(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) **1-0028379**

(51)[7] **C07D 471/04**; A61P 13/12; A61P 31/18; A61P 35/00; A61K 31/407; A61P 3/10

(13) **B**

(21) 1-2014-02108
(22) 11/12/2012
(86) PCT/CN2012/086357 11/12/2012
(87) WO2013/097601 04/07/2013
(30) PCT/CN2011/002224 30/12/2011 CN
(45) 25/05/2021 398
(43) 25/11/2014 320A

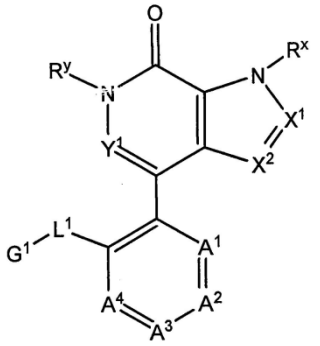
(73) ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America

(72) WANG, Le (US); PRATT, John K. (US); McDANIEL, Keith F. (US); DAI, Yujia (US); FIDANZE, Steven D. (US); HASVOLD, Lisa. (US); HOLMS, James H. (US); KATI, Warren M. (US); LIU, Dachun (US); MANTEI, Robert A. (US); MCCLELLAN, William J. (US); SHEPPARD, George S. (US); WADA, Carol K. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT ỨC CHẾ BROMODOMAIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):

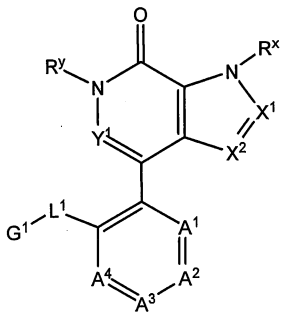


(I)

trong đó A^1, A^2, A^3, A^4, X^1, X^2, Y^1, L^1, G^1, R^x, và R^y có ý nghĩa như được xác định trong bản mô tả này, và các muối dược dụng của nó, mà hữu dụng làm dược chất để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh, bao gồm các bệnh viêm, bệnh ung thư, và AIDS. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó A^1, A^2, A^3, A^4, X^1, X^2, Y^1, L^1, G^1, R^x, và R^y có ý nghĩa như được xác định trong bản mô tả này, và các muối dược dụng của nó, mà hữu dụng làm dược chất để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh, bao gồm các bệnh viêm, bệnh ung thư, và AIDS. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

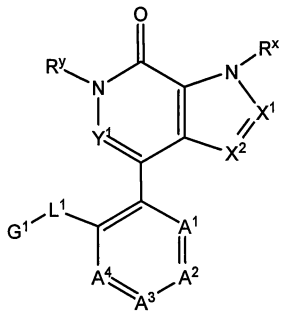
Bromodomain đề cập đến các cấu trúc gấp nếp protein bảo toàn mà liên kết với các gốc lysin được N-axetyl hóa được tìm thấy trong một số protein. Họ BET gồm các protein chứa bromodomain bao gồm bốn thành viên (BRD2, BRD3, BRD4 và BRDt). Mỗi thành viên của họ BET sử dụng hai bromodomain để nhận biết các gốc lysin được N-axetylat hóa được tìm thấy đầu tiên, nhưng không loại trừ, trên các đuôi đầu tận cùng amino của protein histon. Các sự tương tác này điều hòa sự biểu hiện gen bằng cách tập hợp các yếu tố phiên mã trên các vị trí đặc hiệu trên bộ gen trong chất nhiễm sắc. Ví dụ, BRD4 liên kết histon tập hợp yếu tố phiên mã P-TEFb cho các gen khởi đầu, dẫn đến sự biểu hiện bộ nhỏ các gen tham gia vào trong tiến trình chu kỳ tế bào (Yang et al., Mol. Cell. Biol. 28: 967-976 (2008)). BRD2 và BRD3 cũng đóng vai trò là các chất điều hòa phiên mã của các gen thúc đẩy sinh trưởng (LeRoy et al., Mol. Cell 30: 51-60 (2008)). Các thành viên họ BET gần đây được chứng minh là quan trọng trong việc duy trì một vài loại bệnh ung thư (Zuber et al., Nature 478: 524-528 (2011); Mertz et al; Proc. Nat'l. Acad. Sci. 108: 16669-16674 (2011); Delmore et al.,

