolyl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin
P-0809		3-(4-tert-butylphenyl)-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin
P-0810		3-(4-tert-butylphenyl)-1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin
P-0811		axit 2-[4-[1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)pyrolo[3,2-

		b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic
P-0812		axit 2-[4-[6-(3,5-dimetyltriazol-4-yl)-1-[(1,4,4-trifloxyclohexyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]phenyl]axetic
P-0813		4-[3-(4-tert-butylphenyl)-1-[(S)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0814		4-[3-(4-tert-butylphenyl)-1-[(R)-phenyl(2-pyridyl)metyl]pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0815		axit 4-[1-[(S)-xyclohexyl(2-pyridyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0816		axit 4-[1-[(R)-xyclohexyl(2-pyridyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic

P-0817		4-[1-[(R)-xyclohexyl(2-pyridyl)metyl]-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0818		4-[1-[(S)-xyclohexyl(2-pyridyl)metyl]-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0819		axit 4-[1-[(S)-xyclopentyl(2-pyridyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0820		axit 4-[1-[(R)-xyclopentyl(2-pyridyl)metyl]-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]benzoic
P-0821		4-[1-[(R)-xyclopentyl(2-pyridyl)metyl]-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol
P-0822		4-[1-[(S)-xyclopentyl(2-pyridyl)metyl]-3-(p-tolyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl]-3,5-dimetyl-isoxazol

Ví dụ 57: Tính chất của hợp chất

Trong khi hoạt tính ức chế của hợp chất trên bromodomain bất kỳ và thể đột biến của nó là quan trọng với hoạt tính của chúng trong điều trị bệnh, hợp chất được mô tả ở đây thể hiện đặc tính thuận lợi đem lại các ưu điểm tốt như dược phẩm.

Hợp chất được mô tả ở đây là hữu dụng cho điều trị các rối loạn liên quan tới protein bromodomain và thể đột biến của nó.

Thử nghiệm liên kết sàng lọc Alpha

Liên kết của hợp chất có công thức (I) với bromodomain 2, 3 4 được đánh giá sử dụng thử nghiệm liên kết sàng lọc Alpha. Sự ức chế mối tương tác giữa bromodomain và protein đích axetylat hóa của nó (Filippakopoulos P et al. 2012) được xác định định lượng sử dụng protein BRD tái tổ hợp, peptit Histone 4 axetyl hóa và kỹ thuật AlphaScreen™. Khi không có sự ức chế liên kết protein BRD với các hạt thể nhận niken chelat AlphaScreen™ có thể tương tác với peptit Histone 4 axetylat hóa mà được cố định bởi các hạt được bao AlphaScreen™ Streptavidin. Tương tác này mang các hạt của thể cho và thể nhận lại gần nhau. Khoảng cách gần cho phép oxy đơn được sản xuất bởi sự kích hoạt laze của các hạt của thể cho để đi tới các hạt của thể nhận và tạo ra tín hiệu phát quang. Chất ức chế BRD làm giảm tín hiệu gần thông qua sự ức chế tương tác giữa BRD và peptit axetylat hóa.

Bromodomain tái tổ hợp ở người chứa đầu tận N của bromodomain (BRD2-BD1 (71-194), BRD3-BD1 (24-144) và BRD4-BD1 (44-164)) hoặc bromodomain kép (BRD4-BD12 (1-477), BRD4-BD12 (1-472)) được tạo ra và tinh sạch như được mô tả trong phần biểu hiện và tinh sạch protein. Peptit là Histon $H4_{1-21}K5_{Ac}K8_{Ac}K12_{Ac}K16_{Ac}$-Biotin ở người (Anaspec CA, USA).

Quy trình cho thử nghiệm BRD2, BRD3 và BRD4: Tất cả các thành phần được điều chế trong dung dịch đệm chứa HEPES 50 mM, pH=7,5, NaCl 100 mM, albumin huyết thanh bò 0,01% ("BSA"), Triton X-100 0,01%, ditiothreitol 2 mM ("DTT"). 7 µL protein Bromodomain và 7 µL peptit được bổ sung vào các giếng chứa 1µL các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm có công thức (I) hoặc chất dẫn thuốc DMSO trong Alphaplat (PerkinElmer GA, USA) và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 4 µL hỗn hợp hạt của thể cho và thể nhận được bổ sung với nồng độ cuối

cùng là 7,5 µg/ml. 30 phút sau khi bổ sung hạt, tín hiệu Alpha được đọc trên máy quang phổ Envision (λ_{Ex} 680 nm, λ_{Em} 520-620 nm). Nồng độ cuối cùng của protein bromodomain và peptit được thể hiện bên dưới.

Tên thử nghiệm	Protein BRD (nM)	Peptit (nM)
BRD2-BD1	6	41
BRD3-BD1	4	41
BRD4-BD1	6	41
BRD2-BD12	1	10
BRD4-BD12	3,7	37

Tất cả dữ liệu được chuẩn hóa với trung bình của 16 giếng đối chứng cao và 16 giếng đối chứng thấp trên mỗi đĩa. Phương pháp làm khớp đường cong bốn thông số của công thức sau được áp dụng:

Y=a+(b-a)/(1+(x/c)^d)

Trong đó 'a' là số tối thiểu, 'b' là số tối đa, 'c' là pIC50 và 'd' là độ dốc Hill.

Biểu hiện và tinh sạch protein

Bromodomain tái tổ hợp ở người gồm đầu tận N của bromodomain (BRD2-BD1 (71-194), BRD3-BD1 (24-144) và BRD4-BD1 (44-164)) hoặc bromodomain kép (BRD4-BD12 (1-477), BRD4-BD12 (1-472)) được biểu hiện trong các tế bào E. coli (trong vật truyền pET được cải biến) với đầu tận N gắn nhãn 6-His và được tinh sạch sử dụng sự kết hợp cả các bước sắc ký IMAC (ái lực Ni) và loại trừ kích thước.

Protein tái tổ hợp BRD được biểu hiện sử dụng E. coli chủng BL21-CodonPlus (DE3) (Agilent Technologies CA, USA). Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường Terrific Broth (TB) tới OD600 bằng 1,2 ở 37°C tại nhiệt độ được giảm xuống 25°C, protein được kích hoạt với ispropyl-ß-D-tiogalactopyranosit ("IPTG") 1,0 mM trong 12-18 giờ và được thu lại bằng ly tâm ở 8000 x g trong 20 phút. Các tế bào được tạo huyền phù lại trong K_2PO_4 0,1M pH=8,0, NaCl 250mM, 10% Glyxerol, 0,75% NP-40, Imidazol 25mM, beta-mercaptoetanol ("BME") 5 mM với Lysosym 0,2 mg/ml, phenylmetansulfonyl fluorua ("PMSF") 2,0mM, ADNaza I 25µg/ml, được ủ trong đá trong 30 phút và được phân giải bằng chất phá vỡ tế bào (MicroFluidics MA, USA).

Dịch phân giải được gạn bằng cách ly tâm ở 20.000 x g trong 2 giờ. Protein được giữ bằng nhựa Ni-NTA (Life Technologies, USA). Protein nhiễm tạp được rửa bỏ bằng Tris-HCl 25 mM pH=8,3, NaCl 250 mM, Glyxerol 12% và Imidazol 50 mM. Sau 3 bước rửa, protein được rửa giải rõ rệt sử dụng HEPES 50 mM pH=7,5, NaCl 500 mM và Imidazol 400 mM. Protein còn được tinh sạch sử dụng cột lọc Gel 26/600 Superdex 200 (GE Biosciences NJ, USA) trong HEPES 50 mM pH=7,5, NaCl 250 mM. Protein được chia thành các lượng nhỏ bằng nhau và làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng.

Thử nghiệm sinh trưởng tế bào ung thư

Chất ức chế bromodomain được công bố JQ1 và iBET 151 thể hiện hoạt tính trong hàng loạt các tế bào ung thư như tế bào ung thư bạch cầu và tế bào ung thư lymphô, tế bào u đa tủy, ung thư biểu mô đường giữa NUT và các tế bào u nguyên bào xốp (Dawson MA et al. 2011; Delmore JE 2011; Chen Z et al. 2013; Filippakopoulos P et al. 2010; Mertz JA et al. 2011; Ott CJ et al. 2012). Trong nghiên cứu này, các tác giả sáng chế đã thử nghiệm hợp chất ở các dòng tế bào ung thư khác nhau. MV-4-11 và MOLM-13 là dòng tế bào AML mang sự chuyển vị MLL-AF4 và MLL-AF9, theo thứ tự. MM.1S dòng tế bào u đa tủy. SK-N-AS, IMR-32 và SK-N-BE(2) là dòng tế bào u nguyên bào thần kinh. IMR-32 và SK-N-BE(2) dòng tế bào mang khuếch đại *MYCN*.

MV-4-11, MM.1S, IMR-32, SK-N-AS và SK-N-BE(2) thu được từ ATCC (IL, USA) và MOLM-13 được mua từ DSMZ (Braunschweig, German). Các tế bào được nuôi cấy như đề xuất bởi nguồn của họ. Đối với nghiên cứu ức chế sinh trưởng, 3000 tế bào được gieo cấy vào các giếng của đĩa 96 giếng trong 75 µL môi trường nuôi cấy. Sau vài giờ, môi trường sinh trưởng chứa hợp chất có công thức (I) được bổ sung vào các giếng. Hợp chất ở nồng độ cao nhất là 5 mM được pha loãng theo dãy 1:3 cho tổng hiệu giá 8 điểm với DMSO làm đối chứng. Lượng nhỏ 1µL của mỗi điểm pha loãng được bổ sung vào 249 µL môi trường sinh trưởng và 75 µL được bổ sung vào mỗi giếng chứa tế bào, tạo ra hợp chất 10µM với điểm nồng độ tối đa. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong tất cả các giếng là 0,2%. Các tế bào được ủ trong 72 giờ, và 25µL CellTiter Glo Reagent (Promega GA, USA) được bổ sung vào mỗi giếng. Đĩa được lắc trong khoảng 10 phút và tín hiệu hóa phát quang được đọc trên máy đọc vi đĩa Tecan. Sự phát quang được đo tương quan trực tiếp với số lượng tế bào.

Tất cả dữ liệu được chuẩn hóa với trung bình của 8 giếng đối chứng cao DMSO trên mỗi đĩa. Sau đó, phương pháp làm khớp đường cong bốn thông số của công thức sau được áp dụng:

Y=a+(b-a)/(1+(x/c)^d)

trong đó 'a' là số tối thiểu, 'b' là số tối đa, 'c' là pIC50 và 'd' là dốc Hill.

Các dữ liệu này thể hiện rằng chất ức chế bromodomain được thử nghiệm trong thử nghiệm phía trên ức chế sự sinh trưởng tế bào trong dòng tế bào ung thư.

Thử nghiệm chất chỉ thị Myc

Trong tế bào MV-4-11, BRD2, BRD3 và BRD4 liên kết với vùng khởi đầu *MYC* và điều khiển sự phiên mã của nó (Dawson MA et al. 2011). Chất ức chế bromodomain iBET 151 trong tài liệu tham khảo có thể phá vỡ sự lôi kéo BRD4 tới vùng khởi đầu *MYC* và sau đó sự phiên mã c-myc xuôi dòng (Dawson MA et al. 2011). Protein Myc là yếu tố phiên mã tạo heterodime với Max đối tác bắt buộc và điều khiển của sự phiên mã các gen quan trọng cho sự tăng sinh tế bào, sự biệt hóa tế bào, và sự chết theo chương trình của tế bào. Thử nghiệm chất chỉ thị Myc này được dùng để theo dõi tác dụng ức chế của hợp chất có công thức (I) trên sự biểu hiện gen phụ thuộc vào Myc. Hợp chất hiệu quả có thể có tác dụng trị liệu tiềm năng trong khối u gây ra bởi Myc.

Dòng tế bào chỉ thị MV-4-11 Myc được thiết lập bằng cách gây nhiễm MV-4-11 với lentivirut giả kiểu VSV-g biểu hiện gen luciferaza của đom đóm với sự điều khiển tối thiểu của (m) vùng khởi đầu CMV và đoạn lặp lại tandem của phần tử đáp ứng phiên mã hộp E (TRE) (Qiagen IL, USA) và chọn lọc các tế bào trong 2,5µg/ml Puromyxin.

Dòng tế bào chỉ thị MV-4-11 Myc được duy trì trong môi trường Dulbecco được cải biến Iscove chứa FBS 10%, PenStep 1% và Puromyxin 2,5 µg/ml. Các tế bào được ủ ở 37°C trong môi trường ẩm với 5% CO_2, 25.000 tế bào được gieo vào đĩa 96 giếng trong 50 µL nuôi cấy môi trường. Sau vài giờ, môi trường sinh trưởng chứa 2X hợp chất được bổ sung vào giếng. Hợp chất ở nồng độ cao nhất là 5 mM được pha loãng theo dãy 1:3 với tổng hiệu giá 8 điểm. Lượng nhỏ 1µl của mỗi điểm pha loãng được bổ sung vào 249µl môi trường sinh trưởng và 50µl được bổ sung vào mỗi giếng

chứa tế bào, tạo ra hợp chất 10 μM ở điểm nồng độ tối đa. Các tế bào được xử lý DMSO là đối chứng cao và các tế bào được xử lý JQ1 10μM là đối chứng thấp. Các tế bào được ủ trong 24 giờ tiếp và 25 μL CellTiter-Fluo Reagent (Promega GA, USA) được bổ sung vào mỗi giếng. Đĩa được lắc trong khoảng 2 phút và được ủ ở 37°C trong 0,5 giờ. Tín hiệu huỳnh quang được đọc trên máy đọc đĩa Tecan (λex=400 nm, λem=505 nm). 25 μL One-Glo Reagent (Promega GA, USA) được bổ sung sau đó vào đĩa. Tín hiệu hóa phát quang được đọc trên máy đọc đĩa Tecan. Các giá trị từ giếng mà không có tế bào được loại khỏi tất cả các mẫu cho sự sửa tín hiệu nhiễu. Huỳnh quang được sửa tín hiệu nhiễu tương quan trực tiếp với số lượng tế bào, và sự phát quang tương quan trực tiếp với hoạt tính báo cáo Myc.

Tất cả dữ liệu được chuẩn hóa với trung bình của 8 giếng đối chứng cao và 4 giếng đối chứng thấp trên mỗi đĩa. Phương pháp làm khớp đường cong bốn thông số của công thức sau được áp dụng:

Y=a+(b-a)/(1+(x/c)^d)

trong đó 'a' là số tối thiểu, 'b' là số tối đa, 'c' là pIC50 và 'd' là dốc Hill.

Hiện tại được hiểu rằng kết quả của các thử nghiệm này có thể khác nhau như các tình trạng thử nghiệm là khác nhau. Mức độ ức chế được xác định với tình trạng được mô tả ở đây thể hiện hoạt tính tương đối hợp chất được thử nghiệm với tình trạng cụ thể được sử dụng. Các thử nghiệm dựa trên tế bào có khả năng thể hiện sự biến thiên do sự phức tạp của hệ thống và tính nhạy cảm của chúng với thay đổi bất kỳ trong tình trạng thử nghiệm. Do vậy, một số mức độ ức chế trong các thử nghiệm dựa trên tế bào là chỉ thị của hợp chất có một số hoạt tính ức chế đối với các tế bào này, trong đó thiếu sự ức chế dưới ngưỡng của nồng độ cao nhất được thử nghiệm thể hiện không cần thiết rằng hợp chất không có hoạt tính ức chế tế bào, chỉ với tình trạng được thử nghiệm, không có ức chế nào được quan sát thấy. Trong một số trường hợp, hợp chất không được thử nghiệm trong tất cả các thử nghiệm, hoặc các kết quả của thử nghiệm không có hiệu lực.