Cell 146: 1-14, (2011); Dawson et al., Nature 478: 529-533 (2011)). Các thành viên họ BET cũng tham gia vào việc làm trung gian gây ra các đáp ứng viêm cấp tính thông qua con đường NF-KB kinh điển (Huang et al., Mol. Cell. Biol. 29: 1375-1387 (2009)) dẫn đến điều hòa tăng các gen liên quan đến sự sản xuất các xytokin (Nicodeme et al., Nature 468: 1119-1123, (2010)). Ngoài ra, chức năng của bromodomain có liên quan đến bệnh thận (Zhang, et al., J. Biol. Chem. 287: 28840-28851 (2012)). Chức năng BRD2 cũng có liên quan đến khuynh hướng gây ra chứng rối loạn tăng lipit máu hoặc điều hòa không thích hợp sự tạo mỡ, profil viêm gia tăng và dễ bị mắc các bệnh tự miễn gia tăng (Denis, Discovery Medicine 10: 489-499 (2010)). Virut gây suy giảm miễn dịch người sử dụng BRD4 để khởi đầu quá trình phiên mã ARN virut từ ADN virut được xen vào ổn định (Jang et al., Mol. Cell, 19: 523-534 (2005)). Các chất ức chế BET bromodomain cũng cho thấy là dễ phản ứng với sự phiên mã HIV hoạt hóa lại trong các mô hình lây nhiễm tế bào T tiềm ẩn và sự lây nhiễm bạch cầu đơn nhân tiềm ẩn (Banerjee, et al, J. Leukocyte Biol. doi:10.1189/jlb.0312165). BRDt có vai trò quan trọng trong sự sinh tinh trùng (Matzuk, et al., Cell 150: 673-684 (2012)). Do đó, có nhu cầu về dược phẩm là phát triển các thuốc mới để điều trị các bệnh và các chỉ định liên quan đến chức năng của bromodomain, bao gồm chức năng BET bromodomain.

Các tài liệu WO 2011/161031, WO 2011/054848, WO 2011/054843, WO 2011/143669 và WO 2006/129623 bộc lộ các hợp chất đóng vai trò chống lại các bệnh ung thư và bệnh viêm. Các hợp chất này có các nhân benzotriazolodiazepin, tetrahydroquinolinon hoặc thiophendiazepintriazol.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



(I)

trong đó:

R^x là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl;

R^y là C_1-C_3 alkyl, -(C_2-C_3 alkylenyl)-OH, hoặc C_1-C_3 haloalkyl;

X^1 là N hoặc CR^{x1} trong đó:

R^{x1} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax1}, SR^{ax1}, $S(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{ax1}$, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, và G^{x1};

R^{ax1}, R^{bx1}, và R^{cx1}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^a, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^a;

R^{dx1}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^a, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^a;

X^2 là N hoặc CR^{x2} trong đó:

R^{x2} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{dx2}$, -C(O)H, $S(O)_2R^{dx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, G^{x2}, C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax2}, SR^{ax2}, $S(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{ax2}$, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, và G^{x2};

R^{ax2}, R^{bx2}, và R^{cx2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^b, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^b;

R^{dx2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^b, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^b;

Y^1 là N hoặc CR^u; trong đó R^u là hydro, C_1-C_6 alkyl, halogen, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

A^1 là N hoặc CR^1, A^2 là N hoặc CR^2, A^3 là N hoặc CR^3; và A^4 là N hoặc CR^4; với điều kiện là không, một, hai, hoặc ba trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N;

R^1, R^3, và R^4 độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, CN, hoặc NO_2;

R^2 là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, -CN, NO_2, G^{2a}, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2d}$, $-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$, $-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-G^{2a}, –(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2$-$NR^{2b}R^{2c}$, và –(C_1-C_6 alkylenyl)-CN;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, và R^{2e}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^{2b}, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm –OR^{z1}, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, và G^{2b};

R^{2d}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^{2b}, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, và G^{2b};

R^{z1} và R^{z2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

G^{x1}, G^{x2}, G^a, G^b, G^{2a}, và G^{2b}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là aryl, heteroaryl, vòng dị vòng, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl, và mỗi gốc này không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^v;

L^1 là không có mặt, CH_2, C(O), C(H)(OH), $(CH_2)_mO$, $(CH_2)_mS(O)_n$ trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2; hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$ trong đó R^z là hydro, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, (C_2-C_3 alkylenyl)-OH, hoặc xyclopropyl không được thế;

m bằng 0 hoặc 1;

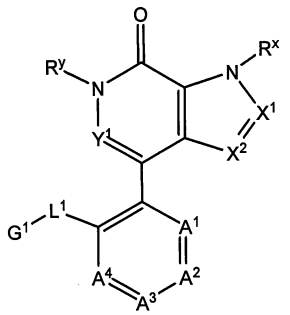
G^1 là C_1-C_6 alkyl, alkoxyalkyl, G^{1a} hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a}; trong đó G^{1a} độc lập là aryl, heteroaryl, vòng dị vòng, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl, và G^{1a} không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w;

R^v và R^w, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, -CN, oxo, -OR^h, -$OC(O)R^i$, -$OC(O)NR^jR^k$, -SR^h, -$S(O)_2R^h$, -$S(O)_2NR^jR^k$, -$C(O)R^h$, -C(O)-dị vòng một vòng, -C(O)-heteroaryl một vòng, -$C(O)OR^h$, -$C(O)NR^jR^k$, -NR^jR^k, -$N(R^h)C(O)R^i$, -$N(R^h)S(O)_2R^i$, -$N(R^h)C(O)O(R^i)$, -$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^h, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^h$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^h$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^h$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-NR^jR^k, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)S(O)_2R^i$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, hoặc –(C_1-C_6 alkylenyl)-CN;

R^h, R^j, R^k, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^i, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

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



(I)

trong đó:

R^x là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl;

R^y là C_1-C_3 alkyl, -(C_2-C_3 alkylenyl)-OH, hoặc C_1-C_3 haloalkyl;

X^1 là N hoặc CR^{x1} trong đó:

R^{x1} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax1}, SR^{ax1}, $S(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{ax1}$, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, và G^{x1};

R^{ax1}, R^{bx1}, và R^{cx1}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^a, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^a;

R^{dx1}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^a, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^a;

X^2 là N hoặc CR^{x2}; trong đó:

R^{x2} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, G^{x2}, C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax2}, SR^{ax2}, $S(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{ax2}$, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, và G^{x2};

R^{ax2}, R^{bx2}, và R^{cx2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^b, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^b;

R^{dx2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^b, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^b;

Y^1 là N hoặc CR^u; trong đó R^u là hydro, C_1-C_6 alkyl, halogen, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

A^1 là N hoặc CR^1, A^2 là N hoặc CR^2, A^3 là N hoặc CR^3; và A^4 là N hoặc CR^4; với điều kiện là không, một, hai, hoặc ba trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N;

R^1, R^3, và R^4 độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, CN, hoặc NO_2;

R^2 là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, -CN, NO_2, G^{2a}, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2d}$, $-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$, $-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-G^{2a}, –(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, và –($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-CN;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, và R^{2e}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^{2b}, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $–OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, và G^{2b};

R^{2d}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^{2b}, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-OR^{z1}$, $NR^{z1}R^{z2}$, $-C(O)OR^{z1}$, $-C(O)NR^{z1}R^{z2}$, $-S(O)_2R^{z1}$, $-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, và G^{2b};

R^{z1} và R^{z2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

G^{x1}, G^{x2}, G^a, G^b, G^{2a}, và G^{2b}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là aryl, heteroaryl, vòng dị vòng, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl, và mỗi gốc này không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^v;

L^1 là không có mặt, CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, $(CH_2)_mS(O)_n$ trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2; hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$ trong đó R^z là hydro, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, (C_2-C_3 alkylenyl)-OH, hoặc xyclopropyl không được thế;

m bằng 0 hoặc 1;

G^1 là G^{1a} hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a}; trong đó mỗi G^{1a} độc lập là aryl, heteroaryl, vòng dị vòng, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl, và mỗi G^{1a} không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w;

R^v và R^w, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, -CN, oxo, -OR^h, -$OC(O)R^i$, -$OC(O)NR^jR^k$, -SR^h, -$S(O)_2R^h$, -$S(O)_2NR^jR^k$, -$C(O)R^h$, -$C(O)OR^h$, -$C(O)NR^jR^k$, -NR^jR^k, -$N(R^h)C(O)R^i$, -$N(R^h)S(O)_2R^i$, -$N(R^h)C(O)O(R^i)$, -$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^h, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^h$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^h$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^h$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-NR^jR^k, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)S(O)_2R^i$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, hoặc –(C_1-C_6 alkylenyl)-CN;

R^h, R^j, R^k, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^i, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn mà được thuyên giảm nhờ ức chế BET. Các phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng này dùng hợp chất có công thức (I) với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu, riêng rẽ, hoặc kết hợp với chất mang dược dụng.