Bảng dưới đây cung cấp dữ liệu cho thấy hoạt tính ức chế hóa sinh BRD4 và hoạt tính ức chế sự tăng trưởng tế bào MV-4-11 đối với hợp chất ví dụ như được mô tả ở đây. Trong bảng dưới đây, hoạt tính trong thử nghiệm được cung cấp như sau: +++ = $IC_{50} \leq 1$ μM; ++ = 1 μM < $IC_{50} \leq 10$ μM; + = 10 μM < $IC_{50} \leq 200$ μM

Hợp chất số	Hoạt tính hóa sinh (IC_{50} µM)	Hoạt tính hóa sinh (IC_{50} µM)	Hoạt tính tế bào (IC_{50} µM)
	BRD4(1) H4	BRD4(1 2) H4	Tăng trưởng MV-4-11 3d-
P-0001	++		
P-0002	++		
P-0003	+++		+++
P-0004	++		
P-0005	+++		+++
P-0006	++		
P-0007	+++		+++
P-0008	++		
P-0009	+++		+++
P-0010	++		
P-0011	+++		+++
P-0012	+++		++
P-0013	+++		+++
P-0014	+++		+++
P-0015	++		
P-0016	++		
P-0017	++		++
P-0018	++		
P-0019	+++		+++
P-0020	+++		+++
P-0021	+++		+++
P-0022	+++		+++
P-0023	++		++
P-0024	+++		++
P-0025	+++		++
P-0026	+++		++
P-0027	+++		++
P-0028	+++		+++
P-0029	+++		++
P-0030	+++		+++
P-0031	+++		++
P-0032	++		++
P-0033	++		++
P-0034	+++		+++
P-0035	++		++
P-0036	+++		++
P-0037	+++		+++
P-0038	+++		+++
P-0039	+++		++
P-0040	+++		+++
P-0041	+++		++
P-0042	+++		+++
P-0043	+++		++
P-0044	+++		+++
P-0045	+++		+++
P-0046	++		++

P-0047	+++		++
P-0048	+++		++
P-0049	+++		++
P-0050	+		
P-0051	+++		
P-0052	++		++
P-0053	++		++
P-0054	++		++
P-0055	++		++
P-0056	++		++
P-0057	++		+++
P-0058	++		++
P-0059	++		++
P-0060	+++		++
P-0061	++		++
P-0062	+++		++
P-0063	+++		+++
P-0064	+++		+++
P-0065	++		
P-0066	+++		+++
P-0067	+++		
P-0068	++		
P-0069	++		
P-0070	++		
P-0071	+++		++
P-0072	++		
P-0073	+++		+++
P-0074	++		
P-0075	+++		++
P-0076	+++		+++
P-0077	+++		++
P-0078	+++		++
P-0079	+++		++
P-0080	+++		+++
P-0081	+++		
P-0082	++		
P-0083	++		++
P-0084	+++		+++
P-0085	+++		++
P-0086	++		
P-0087	++		
P-0088	++		
P-0089	+++		++
P-0090	+++		++
P-0091	+++		++
P-0092	+++		++
P-0093	++		++
P-0094	++		
P-0095	++		
P-0096	++		

P-0097	++		++
P-0098	+++		++
P-0099	++		++
P-0100	++		++
P-0101	+++		+++
P-0102	++		++
P-0103	+++		++
P-0104	+++		++
P-0105	+++		++
P-0106	+++		+++
P-0108	+++		+++
P-0109	+++		++
P-0110	+++		+++
P-0111	+++		+++
P-0112	+++		+++
P-0113	+++		++
P-0114	+++		+++
P-0115	+++		+++
P-0116	+++		++
P-0117	+++		+++
P-0118	+++		+++
P-0119	++		++
P-0120	+++		++
P-0121	+++		+++
P-0122	+++		+++
P-0123	+++		+++
P-0124	+++		+++
P-0125	+++		+++
P-0126	+++		+++
P-0127	+++		+++
P-0128	+++		+++
P-0129	+++		+++
P-0130	++		
P-0131	+++		+++
P-0132	+++		+++
P-0133	+++		+++
P-0134	+++		+++
P-0135	+++		+++
P-0136	+++		++
P-0137	+++		+++
P-0138	+++		+++
P-0139	+++		+++
P-0140	+++		+++
P-0141	+++		++
P-0142	+++		++
P-0143	+++		+++
P-0144	+++		++
P-0145	+++		+++
P-0146	+++		+++
P-0147	+++		+++

P-0148	+++		+++
P-0149	+++		+++
P-0150	+++		+++
P-0151	+++		+++
P-0152	+++		+++
P-0153	+++		+++
P-0154	+++		+++
P-0155	+++		+++
P-0156	+++		+++
P-0157	+++		+++
P-0158	+++		+++
P-0159	+++		+++
P-0160	+++		+++
P-0161	+++		+++
P-0162	+++		+++
P-0163	+++		+++
P-0164	+++		+++
P-0165	+++		+++
P-0166	+++		+++
P-0167	+++		+++
P-0168	+++		+++
P-0169	+++		
P-0170	+++		+++
P-0171	+++		+++
P-0172	+++		+++
P-0173	+++		+++
P-0174	++		++
P-0175	++		
P-0176	+++		+++
P-0177	+++		+++
P-0178	++		++
P-0179	++		++
P-0180	++		++
P-0181	++		+++
P-0182	++		+++
P-0183	++		+++
P-0184	+++		+++
P-0185	+++		+++
P-0186	+++		+++
P-0187	+++		+++
P-0188	+++		+++
P-0189	+++		+++
P-0190	+++		+++
P-0191	++		+++
P-0192	+++		+++
P-0193	+++		+++
P-0194	+++		+++
P-0195	+++		+++
P-0196	+++		+++
P-0197	+++		+++

P-0198	+++		+++
P-0199	+++		+++
P-0200	+++		+++
P-0201	+++		+++
P-0202	+++		+++
P-0203	+++		+++
P-0204	+++		+++
P-0205	+++		+++
P-0206	+++		++
P-0207	+++		+++
P-0208	+++		++
P-0209	+++		+++
P-0210	+++		+++
P-0211	+++		+++
P-0212	+++		+++
P-0213	+++		+++
P-0214	+++		+++
P-0215	+++		+++
P-0216	+++		+++
P-0217	+++		+++
P-0218	+++		+++
P-0219	+++		+++
P-0220	+++		+++
P-0221	+++		+++
P-0222	+++		+++
P-0223			+++
P-0224	+++		+++
P-0250		+++	+++
P-0251		+++	+++
P-0252		+++	+++
P-0253		+++	+++
P-0254		+++	+++
P-0255		+++	+++
P-0256		+++	+++
P-0257	+++	+++	+++
P-0258		+++	+++
P-0259		+++	+++
P-0260		+++	+++
P-0261		+++	+++
P-0262	+++	+++	+++
P-0263		+++	
P-0264	+++	++	+++
P-0265	+++	+++	+++
P-0266	+++	+++	+++
P-0267	+++	+++	+++
P-0268	+++	+++	+++
P-0269	+++	+++	++
P-0270	+++	+++	+++
P-0271	+++	+++	+++
P-0272	+++	+++	+++

P-0273	+++	+++	+++
P-0274	+++	+++	+++
P-0275	+++	+++	+++
P-0276	+++	+++	+++
P-0277	+++	+++	+++
P-0278	+++	+++	+++
P-0279	+++	+++	+++
P-0280	+++	+++	+++
P-0281	+++	+++	+++
P-0282	+++	++	+++
P-0283	++	++	++
P-0284	+++	++	++
P-0285	++	+	++
P-0286		+++	+
P-0287	+++	+++	+++
P-0288	+++	+++	+++
P-0289	+++	+++	+++
P-0290	+++	+++	+++
P-0291	+++	+	++
P-0292	+		++
P-0293	+	+	+
P-0294	+	+++	++
P-0295	+++	+++	+++
P-0296	+++	+++	+++
P-0297	+++	+++	+++
P-0298	+++	+++	+++
P-0299	+++	+++	+++
P-0300	+++	+++	+++
P-0301	+++	+++	+++
P-0302	+++	+++	+++
P-0303	+++	+++	+++
P-0304	+++	+++	+++
P-0305	+++	+++	+++
P-0306	+++	+++	+++
P-0307	+++	+++	++
P-0308	+++	+++	+++
P-0309	+++	+++	+++
P-0310	+++	+++	+++
P-0311	+++	++	+++
P-0312	++	+	+
P-0313	+	+++	+
P-0314	+++	+++	+++
P-0315	+++	+++	+++
P-0316	+++	+++	+++
P-0317	+++	+++	+++
P-0318	+++	+++	+++
P-0319	+++	+++	+++
P-0320	+++	+++	+++
P-0321	+++	++	+++
P-0322	+	+	++

P-0323	+	+++	+
P-0324	+++	+++	+++
P-0325	+++	+++	+++
P-0326	+++	+++	+++
P-0327	+++	+++	+++
P-0328	+++	+++	++
P-0329	+++	+++	++
P-0330	+++	+++	+++
P-0331	+++	+++	+++
P-0332	+++	+++	+++
P-0333	+++	+++	+++
P-0334		+++	+++
P-0335		+++	+++
P-0336		+++	+++
P-0337		+++	+++
P-0338		+++	+++
P-0339		+++	+++
P-0340		+++	+++
P-0341		+++	+++
P-0342		+++	+++
P-0343		+++	+++
P-0344		+++	+++
P-0345		+++	+++
P-0346		+++	+++
P-0347		+++	+++
P-0348		+++	+++
P-0349		+++	+++
P-0350		+++	+++
P-0351		+++	+++
P-0352		+++	+++
P-0353		+++	+++
P-0354		+++	+++
P-0355		+++	+++
P-0356		+++	+++
P-0357		+++	+++
P-0358			+
P-0359			+
P-0360		++	+
P-0361		+++	+++
P-0362		+++	+++
P-0363		+++	+++
P-0364		+++	+++
P-0365		+++	+++
P-0366		+++	+++
P-0367		+++	+++
P-0368		+++	+++
P-0369	+++	+++	+++
P-0370	+++	+++	+++
P-0371	+++	+++	+++
P-0372	+++	+++	+++

P-0373		+++	+++
P-0374		++	+
P-0375		+++	+++
P-0376		+++	+++
P-0377		+++	+++
P-0378		+++	+++
P-0379		+++	+++
P-0380		+++	+++
P-0381		+++	+++
P-0382		+++	+++
P-0383		+++	+++
P-0384		+++	+++
P-0385		+++	+++
P-0386		+++	+
P-0387		+++	+++
P-0388		+++	+++
P-0389		+++	+++
P-0390		+++	+++
P-0391		+++	+++
P-0392		+++	+++
P-0393		+++	+++
P-0394		+++	+++
P-0395		+++	+++
P-0396		+++	+++
P-0397		+++	+++
P-0398		+++	+++
P-0399		+++	+++
P-0400		+++	+++
P-0401		+++	+++
P-0402		+++	+++
P-0403		+++	+++
P-0404		+++	+++
P-0405		+++	+++
P-0406		+++	+++
P-0407		+++	+++
P-0408		+++	+++
P-0409		+++	+++
P-0410		+++	+++
P-0411		+++	+++
P-0412		+++	+++
P-0413		+++	+++
P-0414		+++	+++
P-0415		+++	+++
P-0416		+++	+++
P-0417		+++	+++
P-0418		+++	+++
P-0419		+++	+++
P-0420		+++	+
P-0424		+++	+++
P-0427		+++	+++

P-0428		+++	++
P-0429		+++	++
P-0430		+++	+++
P-0431		+++	+++
P-0432		+++	+++
P-0433		+++	+++
P-0434		+++	+++
P-0435		+++	+++
P-0436		+++	+++
P-0437		+++	+++
P-0438		+++	+++
P-0440		+++	+++
P-0441		+++	++
P-0442		+++	+++
P-0443		+++	++
P-0448		+++	+++
P-0451		++	+
P-0452		+++	++
P-0453		+++	+++
P-0454		+++	+++
P-0455		+++	+++
P-0456		+++	+++
P-0457		+++	+++
P-0458		+++	+++
P-0459		+++	++
P-0460		+++	+++
P-0461		+++	+++
P-0462		+++	++
P-0463		+++	+++
P-0464		+++	+++
P-0465		+++	+++
P-0466		+++	+++
P-0467		+++	+++
P-0468		+++	+++
P-0469		+++	+++
P-0470		+++	+++
P-0471		+++	+++
P-0472		+++	+++
P-0473		+++	+++
P-0474		+++	+++
P-0475		+++	+++
P-0476		+++	+++
P-0477		+++	++
P-0478		+++	+++
P-0479		+++	+++
P-0480		+++	++
P-0481		+++	+++
P-0482		+++	+
P-0483		+++	+++
P-0484		+++	+++

P-0485		+++	+++
P-0486		+++	+++
P-0487		+++	+++
P-0488		+++	+++
P-0489		+++	+++
P-0490		+++	+++
P-0491		+++	+++
P-0492		+++	+++
P-0493		+++	+++
P-0494		+++	+++
P-0495		+++	+++
P-0496		+++	+++
P-0497		+++	+++
P-0498		+++	+++
P-0499		+++	+++
P-0500		+++	+++
P-0501		+++	+++
P-0502		+++	+++
P-0503		+++	+++
P-0504		+++	+++
P-0505		+++	+++
P-0506		+++	+++
P-0507		+++	+++
P-0508		+++	+++
P-0509		+++	+++
P-0510		+++	+++
P-0511		+++	+++
P-0512		+++	+++
P-0513		+++	+++
P-0514		+++	+++
P-0515		+++	+++
P-0516		+++	+++
P-0517		++	++
P-0518		++	+
P-0519		+++	+++
P-0520		+++	+++
P-0521		+++	+++
P-0522		+++	+++
P-0523		+++	+++
P-0524		+++	+++
P-0525		+++	+++
P-0526		+++	+++
P-0527		+++	+++
P-0528		+++	+++
P-0529		+++	+++
P-0530		+++	+++
P-0531		+++	+++
P-0532		+++	+++
P-0533		+++	+++
P-0534		+++	++

P-0535		+++	+++
P-0536		+++	+++
P-0537		+++	+++
P-0538		+++	+++
P-0539		+++	+++
P-0540		+++	+++
P-0541		+++	+++
P-0542		+++	+++
P-0543		+++	+++
P-0544		+++	++
P-0545		+++	+++
P-0546		+++	+++
P-0547		+++	+++
P-0548		+++	+++
P-0549		+++	+++
P-0550		+++	++
P-0551		+++	+++
P-0552		+++	+++
P-0553		+++	+++
P-0554		+++	+++
P-0555		+++	+++
P-0556		+++	+++
P-0557		+++	+++
P-0558		+++	+++
P-0559		+++	+++
P-0560		+++	+++
P-0561		+++	+++
P-0562		+++	+++
P-0563		+++	+++
P-0564		+++	+++
P-0565		+++	+++
P-0566		+++	++
P-0567		+++	+++
P-0568		+++	+++
P-0569		+++	+++
P-0570		+++	+++
P-0571		+++	+++
P-0572		+++	+++
P-0573		+++	+++
P-0574		+++	+++
P-0575		+++	+++
P-0576		+++	+++
P-0577		+++	+++
P-0578		+++	++
P-0579		+++	+++
P-0580		+++	+++
P-0581		+++	++
P-0582		+++	+++
P-0583		+++	+++
P-0584		+++	+++

P-0585		+++	++
P-0586		+++	+++
P-0587		+++	+++
P-0588		+++	+++
P-0589		+++	+++
P-0590		+++	+++
P-0591		+++	+++
P-0592		+++	+++
P-0593		+++	+++
P-0594		+++	+++
P-0595		+++	+++
P-0596		+++	+++
P-0597		+++	+++
P-0598		+++	+++
P-0599		+++	+++
P-0600		+++	+++
P-0601		+++	+++
P-0602		+++	+++
P-0603		+++	+++
P-0604		+++	+++
P-0605			+++
P-0606			+++
P-0607			+++
P-0608			+++

Các hợp chất P-0001 đến P-0106, P-0108 đến P-0246 và P-0250-0372, ví dụ, hợp chất P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0029, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0039, P-0040, P-0041, P-0042, P-0043, P-0044, P-0045, P-0046, P-0047, P-0048, P-0049, P-0050, P-0051, P-0052, P-0053, P-0054, P-0055, P-0056, P-0057, P-0058, P-0059, P-0060, P-0061, P-0062, P-0063, P-0064, P-0065, P-0066, P-0067, P-0068, P-0069, P-0070, P-0071, P-0072, P-0073, P-0074, P-0075, P-0076, P-0077, P-0078, P-0079, P-0080, P-0081, P-0082, P-0083, P-0084, P-0085, P-0086, P-0087, P-0088, P-0089, P-0090, P-0091, P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0108, P-0109, P-0110, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0130, P-0131, P-0132, P-0134, P-0135, P-0136, P-0137, P-0138, P-0139, P-0140, P-0141, P-0142,

P-0143, P-0144, P-0145, P-0146, P-0147, P-0148, P-0149, P-0150, P-0151, P-0152, P-0153, P-0154, P-0156, P-0157, P-0158, P-0159, P-0160, P-0161, P-0163, P-0164, P-0165, P-0167, P-0168, P-0169, P-0170, P-0171, P-0172, P-0173, P-0174, P-0175, P-0176, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0183, P-0185, P-0186, P-0187, P-0188, P-0189, P-0190, P-0191, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0196, P-0197, P-0198, P-0199, P-0200, P-0201, P-0202, P-0203, P-0204, P-0205, P-0206, P-0207, P-0208, P-0209, P-0210, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216, P-0217, P-0218, P-0219, P-0220, P-0221, P-0222, P-0223, P-0224, P-0225, P-0226, P-0227, P-0228, P-0229, P-0230, P-0231, P-0232, P-0233, P-0234, P-0235, P-0236, P-0237, P-0238, P-0239, P-0240, P-0241, P-0242, P-0243, P-0244, P-0245, P-0246, P-0250, P-0251, P-0252, P-0253, P-0254, P-0255, P-0256, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0261, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0292, P-0293, P-0294, P-0295, P-0296, P-0297, P-0298, P-0299, P-0300, P-0301, P-0302, P-0303, P-0304, P-0305, P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0310, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0315, P-0316, P-0317, P-0318, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0333, P-0334, P-0335, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0349, P-0350, P-0351, P-0352, P-0353, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0360, P-0361, P-0362, P-0363, P-0364, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369, P-0370, P-0371 hoặc P-0372 có IC_{50} thấp hơn 10μM ở ít nhất một thử nghiệm tế bào bromodomain được mô tả ở trên trong Ví dụ 57.

Các hợp chất P-0373 đến P-0420, P-0424, P-0427 đến P-0438, P-0440 đến P-0443, P-0448, và P-0451 đến P-0622, ví dụ, hợp chất P-0373, P-0374, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378, P-0378, P-0379, P-0381, P-0382, P-0383, P-0384, P-0385, P-0386, P-0387, P-0388, P-0389, P-0390, P-0391, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0397, P-0399, P-0400, P-0401, P-0402, P-0403, P-0404, P-0405, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409, P-0410, P-0411, P-0412, P-0413, P-0414, P-0415, P-0416, P-0417, P-0418, P-0419, P-0420, P-0424, P-0427, P-0428, P-0429, P-0430, P-0431, P-0432, P-0433, P-0434, P-0435, P-0436, P-0437, P-0438, P-0440, P-0441, P-0442, P-0443, P-

0448, P-0451, P-0452, P-0453, P-0454, P-0455, P-0456, P-0457, P-0458, P-0459, P-0460, P-0461, P-0462, P-0463, P-0464, P-0465, P-0466, P-0467, P-0468, P-0469, P-0470, P-0471, P-0472, P-0473, P-0474, P-0475, P-0476, P-0477, P-0478, P-0479, P-0480, P-0481, P-0482, P-0483, P-0484, P-0485, P-0486, P-0487, P-0488, P-0489, P-0490, P-0491, P-0492, P-0493, P-0494, P-0495, P-0496, P-0497, P-0498, P-0499, P-0500, P-0501, P-0502, P-0503, P-0504, P-0505, P-0506, P-0507, P-0508, P-0509, P-0510, P-0511, P-0512, P-0513, P-0514, P-0515, P-0516, P-0517, P-0518, P-0519, P-0520, P-0521, P-0522, P-0523, P-0524, P-0525, P-0526, P-0527, P-0528, P-0529, P-0530, P-0531, P-0532, P-0533, P-0534, P-0535, P-0536, P-0537, P-0538, P-0539, P-0540, P-0541, P-0542, P-0543, P-0544, P-0545, P-0546, P-0547, P-0548, P-0549, P-0550, P-0551, P-0552, P-0553, P-0554, P-0555, P-0556, P-0557, P-0558, P-0559, P-0560, P-0561, P-0562, P-0563, P-0564, P-0565, P-0566, P-0567, P-0568, P-0569, P-0570, P-0571, P-0572, P-0573, P-0574, P-0575, P-0576, P-0577, P-0578, P-0579, P-0580, P-0581, P-0582, P-0583, P-0584, P-0585, P-0586, P-0587, P-0588, P-0589, P-0590, P-0591, P-0592, P-0593, P-0594, P-0595, P-0596, P-0597, P-0598, P-0599, P-0600, P-0601, P-0602, P-0603, P-0604, P-0605, P-0606, P-0607, P-0608, P-0609, P-0610, P-0611, P-0612, P-0613, P-0614, P-0615, P-0616, P-0617, P-0618, P-0619, P-0620, P-0621 hoặc P-0622 có IC_{50} thấp hơn 10 μM ở ít nhất một thử nghiệm tế bào bromodomain được mô tả ở trên trong Ví dụ 57.

Các hợp chất P-0700 đến P-0822, ví dụ, hợp chất P-0700, P-0701, P-0702, P-0703, P-0704, P-0705, P-0706, P-0707, P-0708, P-0709, P-0710, P-0711, P-0712, P-0713, P-0714, P-0715, P-0716, P-0717, P-0718, P-0719, P-0720, P-0721, P-0722, P-0723, P-0724, P-0725, P-0726, P-0727, P-0728, P-0729, P-0730, P-0731, P-0732, P-0733, P-0734, P-0735, P-0736, P-0737, P-0738, P-0739, P-0740, P-0741, P-0742, P-0743, P-0744, P-0745, P-0746, P-0747, P-0748, P-0749, P-0750, P-0751, P-0752, P-0753, P-0754, P-0755, P-0756, P-0757, P-0758, P-0759, P-0760, P-0761, P-0762, P-0763, P-0764, P-0765, P-0766, P-0767, P-0768, P-0769, P-0770, P-0771, P-0772, P-0773, P-0774, P-0775, P-0776, P-0777, P-0778, P-0779, P-0780, P-0781, P-0782, P-0783, P-0784, P-0785, P-0786, P-0787, P-0788, P-0789, P-0790, P-0791, P-0792, P-0793, P-0794, P-0795, P-0796, P-0797, P-0798, P-0799, P-0800, P-0801, P-0802, P-0803, P-0804, P-0805, P-0806, P-807, P-0808, P-0809, P-0810, P-0811, P-0812, P-0813 P-0814, P-0815, P-0816, P-0817, P-0818, P-0819, P-0820, P-0821 hoặc P-0822

có IC_{50} thấp hơn 10 μM ở ít nhất một thử nghiệm tế bào bromodomain được mô tả ở trên trong Ví dụ 57.

Tất các các patent, đơn yêu cầu cấp patent và các tài liệu tham khảo khác nêu trong bản mô tả này đều được viện dẫn tham khảo trong bản mô tả đều trình bày ở mức mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được kết hợp bằng cách tham khảo toàn bộ các tài liệu này bao gồm bảng và hình bất kỳ.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực sẽ dễ dàng hiểu rằng sáng chế được làm thích ứng để thu được các kết quả và ưu điểm đã nêu, cũng như các thuộc tính ở đây. Các phương pháp, các phương sai, và các chế phẩm được mô tả ở đây dưới dạng đại diện của các phương án ưu tiên chỉ mang tính chất minh họa và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thay đổi trong đó và các ứng dụng khác là có thể thực hiện được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực, các thay đổi và ứng dụng khác này cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế như được xác định bởi phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ.

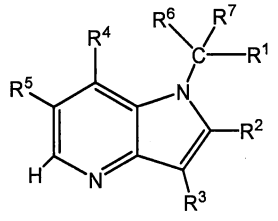
Mặc dù sáng chế này được bộc lộ dựa vào các phương án cụ thể, rõ ràng là các phương án và các biến đổi khác theo sáng chế có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực mà không đi trệch khỏi phạm vi của sáng chế.

Ngoài ra, khi các dấu hiệu hoặc khía cạnh của sáng chế được mô tả về nhóm Markush hoặc nhóm các thay thế khác, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực sẽ hiểu rằng theo cách ấy sáng chế cũng được mô tả về thành phần riêng rẽ bất kỳ hoặc phân lớp các thành phần của nhóm Markush hoặc nhóm khác này.

Hơn nữa, trừ khi có quy định khác, khi các giá trị bằng số khác nhau được đề cập cho các phương án, thì các phương án bổ sung được mô tả bằng cách lấy hai trị số khác nhau bất kỳ làm điểm cuối của khoảng. Các khoảng này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức Va:



(Va)

hoặc muối dược dụng, solvat, tautome, chất đồng phân lập thể hoặc chất tương tự đã được đơteri hóa của chúng,

trong đó:

R^1 là H, halogen, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, C_{3-8}-xycloalkyl, C_{3-6}-xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, C_{2-6}alkenyl hoặc C_{2-6}alkynyl, mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^j, trong đó:

hai phần tử thế R^j khi được gắn vào các nguyên tử liền kề của aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl tùy ý cùng nhau tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^h; hoặc

hai nhóm Rj khi được gắn vào cùng nguyên tử cacbon hoặc nitơ tùy ý cùng nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa;

R^2 là H;

R^3 là halogen, -CN, $-CD_3$, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, C_{2-6} alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl hoặc R^j, trong đó:

mỗi R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^h hoặc từ 1 đến 3 nhóm R^m được chọn độc lập từ CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-B(OH)_2$, $-Si(R^n)_3$, $-CH=C(R^n)(R^n)$, $-OR^n$, $-SR^n$, $-OC(O)R^n$, $-OC(S)R^n$, $-P(=O)HR^n$, $-P(=O)R^nR^n$, $-PH(=O)OR^n$, $-P(=O)(OR^n)_2$, -

$OP(=O)(OR^n)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^n$, $-C(O)R^n$, $-C(S)R^n$, $-C(O)OR^n$, $-C(S)OR^n$, $-S(O)R^n$, $-S(O)_2R^n$, $-C(O)NHR^n$, $-C(S)NHR^n$, $-C(O)NR^nR^n$, $-C(S)NR^nR^n$, $-S(O)_2NHR^n$, $-S(O)_2NR^nR^n$, $-C(NH)NHR^n$, $-C(NH)NR^nR^n$, $-NHC(O)R^n$, $-NHC(S)R^n$, $-NR^nC(O)R^n$, $-NR^nC(S)R^n$, $-NHS(O)_2R^n$, $-NR^nS(O)_2R^n$, $-NHC(O)NHR^n$, $-NHC(S)NHR^n$, $-NR^nC(O)NH_2$, $-NR^nC(S)NH_2$, $-NR^nC(O)NHR^n$, $-NR^nC(S)NHR^n$, $-NHC(O)NR^nR^n$, $-NHC(S)NR^nR^n$, $-NR^nC(O)NR^nR^n$, $-NR^nC(S)NR^nR^n$, $-NHS(O)_2NHR^n$, $-NR^nS(O)_2NH_2$, $-NR^nS(O)_2NHR^n$, $-NHS(O)_2NR^nR^n$, $-NR^nS(O)_2NR^nR^n$, $-NHR^n$, R^n hoặc $-NR^nR^n$, trong đó:

mỗi R^n được chọn độc lập từ H, C_{1-6}alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl; hoặc

hai nhóm R^n khi được gắn vào cùng nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, trong đó:

phần béo hoặc thơm của R^n tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 R^h;

R^4 là H;

R^5 là 4-isoxazolyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{11} được chọn độc lập từ D, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}haloalkoxy hoặc CN; hoặc tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 thành phần R^{12} được chọn độc lập từ D, halogen, CH_3, CD_3, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$ hoặc CN;

R^6 là H;

R^7 là H, D, halogen, -OH, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, aryl, aryl-C_{1-4} alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{1-6}haloalkoxy, R^j, $-OR^d$, $-NR^dR^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-C(O)R^d$, $-NHC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^d$, $-SO_2R^d$, $-NHSO_2R^d$ hoặc $-SO_2NR^dR^d$; trong đó mỗi R^d được chọn độc lập từ H, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, hoặc aryl;

trong đó R^7 tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 thành phần R^h được chọn độc lập;

R^j được chọn từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-CH=C(R^k)(R^k)$, $-OR^k$, $-SR^k$, $-OC(O)R^k$, $-OC(S)R^k$, $-P(=O)HR^k$, $-P(=O)R^kR^k$, $-PH(=O)OR^k$, $-P(=O)(OR^k)_2$, $-OP(=O)(OR^k)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^k$, $-C(O)R^k$, $-C(S)R^k$, $-C(O)OR^k$, $-C(S)OR^k$, $-S(O)R^k$, $-S(O)_2R^k$, $-C(O)NHR^k$, $-C(S)NHR^k$, $-C(O)NR^kR^k$, $-C(S)NR^kR^k$, $-S(O)_2NHR^k$, $-S(O)_2NR^kR^k$, $-C(NH)NHR^k$, $-C(NH)NR^kR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHC(S)R^k$, $-NR^kC(O)R^k$, $-NR^kC(S)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$, $-NR^kS(O)_2R^k$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHC(S)NHR^k$, $-NR^kC(O)NH_2$, $-NR^kC(S)NH_2$, $-NR^kC(O)NHR^k$, $-NR^kC(S)NHR^k$, $-NHC(O)NR^kR^k$, $-NHC(S)NR^kR^k$, $-NR^kC(O)NR^kR^k$, $-NR^kC(S)NR^kR^k$, $-NHS(O)_2NHR^k$, $-NR^kS(O)_2NH_2$, $-NR^kS(O)_2NHR^k$, $-NHS(O)_2NR^kR^k$, $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-NHR^k$ hoặc $-NR^kR^k$;

trong đó mỗi R^k độc lập là H, C_{1-6}alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, hoặc hai nhóm R^k khi được gắn vào cùng nguyên tử cacbon hoặc nitơ cùng nhau tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng 3 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó nguyên tử vòng nitơ hoặc lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa;

trong đó R^k tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^h;

R^h được chọn từ halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CH=C(R^i)(R^i)$, -C(O)OH, -C(S)OH, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^i$, $-SR^i$, $-OC(O)R^i$, $-OC(S)R^i$, $-P(=O)HR^i$, $-P(=O)R^iR^i$, $-PH(=O)OR^i$, $-P(=O)(OR^i)_2$, $-OP(=O)(OR^i)_2$, -C(O)H, $-O(CO)OR^i$, $-C(O)R^i$, $-C(S)R^i$, $-C(O)OR^i$, $-C(S)OR^i$, $-S(O)R^i$, $-S(O)_2R^i$, $-C(O)NHR^i$, $-C(S)NHR^i$, $-C(O)NR^iR^i$, $-C(S)NR^iR^i$, $-S(O)_2NHR^i$, $-S(O)_2NR^iR^i$, $-C(NH)NHR^i$, $-C(NH)NR^iR^i$, $-NHC(O)R^i$, $-NHC(S)R^i$, $-NR^iC(O)R^i$, $-NR^iC(S)R^i$, $-NHS(O)_2R^i$, $-NR^iS(O)_2R^i$, $-NHC(O)NHR^i$, $-NHC(S)NHR^i$, $-NR^iC(O)NH_2$, $-NR^iC(S)NH_2$, $-NR^iC(O)NHR^i$, $-NR^iC(S)NHR^i$, $-NHC(O)NR^iR^i$, $-NHC(S)NR^iR^i$, $-NR^iC(O)NR^iR^i$, $-NR^iC(S)NR^iR^i$, $-NHS(O)_2NHR^i$, $-NR^iS(O)_2NH_2$, $-NR^iS(O)_2NHR^i$, $-NHS(O)_2NR^iR^i$, $-NR^iS(O)_2NR^iR^i$, R^i, $-NHR^i$ hoặc $-NR^iR^i$, trong đó mỗi R^i độc lập là C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-2}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl,

trong đó mỗi R^i tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm R^p được chọn độc lập từ halogen, CN, -OH, $-NH_2$, $-N(R^q)(R^q)$, $-NO_2$, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-P(=O)HR^q$, $-P(=O)R^qR^q$, $-PH(=O)OR^q$, $-P(=O)(OR^q)_2$, $-OP(=O)(OR^q)_2$, $-OC(O)R^q$, $-OC(S)R^q$, $-C(O)R^q$, $-C(S)R^q$, $-C(O)OR^q$, $-S(O)_2R^q$, $-C(O)NHR^q$, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} haloalkoxy, và

trong đó R^q là C_{1-6}alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 là halogen, $-CN$, $-CD_3$, được đoteri hóa C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-4}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkenyl, C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-4}alkyl, C_{2-6} alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C_{1-4}alkyl hoặc R^j, trong đó mỗi R^3 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^h.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^3 là aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6} alkynyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3, trong đó R^7 là H, D, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được đoteri hóa, aryl, heteroaryl, trong đó alkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^h.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^7 là H, D, C_{1-4}alkyl, aryl, heteroaryl, mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 R^h.

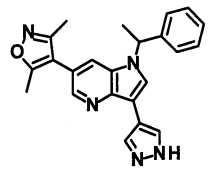
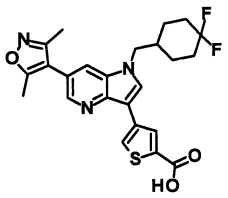
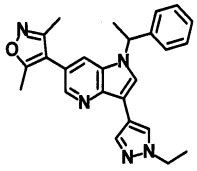
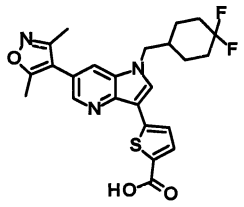
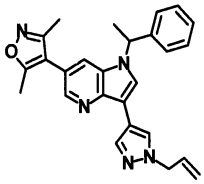
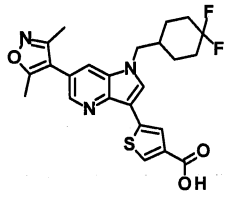
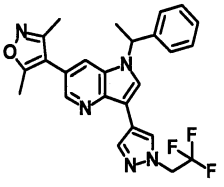
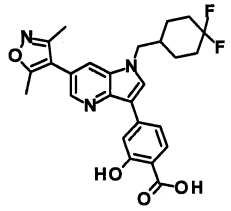
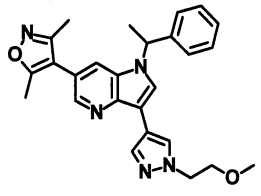
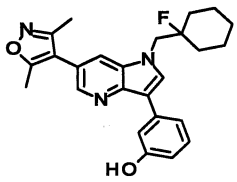
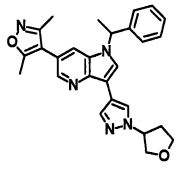
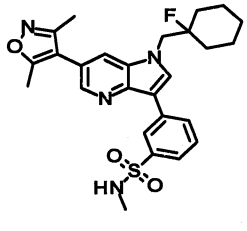
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5, trong đó R^5 là 4-isoxazolyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 thành phần được chọn độc lập từ D, CH_3 hoặc CD_3.