Một số phương pháp đề cập đến việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm hoặc bệnh ung thư hoặc AIDS.

Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu,.

Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm: u thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu lymphô bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (bạch cầu đơn nhân to, nguyên tủy bào, ung thư tuyến, sacôm mạch, u tế bào hình sao, bạch cầu tủy bào và tiền tủy bào), bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính, caxinoma tế bào đáy, caxinoma ống mật, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, caxinoma phế quản, ung thư cổ, sacôm sụn, u nguyên sống, ung thư nhau, bệnh bạch cầu mạn tính, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào (bạch cầu hạt) mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng ruột kết, u sọ hầu, caxinom u tuyến, lymphô bào tế bào B rộng lan toả, các thay đổi rối loạn tăng sinh (chứng loạn phát triển và chứng dị sản), caxinom phôi, ung thư áo niêm mạc tử cung, sacôm tăng sinh nội mô, u tế bào màng não thất, ung thư biểu mô, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào, ung thư thực quản, ung thư vú dương tính thụ thể estrogen, chứng tăng tiểu cầu vô căn, khối u Ewing, sacôm xơ, u lymphô nang, ung thư tinh hoàn tế bào mầm, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm, sacôm thần kinh đệm, bệnh chuỗi nặng, u nguyên bào mạch máu, u gan, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm hormon, sacôm cơ trơn, bệnh bạch cầu, sacôm mỡ, ung thư phổi, tăng sinh nội mô mạch bạch huyết, sacôm mạch bạch huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô (Hodgkin và không-Hodgkin), các rối loạn tăng sinh cao và ác tính của bàng quang, vú, ruột kết, phổi, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt, da và tử cung, các bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, u lymphô, caxinoma tủy, u nguyên bào tủy, u melanin, u màng não, u trung biểu mô, bệnh đau tủy, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, sacôm nhầy, u nguyên bào thần kinh, ung thư biểu mô nội tạng NUT (NUT midline carcinoma-NMC), ung thư phổi tế bào không nhỏ, u tế bào thần kinh đệm, ung thư miệng, sacôm sinh xương, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư tuyến hình nhú, caxinoma hình nhú, u tuyến tùng, bệnh tăng hồng cầu vô căn, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực

tràng, caxinoma tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, sacôm cơ vân, sacôm, caxinoma tuyến bã nhờn, u tinh saminom, ung thư da, caxinoma phổi tế bào nhỏ, các khối u rắn (caxinoma và sacôm), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, caxinoma tế bào có vảy, u màng hoạt dịch, caxinoma tuyến mồ hôi, ung thư tuyến giáp, bệnh macroglobulin huyết , khối u tinh hoàn, bệnh ung thư tử cung và khối u Wilms.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó này được sử dụng thêm cùng với ít nhất một dược chất bổ sung.

Theo các phương án nhất định, dược chất bổ sung là dược chất chống ung thư.

Theo các phương án cụ thể, các dược chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm xytarabin, bortezomib, và 5-azacitidin.

Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu, , trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh này được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh Addison, bệnh gut cấp tính, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh hen, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh Behcet, các bệnh da có bọng nước, bệnh viêm tắc phổi mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), bệnh Crohn, chứng viêm da, eczema, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm thận-tiểu cầu, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến yên, bệnh viêm ruột, bệnh Kawasaki, viêm thận lupus, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm cơ, bệnh viêm thận, thải bỏ mảnh ghép cơ quan, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm tụy, bệnh viêm màng ngoài tim, viêm đa động mạch nút, viêm phổi khu trú, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm củng mạc, viêm xơ cứng đường mật, nhiễm khuẩn, lupus ban đỏ toàn thân, viêm động mạch Takayasu, sốc do nhiễm độc, viêm tuyến giáp, bệnh đái tháo đường typ I, viêm ruột kết mạn loét, viêm màng mạch nho, lang ben, viêm mạch, và bệnh u hạt Wegener.

Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm bước sử dụng ít nhất một dược chất bổ sung với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh thận mạn tính ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu có tác

dụng trị liệu, , trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh này được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận do huyết áp cao, bệnh thận liên quan đến HIV, viêm thận-tiểu cầu, viêm thận lupus, bệnh thận IgA, bệnh xơ hóa cầu thận khu trú từng đoạn, bệnh cầu thận màng, bệnh thận hư đơn thuần có tổn thương tối thiểu, bệnh thận đa nang và bệnh viêm ống và mô thận khe.

Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm bước sử dụng ít nhất một dược chất bổ sung với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong phương pháp điều trị tổn thương hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh thận cấp tính ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu, trong đó tổn thương hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh thận cấp tính này được chọn từ nhóm bao gồm: thiếu máu cục bộ-gây ra do tái truyền dịch, gây ra do đại phẫu thuật hoặc phẫu thuật tim, gây ra do can thiệp mạch vành qua da, gây ra do các chất cản quang, gây ra do nhiễm khuẩn, gây ra do viêm phổi, và gây ra do nhiễm độc dược chất. Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm bước sử dụng ít nhất ít nhất một dược chất bổ sung với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong phương pháp điều trị AIDS ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu. Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm bước sử dụng ít nhất một dược chất bổ sung với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong phương pháp điều trị chứng béo phì, chứng rối loạn tăng lipit máu, chứng tăng cholesterol huyết, bệnh Alzheimer, hội chứng chuyển hóa, bệnh thoái hóa mỡ gan, bệnh đái tháo đường typ II, bệnh kháng insulin, bệnh võng mạc do đái tháo đường hoặc bệnh thần kinh do đái tháo đường ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu. Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm bước sử dụng ít nhất một dược chất bổ sung với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu.

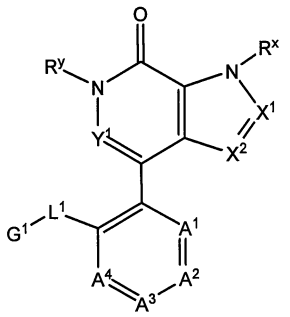
Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong phương pháp ngăn ngừa thụ thai bằng cách ức chế sự sinh tinh trùng ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu. Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm bước sử dụng ít nhất một dược chất bổ sung với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), riêng rẽ hoặc kết hợp với dược chất thứ hai, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh và rối loạn được bộc lộ ở đây, cùng hoặc không cùng chất mang dược dụng.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, riêng rẽ hoặc kết hợp với dược chất thứ hai, cũng được đề xuất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó A^1, A^2, A^3, A^4, X^1, X^2, Y^1, L^1, G^1, R^x, và R^y được định nghĩa trên đây trong phần tóm tắt sáng chế và dưới đây trong phần mô tả chi tiết. Hơn nữa, các chế phẩm chứa các hợp chất này và các hợp chất và chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị các tình trạng bệnh và rối loạn cũng được bộc lộ.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể chứa một hoặc nhiều biến số mà xuất hiện nhiều hơn một lần trong phần tử thế bất kỳ hoặc trong công thức ở đây. Định nghĩa của biến số mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa của nó ở trường hợp khác. Hơn nữa, chỉ được phép phối hợp các phần tử thế khi sự phối hợp này dẫn đến các hợp chất ổn định. Các hợp chất ổn định là các hợp chất mà có thể được phân tách từ hỗn hợp phản ứng.

a) Các định nghĩa

Được lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi được chỉ rõ theo cách khác trong ngữ cảnh. Do đó, ví dụ, đề cập đến "một hợp chất" bao gồm là một hợp chất cũng như một hoặc nhiều hợp chất giống nhau hoặc khác nhau, đề cập đến "chất mang dược dụng tùy ý" dùng để chỉ một chất mang dược dụng tùy ý cũng như một hoặc nhiều chất mang dược dụng, và ví dụ tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ này, trừ khi được chỉ định trái ngược, các thuật ngữ sau có nghĩa được chỉ định:

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 2 đến 10 cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử halogen. Thuật ngữ "C_2-C_6 alkenyl" nghĩa là nhóm alkenyl chứa từ 2-6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không giới hạn về alkenyl bao gồm buta-1,3-dienyl, etenyl, 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-metyl-1-heptenyl, và 3-decenyl.