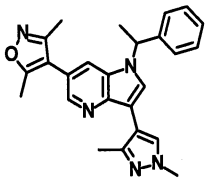
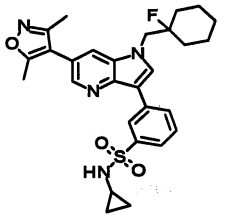
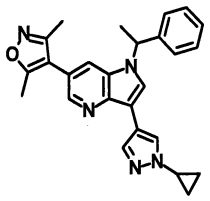
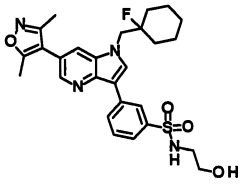
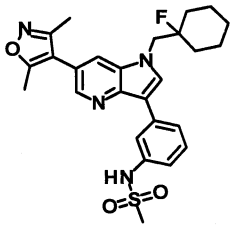
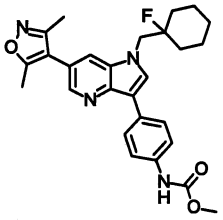
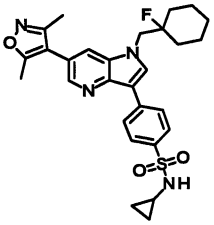
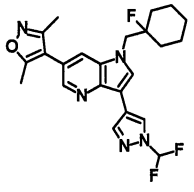
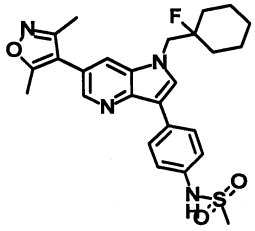
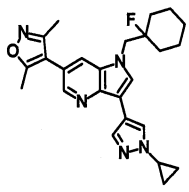
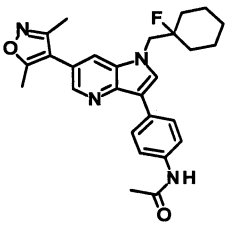
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó R^1 là aryl, C_{3-8}-xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl.

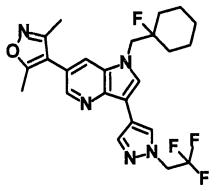
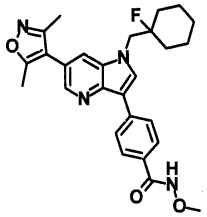
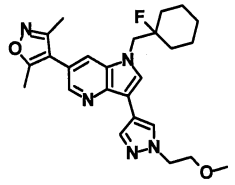
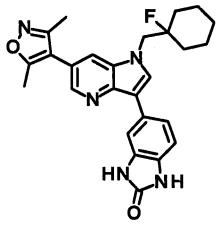
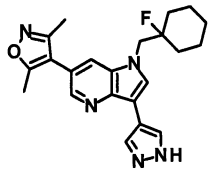
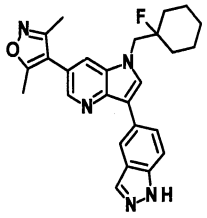
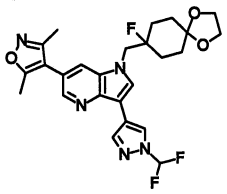
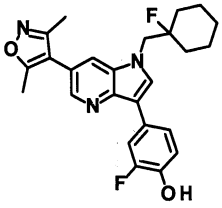
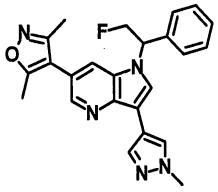
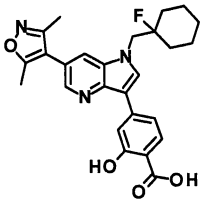
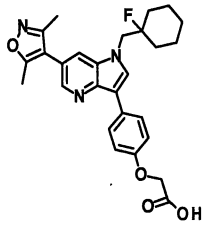
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, R^1 là aryl, C_{3-8}-xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^j được chọn độc lập.

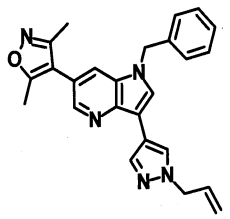
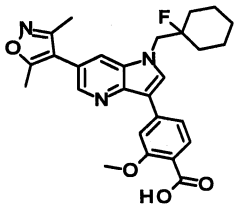
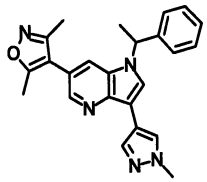
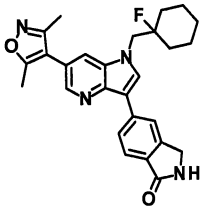
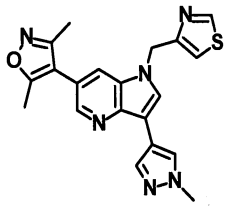
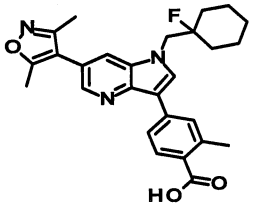
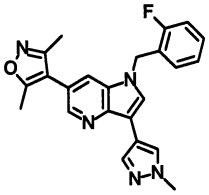
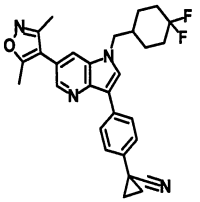
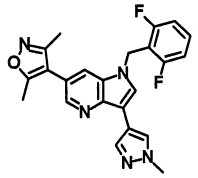
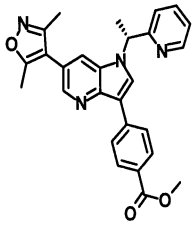
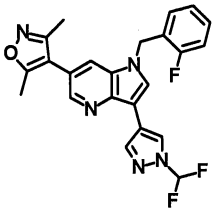
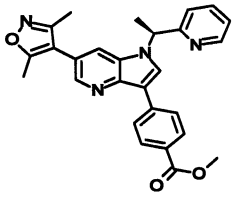
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 8, trong đó R^1 là aryl, hoặc heteroaryl.

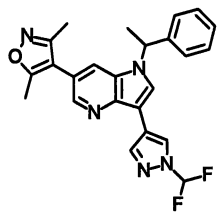
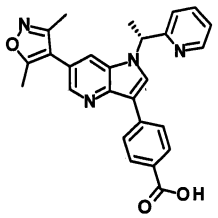
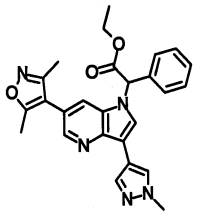
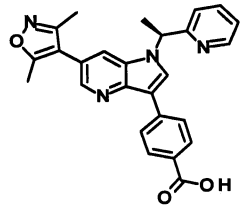
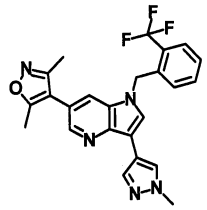
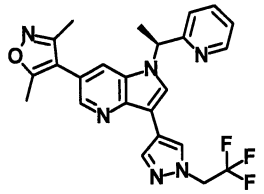
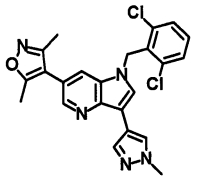
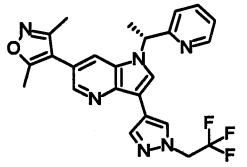
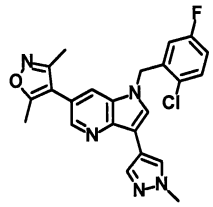
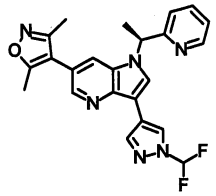
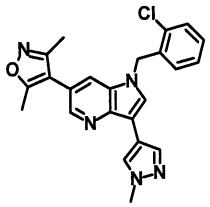
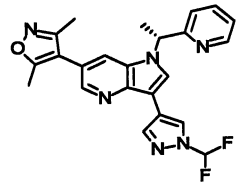
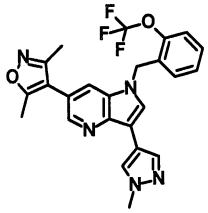
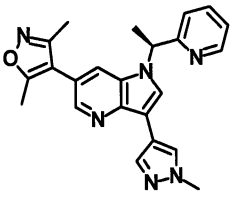
10. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:

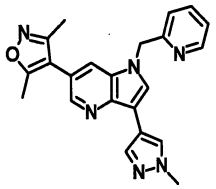
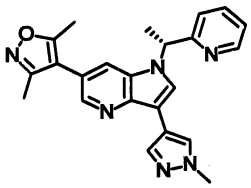
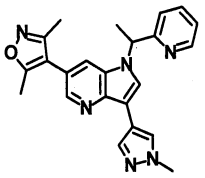
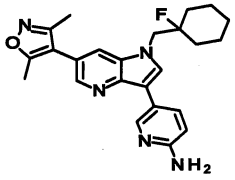
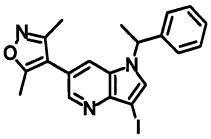
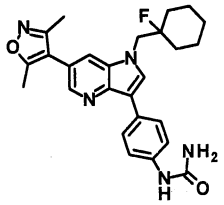
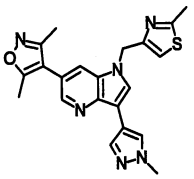
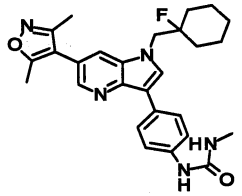
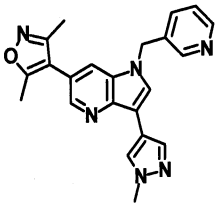
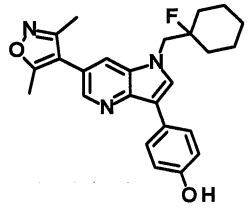
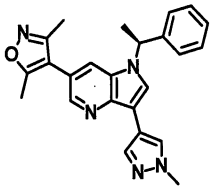
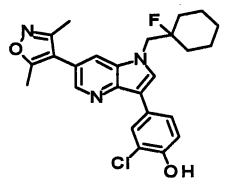
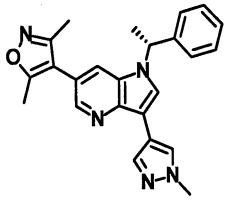
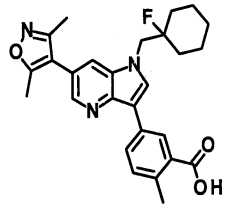
Số	Hợp chất	Số	Hợp chất
P-0199		P-0484	
P-0200		P-0485	
P-0201		P-0486	
P-0202		P-0487	
P-0203		P-0488	
P-0204		P-0489	

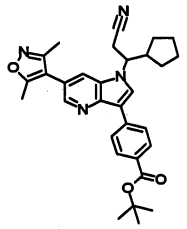
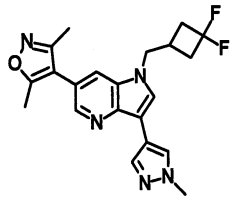
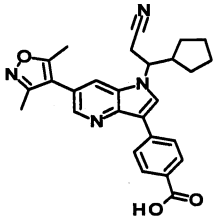
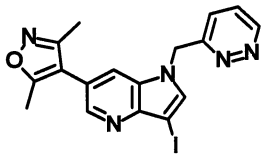
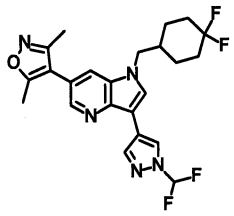
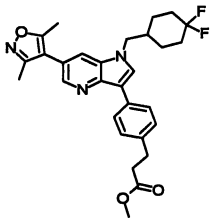
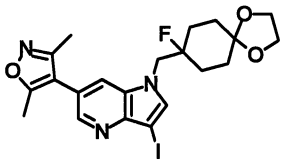
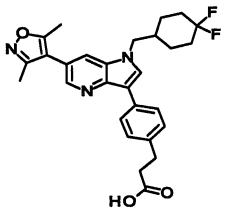
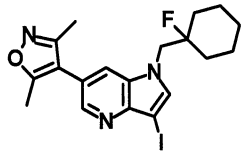
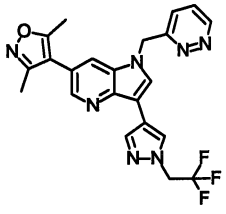
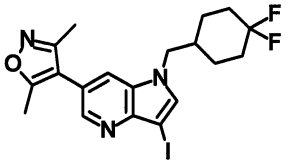
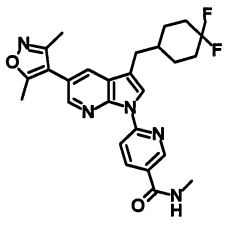
P-0205		P-0490	
P-0216		P-0491	
		P-0492	
		P-0493	
		P-0494	
P-0235		P-0495	
P-0236		P-0496	

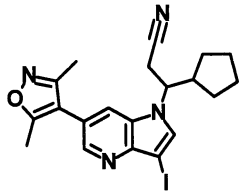
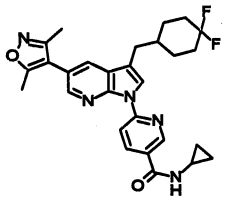
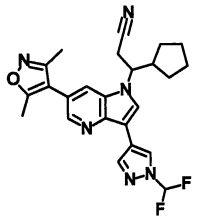
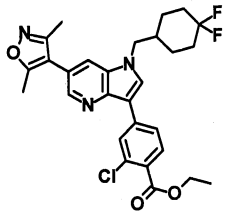
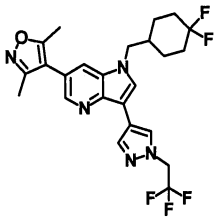
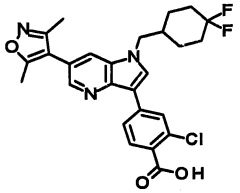
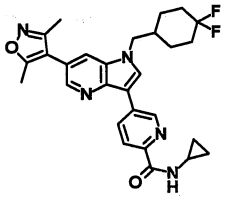
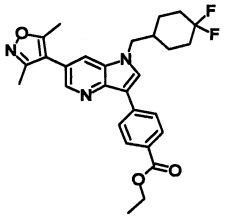
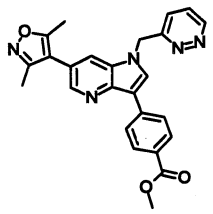
P-0237		P-0497	
P-0238		P-0498	
P-0239		P-0499	
P-0241		P-0500	
P-0187		P-0502	
		P-0503	

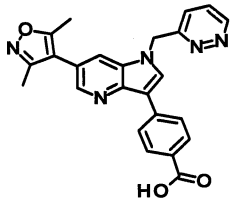
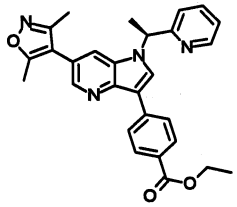
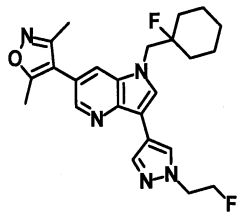
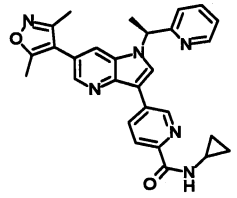
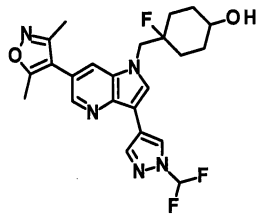
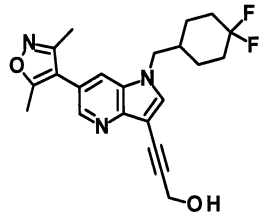
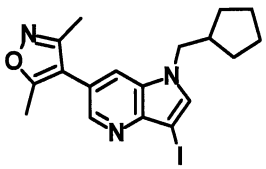
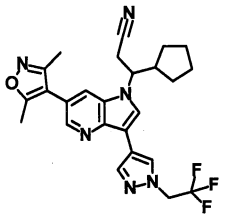
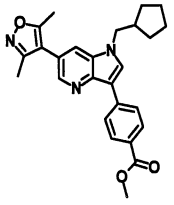
P-0160		P-0504	
P-0161		P-0505	
P-0171		P-0506	
P-0172		P-0507	
P-0173		P-0508	
P-0176		P-0509	

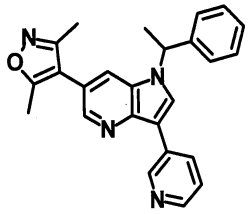
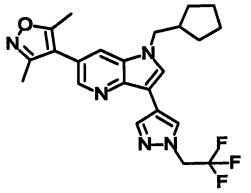
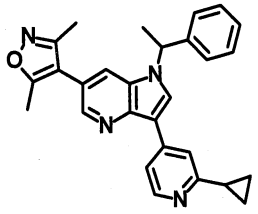
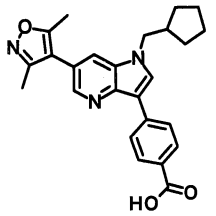
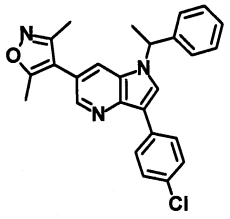
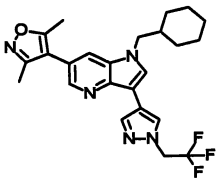
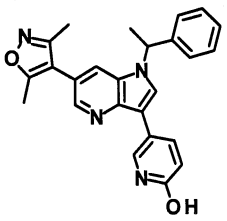
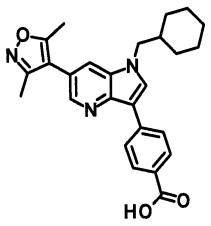
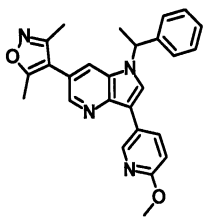
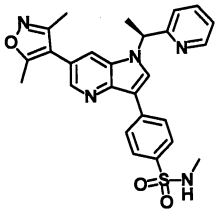
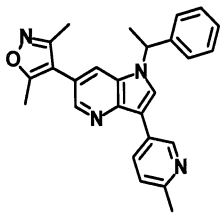
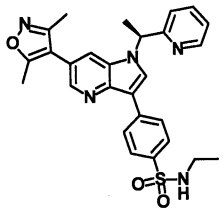
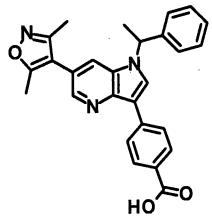
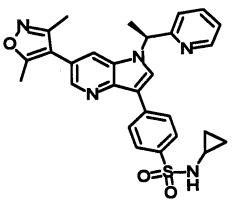
P-0177		P-0510	
P-0186		P-0511	
P-0188		P-0512	
P-0189		P-0513	
P-0190		P-0514	
P-0193		P-0515	
P-0194		P-0516	

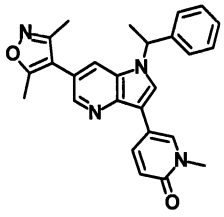
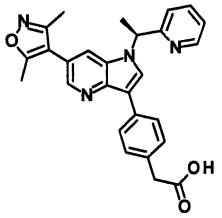
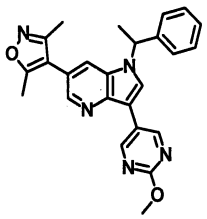
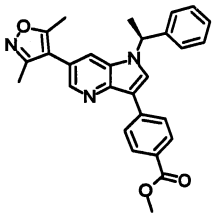
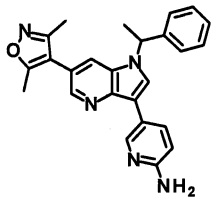
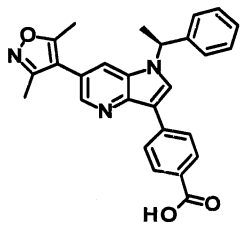
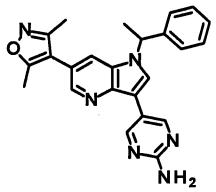
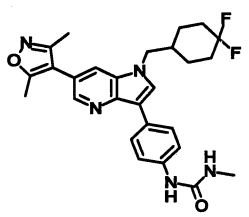
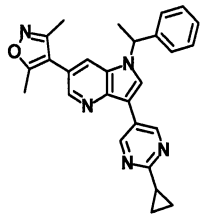
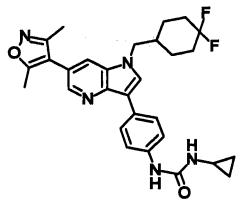
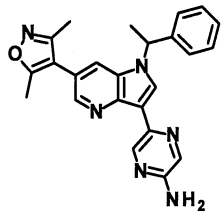
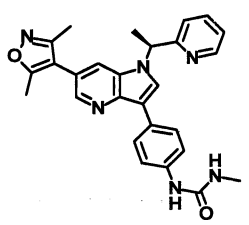
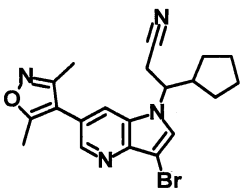
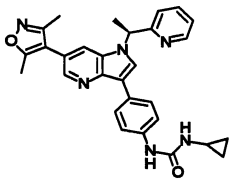
P-0198		P-0519	
P-0217		P-0520	
P-0224		P-0521	
P-0170		P-0522	
P-0195		P-0523	
P-0222		P-0524	
P-0223		P-0525	

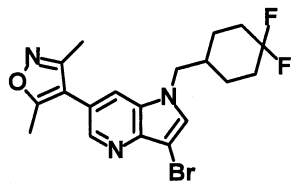
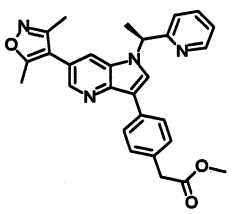
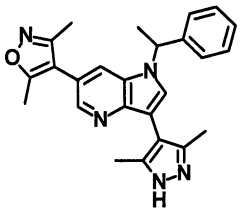
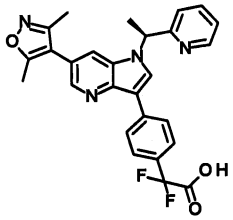
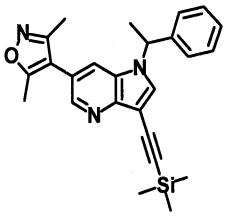
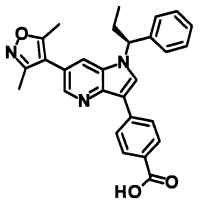
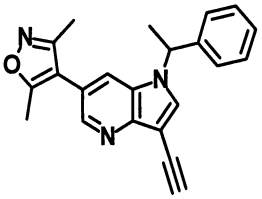
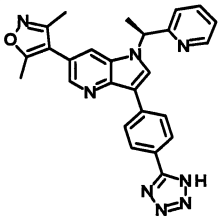
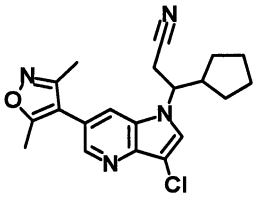
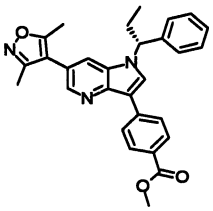
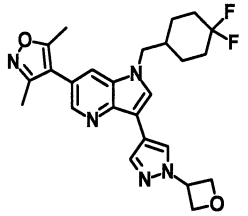
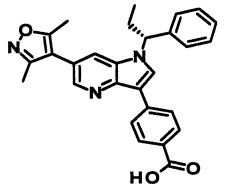
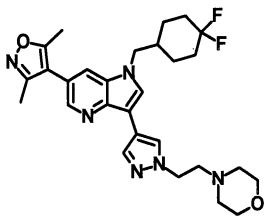
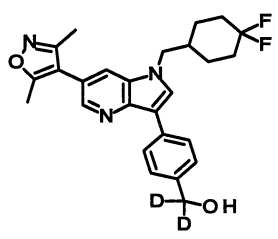
		P-0526	
P-0213		P-0527	
		P-0528	
P-0210		P-0529	
P-0240		P-0530	
P-0234		P-0531	
P-0250		P-0532	

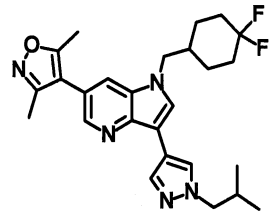
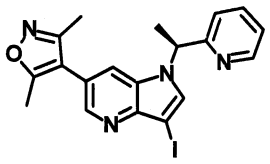
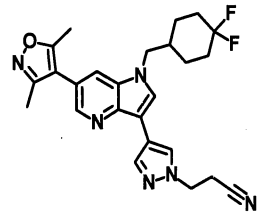
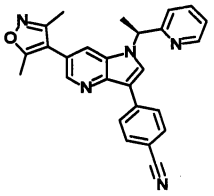
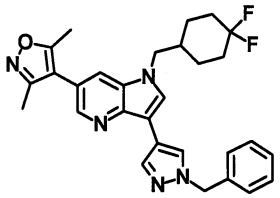
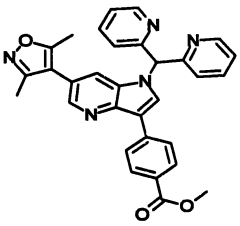
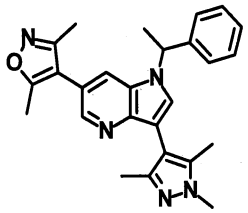
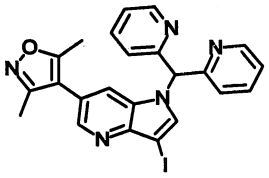
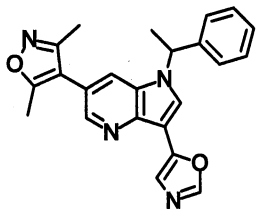
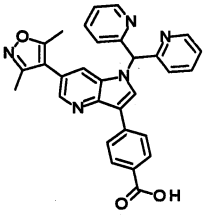
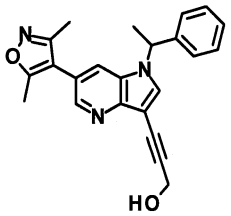
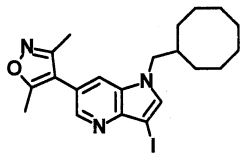
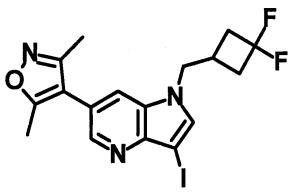
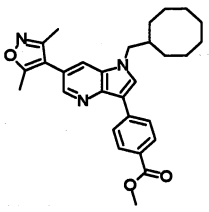
P-0251		P-0533	
P-0252		P-0534	
P-0253		P-0535	
		P-0536	
		P-0537	
		P-0539	

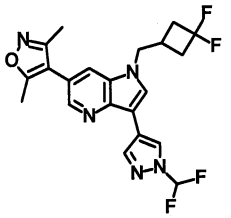
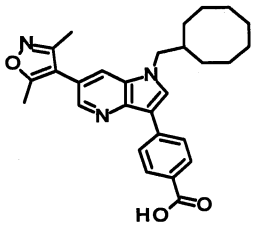
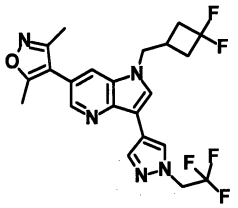
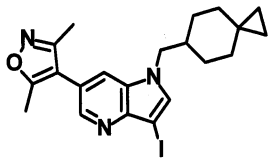
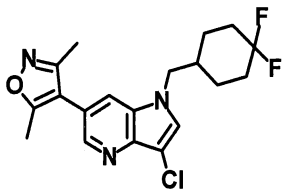
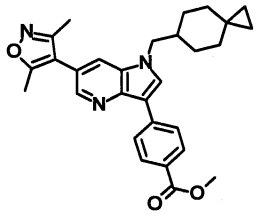
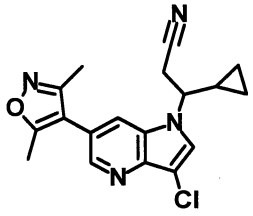
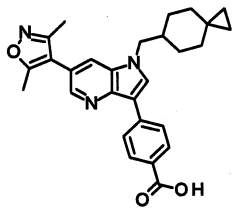
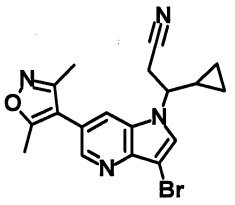
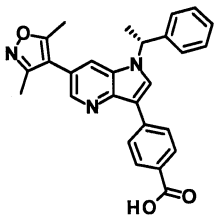
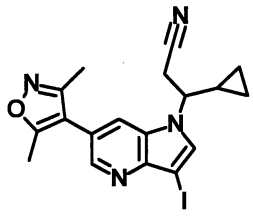
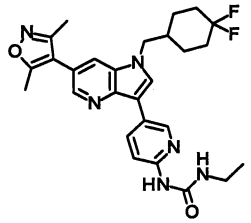
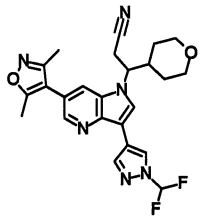
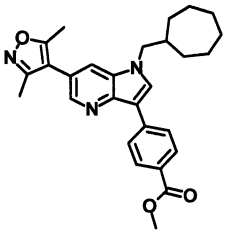
		P-0540	
		P-0542	
P-0260		P-0543	
P-0261			
P-0264		P-0549	
P-0266		P-0550	

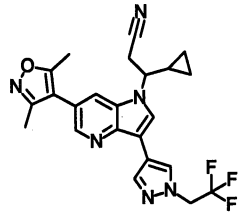
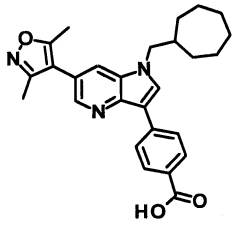
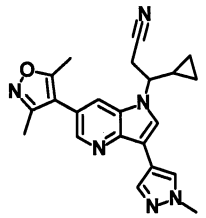
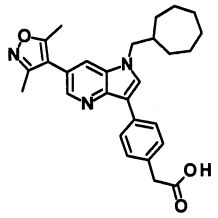
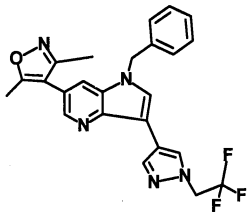
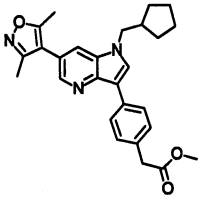
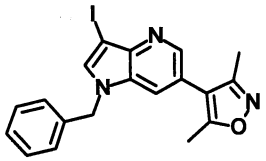
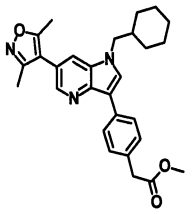
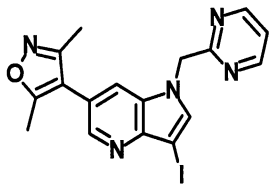
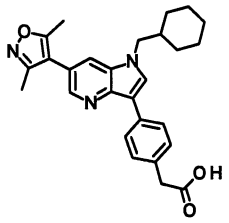
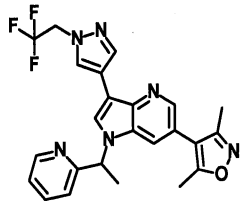
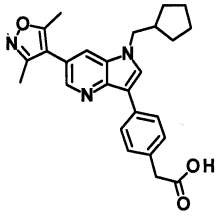
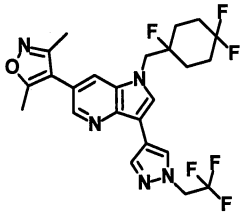
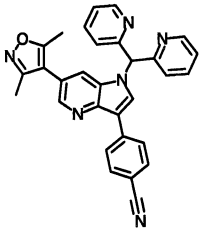
P-0267		P-0551	
P-0268		P-0552	
P-0269		P-0553	
P-0270		P-0554	
P-0271		P-0555	
P-0272		P-0556	
P-0273		P-0557	

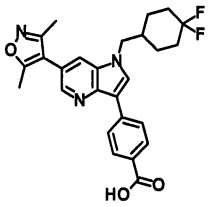
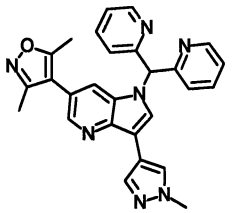
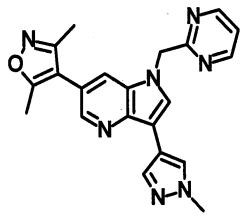
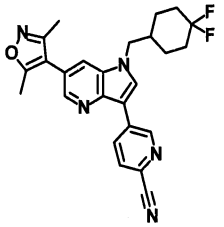
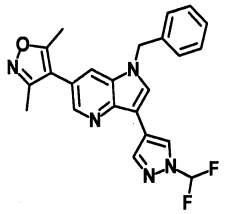
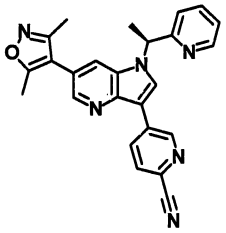
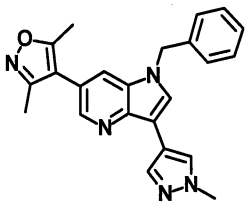
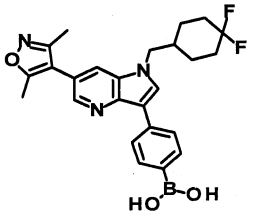
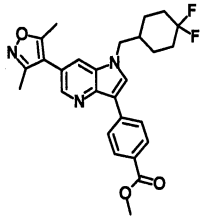
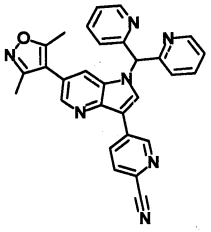
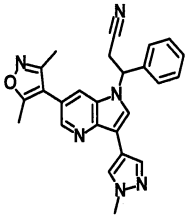
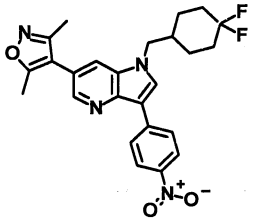
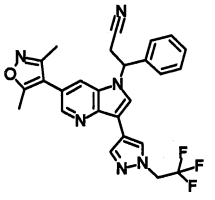
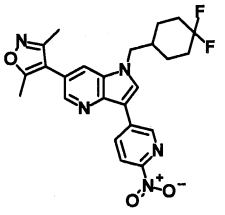
P-0274		P-0558	
P-0275		P-0559	
P-0276		P-0560	
P-0277		P-0561	
P-0278		P-0562	
P-0279		P-0563	
P-0280		P-0564	

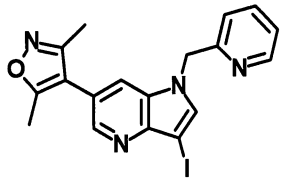
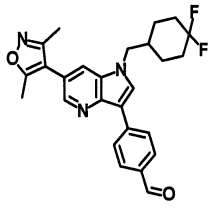
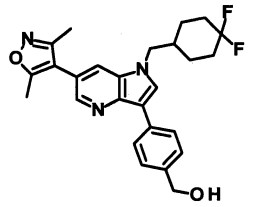
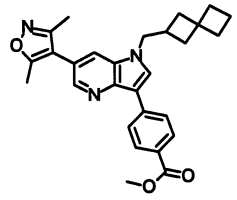
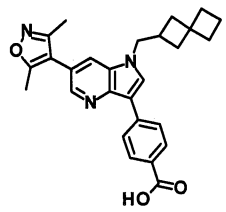
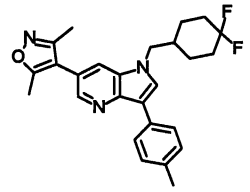
P-0281		P-0565	
P-0287		P-0566	
P-0288		P-0567	
P-0289		P-0568	
P-0290		P-0569	
P-0295		P-0570	
P-0296		P-0571	

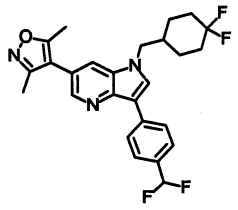
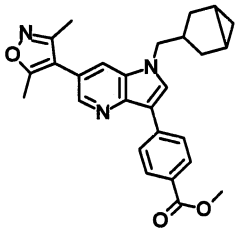
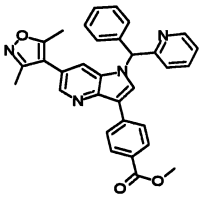
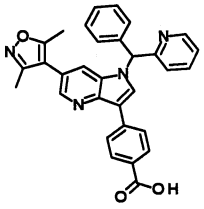
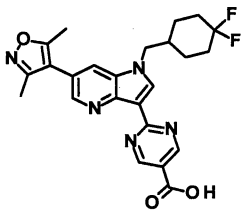
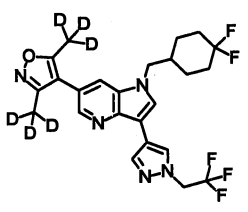
P-0297		P-0572	
P-0298		P-0573	
P-0299		P-0574	
P-0300		P-0575	
P-0301		P-0576	
P-0302		P-0577	
P-0303		P-0578	

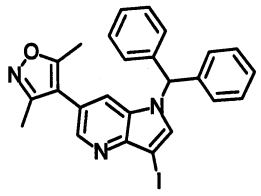
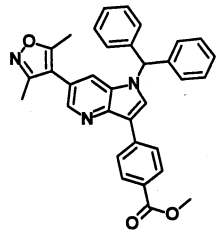
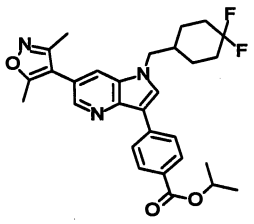
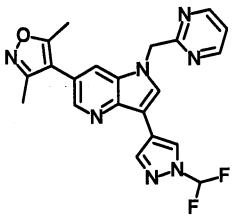
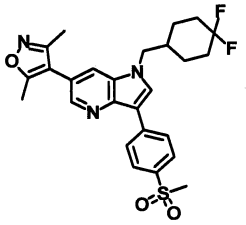
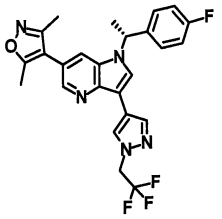
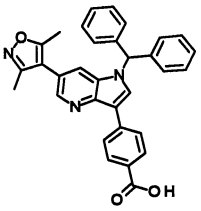
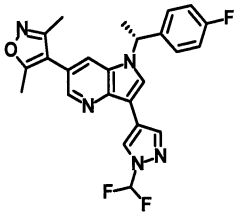
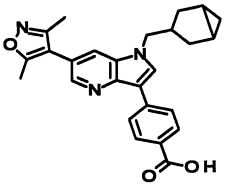
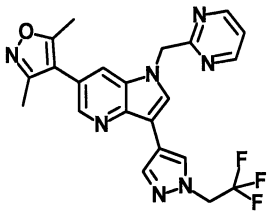
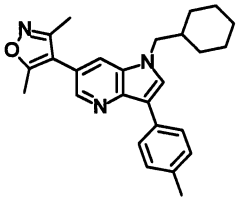
P-0304		P-0579	
P-0305		P-0580	
P-0306		P-0581	
P-0307		P-0582	
P-0308		P-0583	
P-0309		P-0584	
P-0314		P-0585	

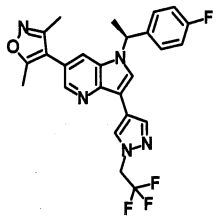
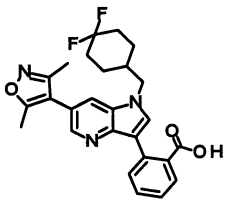
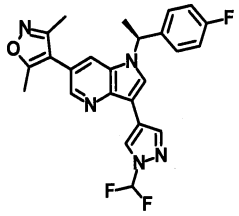
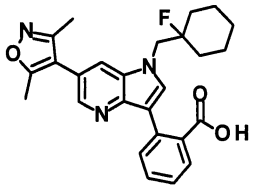
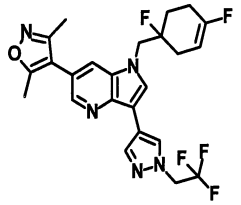
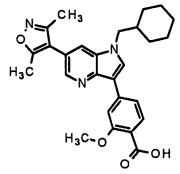
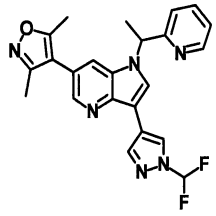
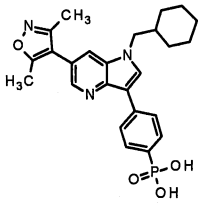
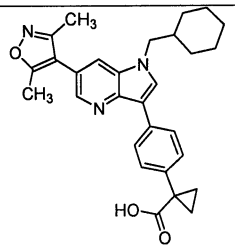
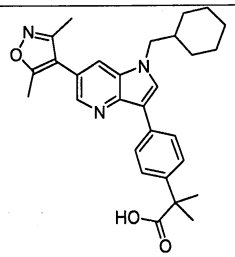
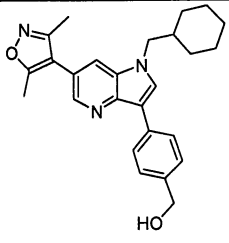
P-0315		P-0586	
P-0316		P-0587	
P-0317		P-0588	
P-0318		P-0589	
P-0319		P-0590	
P-0320		P-0591	
P-0321		P-0592	

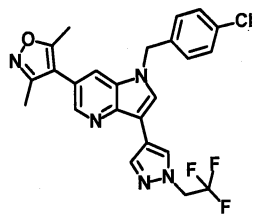
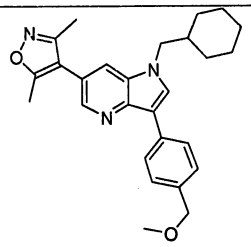
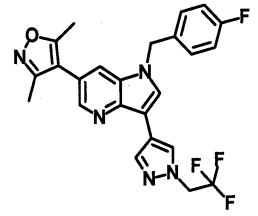
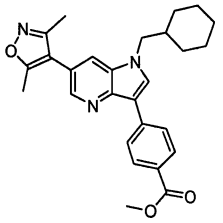
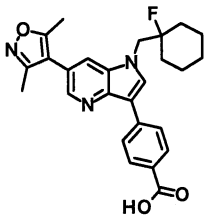
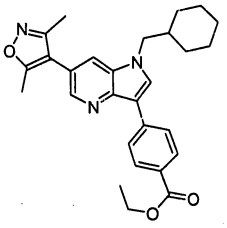
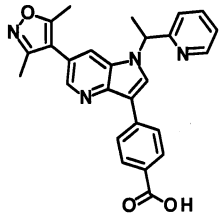
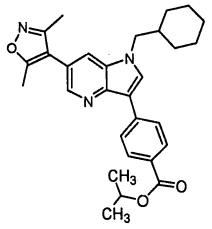
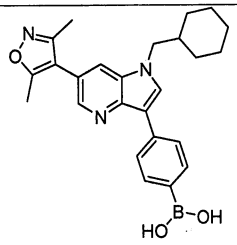
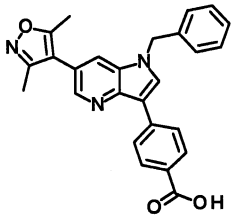
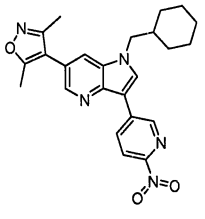
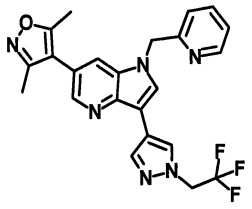
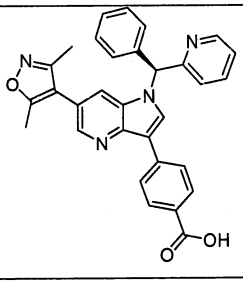
P-0324		P-0593	
P-0325		P-0594	
P-0326		P-0595	
P-0327		P-0596	
P-0330		P-0597	
P-0331		P-0598	
P-0332		P-0599	

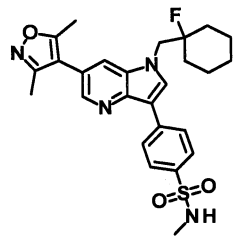
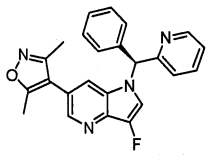
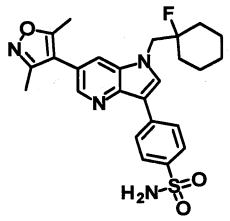
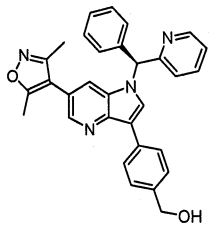
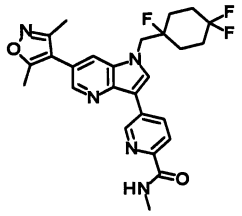
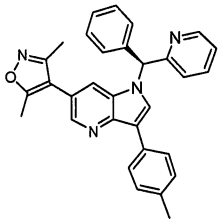
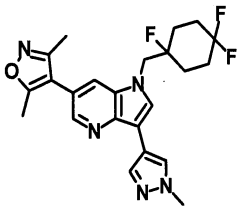
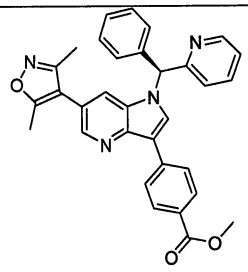
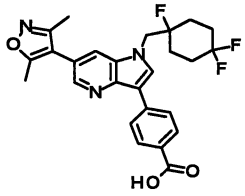
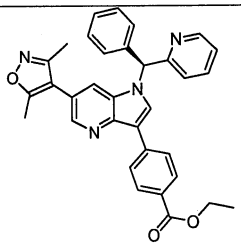
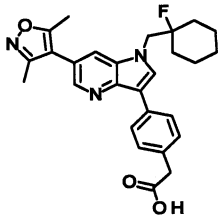
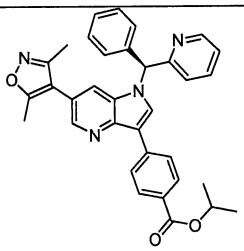
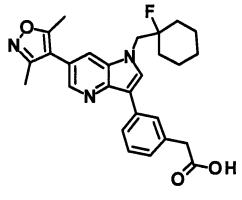
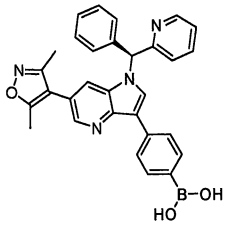
P-0333		P-0600	
		P-0601	
		P-0602	
		P-0603	
		P-0604	

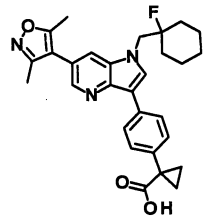
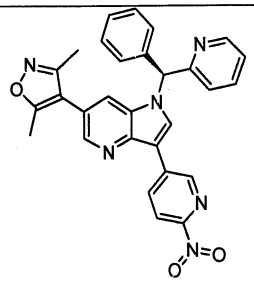
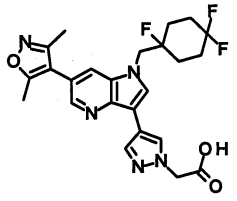
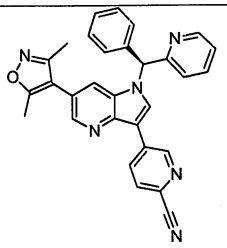
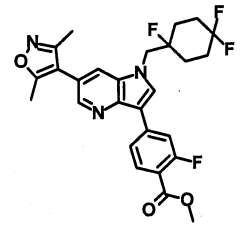
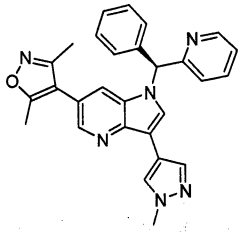
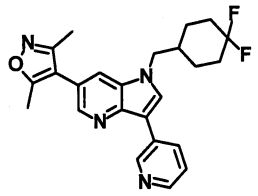
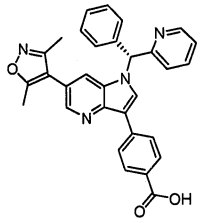
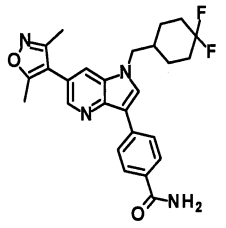
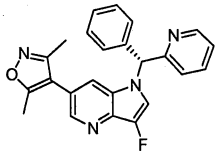
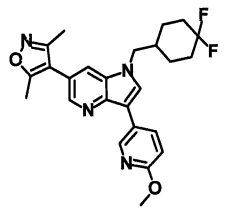
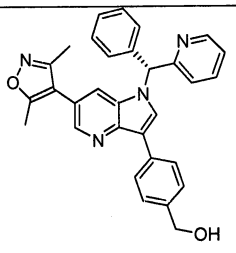
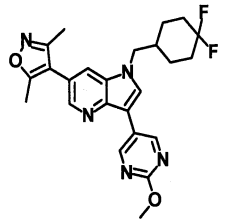
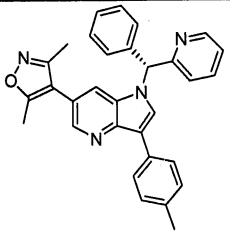
			P-0608	
			P-0609	
			P-0610	
			P-0611	
			P-0614	
			P-0615	

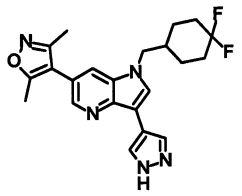
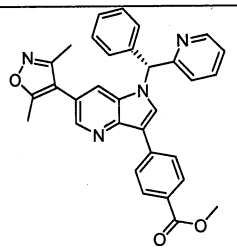
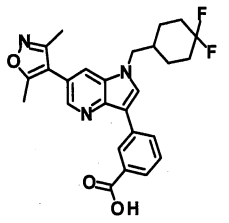
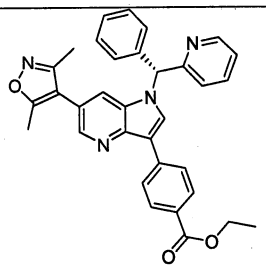
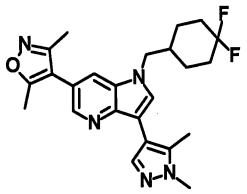
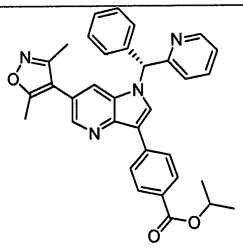
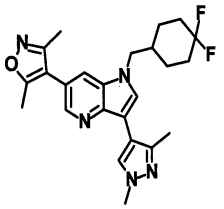
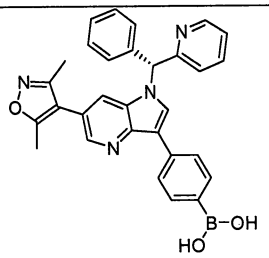
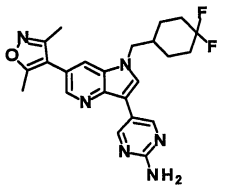
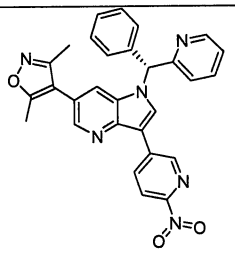
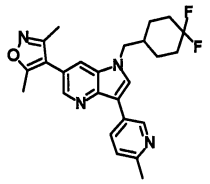
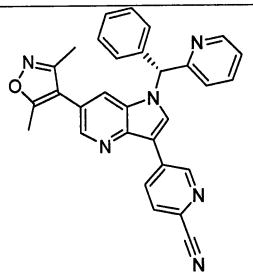
		P-0616	
		P-0617	
		P-0618	
P-0350		P-0619	
P-0351		P-0620	
P-0352		P-0621	
P-0353		P-0622	

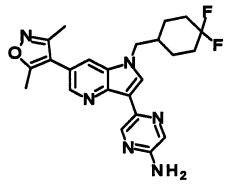
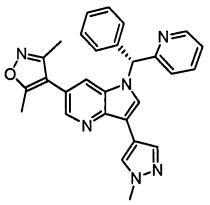
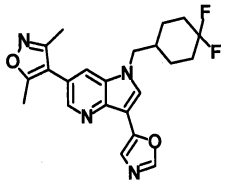
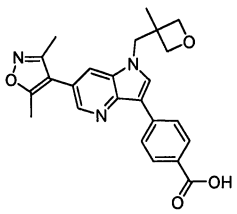
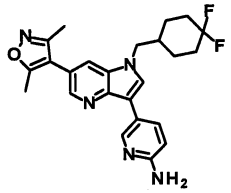
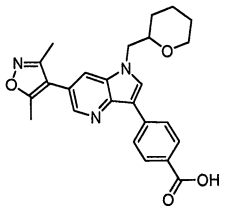
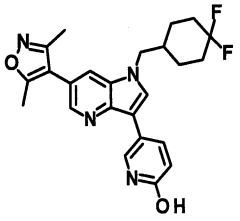
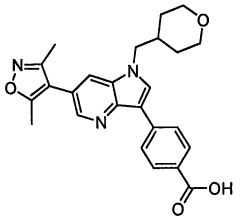
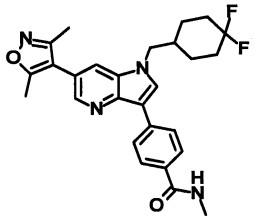
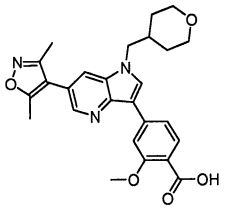
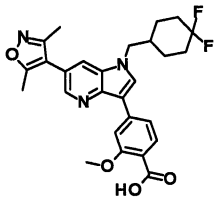
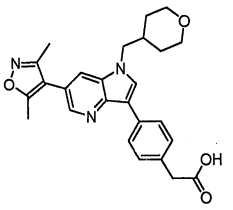
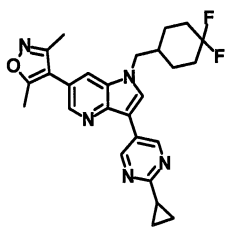
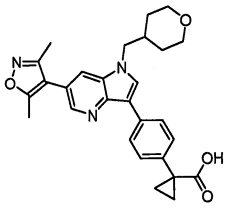
P-0354		P-0398	
P-0355		P-0501	
P-0356		P-0700	
P-0361		P-0701	
		P-0702	
		P-0703	
		P-0704	

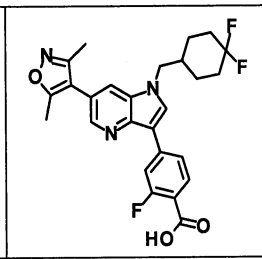
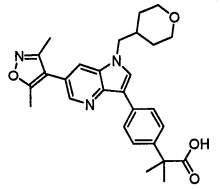
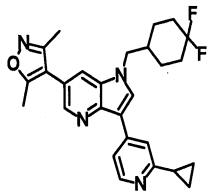
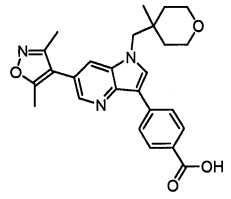
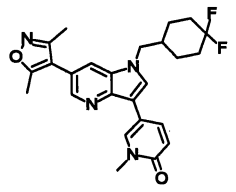
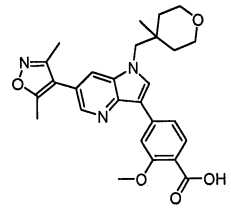
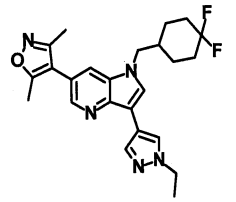
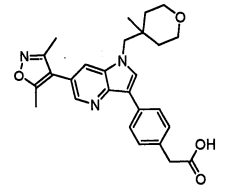
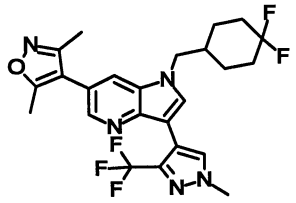
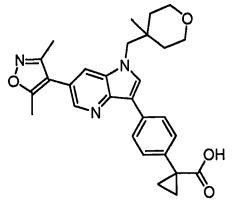
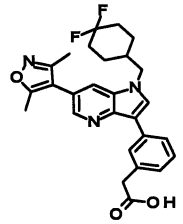
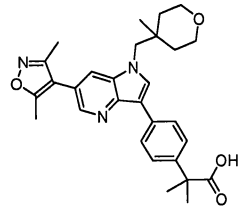
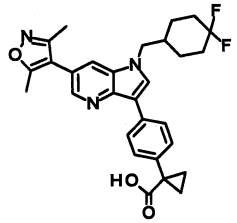
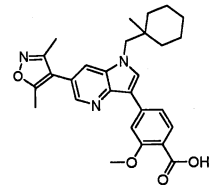
P-0365		P-0705	
P-0366		P-0706	
P-0367		P-0707	
P-0369		P-0708	
		P-0709	
P-0375		P-0710	
P-0376		P-0711	

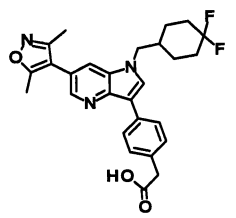
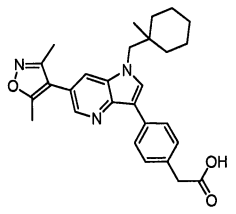
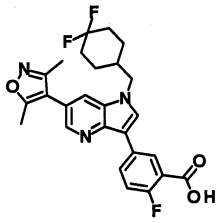
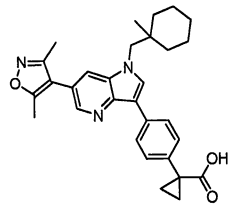
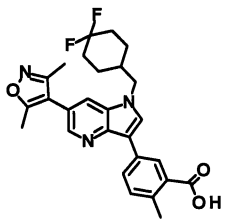
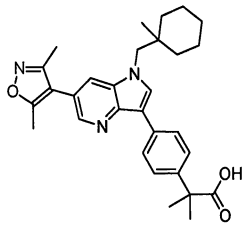
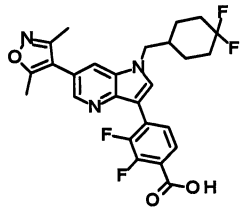
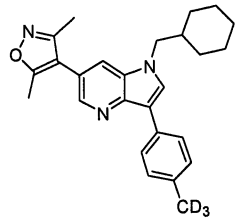
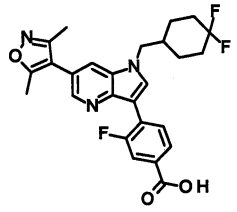
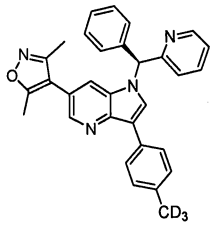
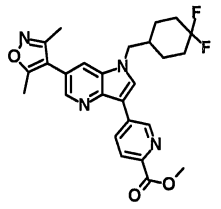
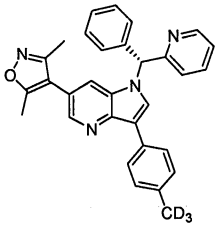
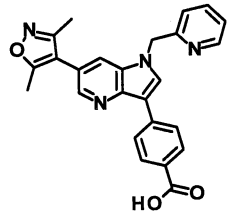
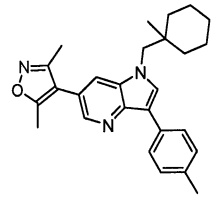
P-0378		P-0712	
P-0379		P-0713	
P-0380		P-0714	
P-0381		P-0715	
P-0382		P-0716	
P-0383		P-0717	
P-0384		P-0718	

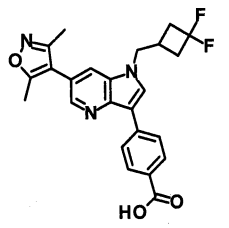
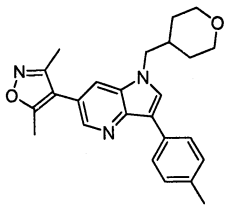
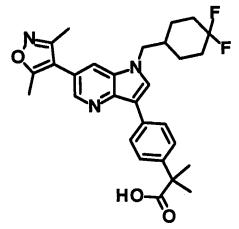
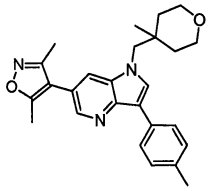
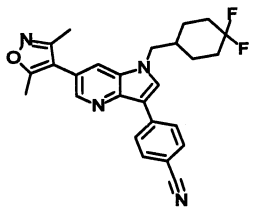
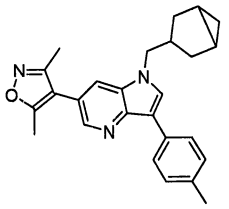
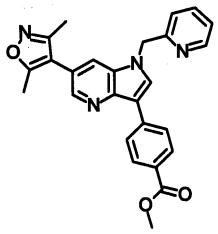
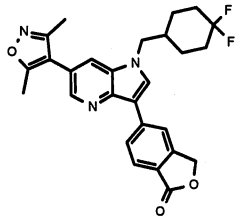
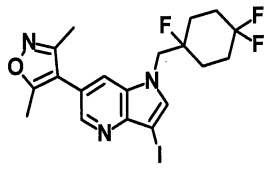
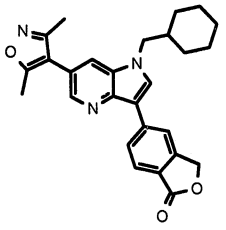
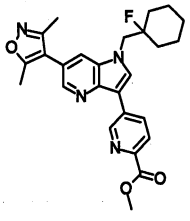
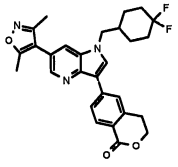
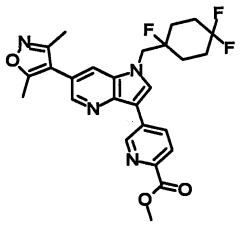
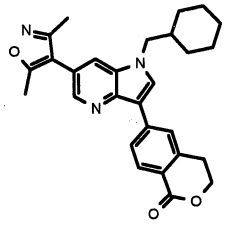
P-0385		P-0719	
P-0386		P-0720	
P-0387		P-0721	
P-0388		P-0722	
P-0389		P-0723	
P-0390		P-0724	
P-0391		P-0725	

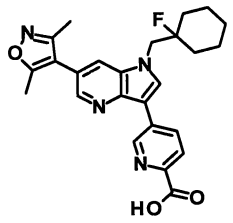
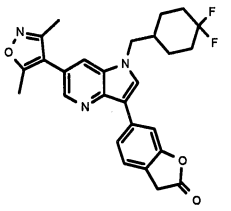
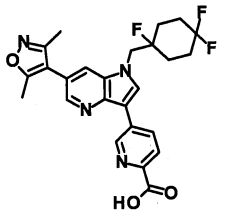
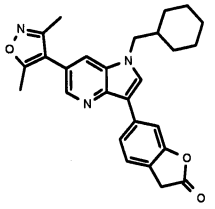
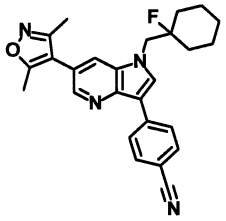
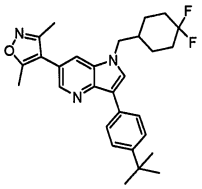
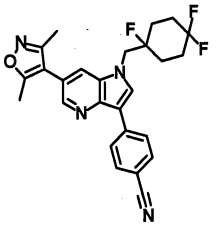
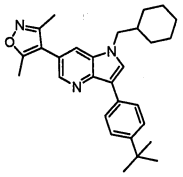
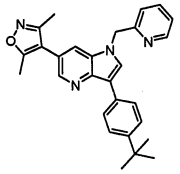
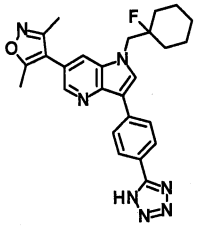
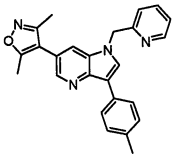
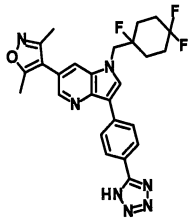
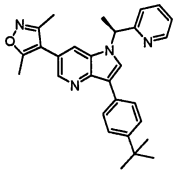
P-0392		P-0726	
P-0393		P-0727	
P-0394		P-0728	
P-0395		P-0729	
P-0396		P-0730	
P-0397		P-0731	

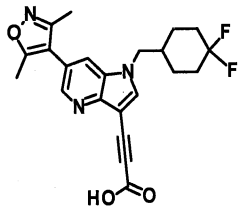
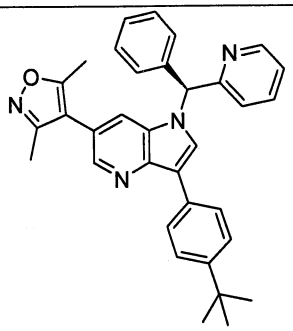
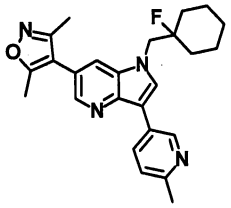
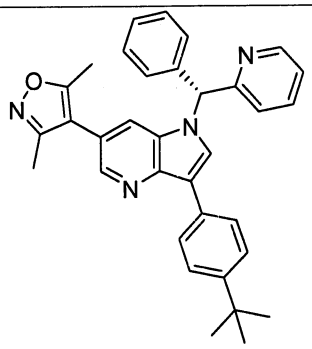
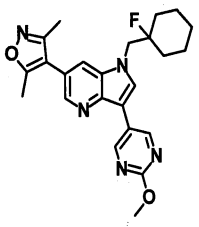
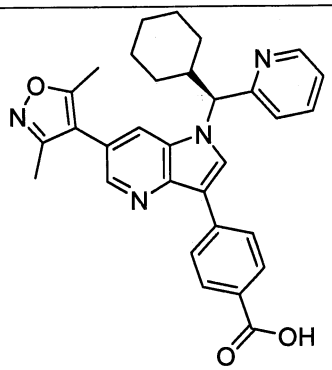
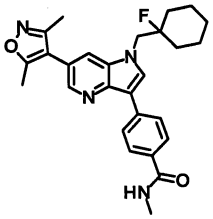
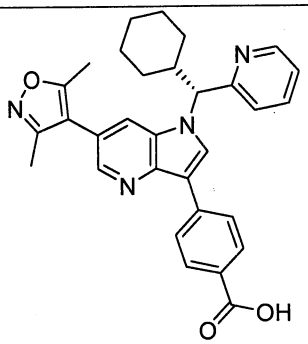
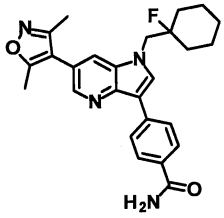
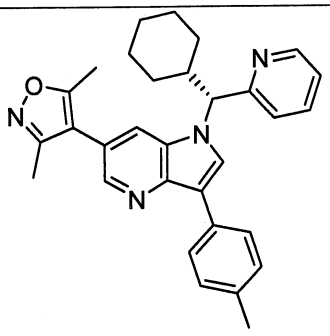
P-0399		P-0732	
P-0400		P-0767	
P-0401		P-0768	
P-0402		P-0769	
P-0403		P-0770	
P-0404		P-0771	
P-0405		P-0772	

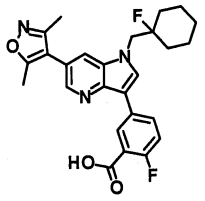
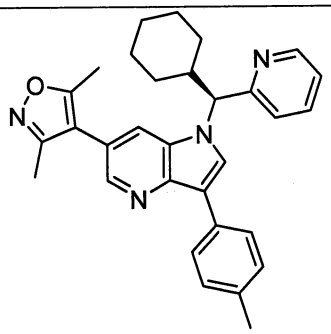
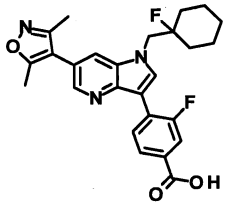
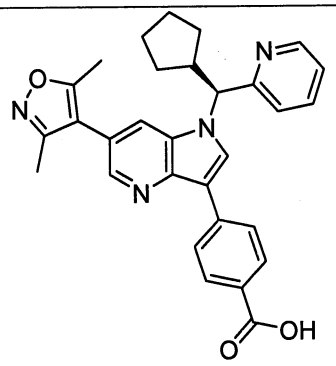
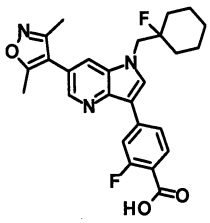
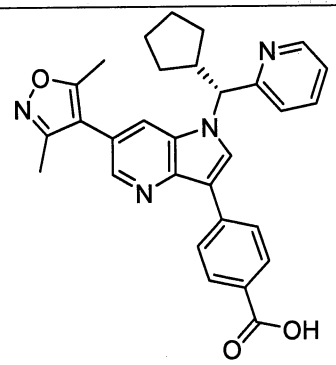
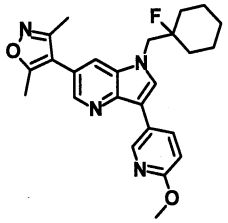
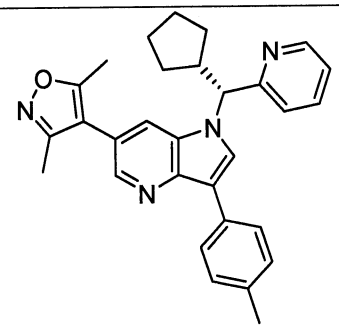
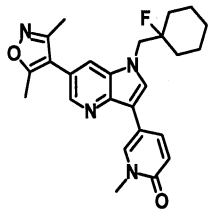
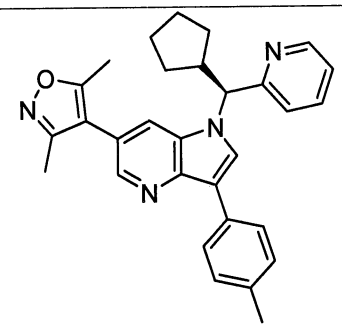
P-0406		P-0773	
P-0407		P-0774	
P-0408		P-0775	
P-0409		P-0776	
P-0410		P-0777	
P-0411		P-0778	
P-0412		P-0780	

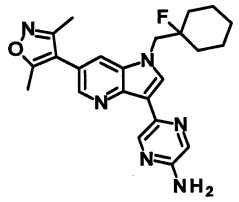
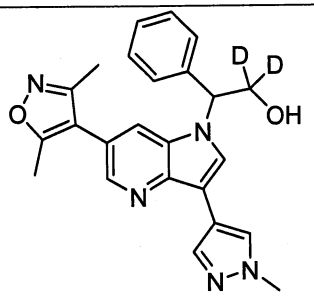
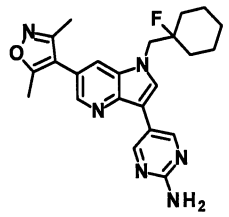
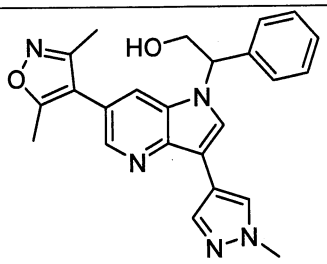
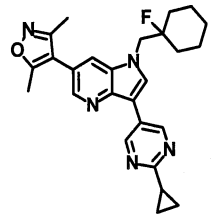
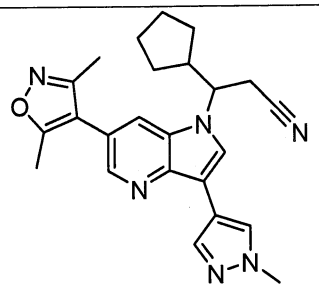
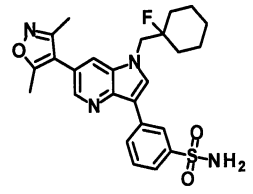
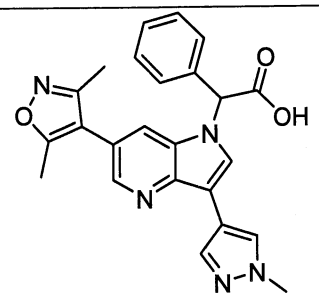
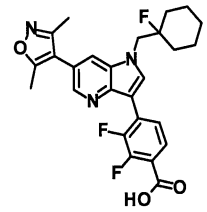
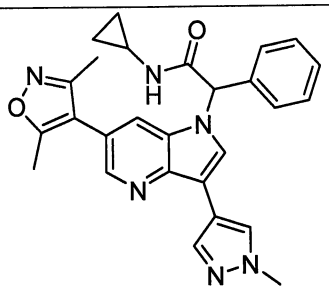
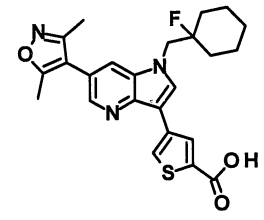
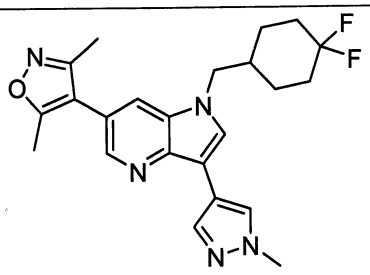
P-0413		P-0781	
P-0414		P-0782	
P-0415		P-0783	
P-0416		P-0785	
P-0417		P-0786	
P-0418		P-0787	
P-0431		P-0792	

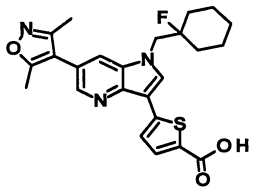
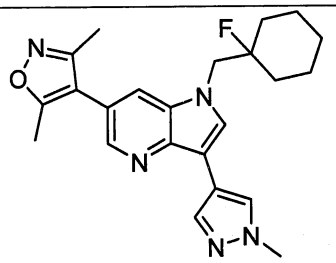
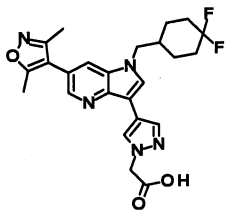
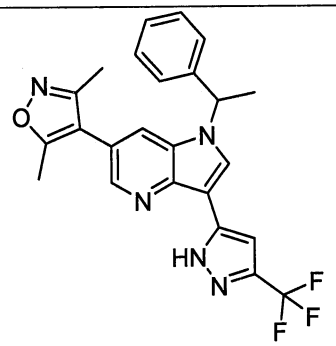
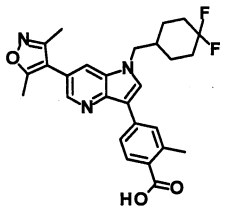
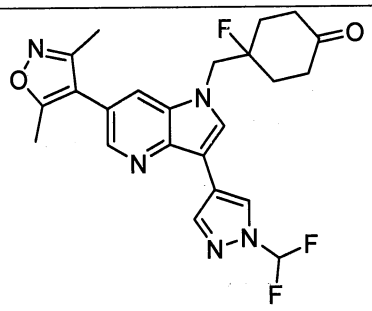
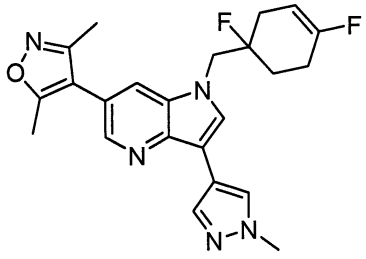
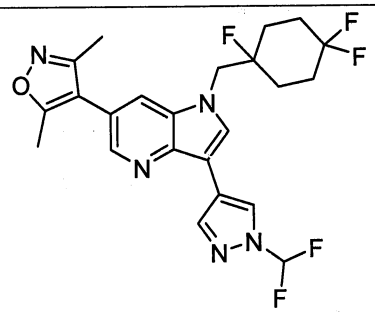
P-0432		P-0793	
P-0433		P-0794	
P-0434		P-0795	
P-0435		P-0796	
P-0448		P-0797	
P-0453		P-0798	
P-0454		P-0799	

P-0455		P-0800	
P-0456		P-0801	
P-0457		P-0802	
P-0458		P-0803	
		P-0804	
P-0460		P-0805	
P-0461		P-0806	

P-0462		P-0813	
P-0463		P-0814	
P-0464		P-0815	
P-0465		P-0816	
P-0466		P-0817	

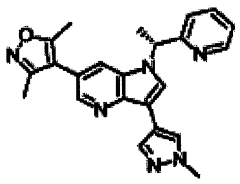
P-0467		P-0818	
P-0468		P-0819	
P-0469		P-0820	
P-0470		P-0821	
P-0471		P-0822	

P-0472		P-0218	
P-0473		P-0192	
P-0474		P-0197	
P-0475		P-0206	
P-0476		P-0207	
P-0477		P-0209	

P-0478		P-0212	
P-0482		P-0215	
P-0483		P-0242	
P-0244		P-0243	

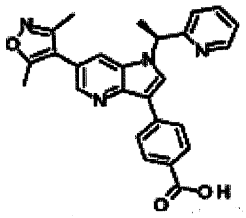
hoặc muối dược dụng của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



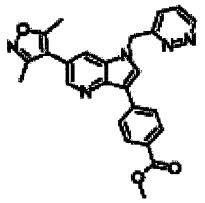
hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



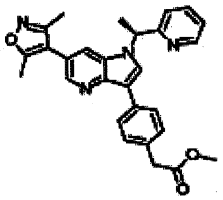
hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



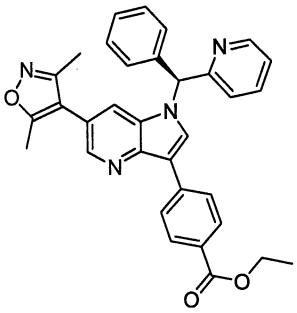
hoặc muối dược dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



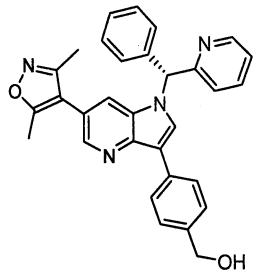
hoặc muối dược dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



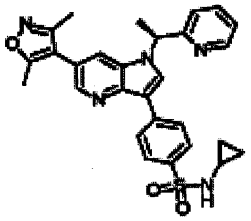
hoặc muối dược dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



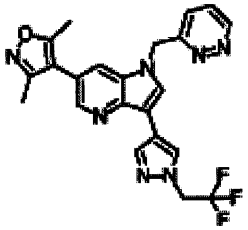
hoặc muối dược dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

19. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 18 và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 18 và một chất trị liệu khác được chọn từ chất alkyl hóa, adozelesin, altretamin, bendamustin, bizelesin, busulfan, carboplatin, carboquone, carmofur, carmustin, clorambuxil, cisplatin, xyclophosphamit, dacarbazin, estramustin, etoglucid, fotemustin, hepsulfam, ifosfamit, improsulfan, irofulven, lomustin, mannosulfan, mecloretamin, melphalan, mitobronitol, nedaplatin, nimustin, oxaliplatin, piposulfan, prednimustin, procarbazin, ranimustin, satraplatin, semustin, streptozoxin, temozolomit, thiotepa, treosulfan, triaziquon, trietylenmelamin, triplatin tetranitrat, trofosphamit, uramustin; chất kháng sinh, aclarubixin, amrubixin, bleomyxin, dactinomyxin, daunorubixin, doxorubixin, elsamitruxin, epirubixin, idarubixin, menogaril, mitomyxin, neocarzinostatin, pentostatin, pirarubixin, plicamyxin, valrubixin, zorubixin; chất chống chuyển hóa, aminopterin, azacitidin, azathioprin, capecitabin, cladribin, clofarabin, cytarabin, decitabin, floxuridin, fludarabin, 5-florouraxil, gemcitabin, hydroxyure, mercaptopurin, metotrexat, nelarabin, pemetrexed, raltitrexed, tegafur-uraxil, thioguanin, trimethoprim, trimetrexat, vidarabin; liệu pháp miễn dịch, liệu pháp kháng thể, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab,

pertuzumab, rituximab, brentuximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, tremelimumab, kháng thể kháng CTLA-4; hormon hoặc chất đối kháng hormon, anastrozol, androgen, buserelin, dietylstilbestrol, exemestan, flutamit, fulvestrant, goserelin, idoxifen, letrozol, leuprolide, magestrol, raloxifen, tamoxifen, toremifen; taxan, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel, tesetaxel; retinoit, alitretinoin, bexaroten, fenretinide, isotretinoin, tretinoin; alkaloit, demecolcine, homoharringtonin, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin; chất chống tạo mạch, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxyestradiol, lenalidomit, thalidomit; chất ức chế topoisomeraza, amsacrin, belotecan, edotecarin, etoposide, etoposide phosphat, exatecan, irinotecan (còn gọi là chất chuyển hóa hoạt tính SN-38 (7-etyl-10-hydroxy-camptothexin)), lucanthon, mitoxantron, pixantron, rubitecan, teniposide, topotecan, 9-aminocamptothexin; chất ức chế kinaza, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesylat, lapatinib, motesanib diphosphat (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, sunitinib malat, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hydroxystaurosporin), vemurafenib, dabrafenib, selumetinib, LGX818, BGB-283, PLX3397, vatalanib; chất ức chế sự dẫn truyền tín hiệu nhằm đích, bortezomib, geldanamyxin, rapamyxin; chất thay đổi đáp ứng sinh học, imiquimod, interferon-α, interleukin-2; chất hóa trị liệu, 3-AP (3-amino-2-carboxyaldehyt thiosemicacbazon), altrasentan, aminoglutethimit, anagrelide, asparaginaza, bryostatin-1, cilengitide, elesclomol, eribulin mesylat (E7389), ixabepilon, lonidamin, masoprocol, mitoguanazon, oblimersen, sulindac, testolacton, tiazofurin, chất ức chế mTOR, sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus, chất ức chế PI3K, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765, chất ức chế Cdk4, PD-332991, chất ức chế Akt, chất ức chế Hsp90, geldanamyxin, radicicol, tanespimyxin, chất ức chế farnesyltransferaza, tipifarnib, chất ức chế aromataza, anastrozol, letrozol, exemestan, chất hóa trị liệu, capecitabin, 5-florouraxil, carboplatin, dacarbazin, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomit, vinblastine, bevacizumab, cetuximab, interleukin-2, erlotinib, chất ức chế Mek, AS703026, AZD6244 (Selumetinib), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, PD98059, RDEA119(BAY 869766), TAK-733 và U0126-EtOH, chất ức chế tyrosin kinaza, AEE788, AG-1478 (Tyrphostin AG-1478), AG-490, Apatinib (YN968D1), AV-412,

AV-951(Tivozanib), Axitinib, AZD8931, BIBF1120 (Vargatef), BIBW2992 (Afatinib), BMS794833, BMS-599626, Brivanib (BMS-540215), Brivanib alaninat (BMS-582664), Cediranib (AZD2171), axit Chrysophanic (Chrysophanol), Crenolanib (CP-868569), CUDC-101, CYC116, axit Dovitinib Dilactic (axit TKI258 Dilactic), E7080, Erlotinib Hydroclorua (Tarceva, CP-358774, OSI-774, NSC-718781), Foretinib (GSK1363089, XL880), Gefitinib (ZD-1839 or Iressa), Imatinib (Gleevec), Imatinib Mesylat, Ki8751, KRN 633, Lapatinib (Tykerb), Linifanib (ABT-869), Masitinib (Masivet, AB1010), MGCD-265, Motesanib (AMG-706), MP-470, Mubritinib (TAK 165), Neratinib (HKI-272), NVP-BHG712, OSI-420 (Desmetyl Erlotinib,CP-473420), OSI-930, Pazopanib HCl, PD-153035 HCl, PD173074, Pelitinib (EKB-569), PF299804, Ponatinib (AP24534), PP121, RAF265 (CHIR-265), dẫn xuất Raf265, Regorafenib (BAY 73-4506), Sorafenib Tosylat (Nexavar), Sunitinib Malat (Sutent), Telatinib (BAY 57-9352), TSU-68 (SU6668), Vandetanib (Zactima), Vatalanib dihydroclorua (PTK787), WZ3146, WZ4002, WZ8040, bazơ tự do XL-184 (Cabozantinib), XL647, EGFR siARN, FLT4 siARN, KDR siARN, chất chống đái tháo đường, metformin, chất chủ vận PPAR, rosiglitazon, pioglitazon, bezafibrat, ciprofibrat, clofibrat, gemfibrozil, fenofibrat, indeglitazar, chất ức chế DPP4, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, dutogliptin, gemigliptin, alogliptin, chất ức chế EGFR, AEE-788, AP-26113, BIBW-2992 (Tovok), CI-1033, GW-572016, Iressa, LY2874455, RO-5323441, Tarceva (Erlotinib, OSI-774), CUDC-101, WZ4002, chất ức chế c-Fms và c-Kit.