Thuật ngữ "alkenylen" nghĩa là nhóm hóa trị hai có nguồn gốc từ chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các ví dụ điển hình về alkenylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CH=CH- và -CH_2CH=CH-.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh, bão hòa. Trong một số trường hợp, số lượng nguyên tử cacbon trong gốc alkyl được chỉ định bằng tiền tố "C_x-C_y", trong đó x là giá trị tối thiểu và y là giá trị tối đa số nguyên tử cacbon trong phần tử thế này. Do đó, ví dụ, "C_1-C_6 alkyl" đề cập đến phần tử thế alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và "C_1-C_3 alkyl" đề cập đến phần tử thế alkyl chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ điển hình về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-nylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;
1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-metylpropyl, 1-etylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 3-metylhexyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylpentyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, và *n*-decyl.

Thuật ngữ "alkylen" hoặc "alkylenyl" nghĩa là gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh bão hòa, ví dụ, chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C_1-C_6 alkylenyl) hoặc chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc chứa từ 2 đến 3 nguyên tử cacbon (C_2-C_3 alkylenyl). Các ví dụ về alkylen và alkylenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, và -$CH_2CH(CH_3)CH_2$-.

Thuật ngữ "alkynyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử halogen. Thuật ngữ "C_2-C_6 alkynyl" nghĩa là nhóm alkynyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ điển hình về alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở axetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl, và 1-butynyl.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là phenyl hoặc aryl hai vòng. Aryl hai vòng này là naphtyl, hoặc phenyl được ngưng tụ với xycloalkyl một vòng, hoặc phenyl được ngưng tụ với xycloalkenyl một vòng. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm aryl bao gồm dihydroindenyl, indenyl, naphtyl, dihydronaphtalenyl, và tetrahydronaphtalenyl. Aryl hai vòng được gắn với gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ chứa trong các hệ vòng hai vòng và có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc là alkyl một vòng, xycloalkyl hai vòng, hoặc spiro xycloalkyl. Xycloalkyl một vòng là hệ vòng cacbon chứa từ ba đến tám nguyên tử cacbon, không có nguyên tử khác loại và không có liên kết đôi. Các ví dụ về các hệ vòng cacbon bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xycloоctyl. Xycloalkyl vòng cacbon là xycloalkyl một vòng được ngưng tụ với xycloalkyl một vòng. Các nhóm xycloalkyl một vòng và hai vòng có thể chứa một hoặc hai cầu alkylen, chiều dài mỗi cầu chứa một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử cacbon, và mỗi cầu liên kết hai nguyên tử cacbon không kề nhau của hệ vòng này. Các ví dụ không giới hạn về các hệ hai vòng bao gồm bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan, bixyclo[3.2.2]nonan, bixyclo[3.3.1]nonan, và bixyclo[4.2.1]nonan, trixyclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonan (octahydro-2,5-metanopentalen hoặc noradamantan), và trixyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan (adamantan).

Xycloalkyl vòng là xycloalkyl một vòng trong đó hai phần tử thế trên cùng một nguyên tử cacbon của vòng xycloalkyl một vòng cùng với nguyên tử cacbon này tạo ra vòng xycloalkyl một vòng thứ hai. Các nhóm một vòng, hai vòng, và xycloalkyl vòng có thể được thế hoặc không được thế, và được gắn với gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử có thể thế bất kỳ chứa trong hệ vòng này.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc vòng hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng. Xycloalkenyl một vòng có bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám nguyên tử cacbon và không chứa nguyên tử dị vòng. Các hệ vòng bốn cạnh có một liên kết đôi, các hệ vòng năm hoặc sáu cạnh có một hoặc hai liên kết đôi, và các hệ vòng bảy hoặc tám cạnh có một, hai, hoặc ba liên kết đôi. Các ví dụ điển hình về các nhóm xycloalkenyl một cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xycloоctenyl. Xycloalkenyl hai vòng là xycloalkenyl một vòng được ngưng tụ với nhóm xycloalkyl một vòng, hoặc xycloalkenyl một vòng được ngưng tụ với nhóm xycloalkenyl một vòng. Vòng xycloalkenyl một vòng hoặc hai vòng có thể chứa một hoặc hai cầu alkylen, mỗi cầu chứa một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon, và mỗi cầu liên kết hai nguyên tử cacbon không kề nhau của hệ vòng này. Các ví dụ điển hình về các nhóm xycloalkenyl hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 4,5,6,7-tetrahydro-3aH-inden, octahydronaphtalenyl, và 1,6-dihydro-pentalen. Các xycloalkenyl một vòng hoặc hai vòng có thể được gắn với gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử có thể thế bất kỳ chứa trong các hệ vòng này, và có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" như được sử dụng ở đây, nghĩa là Cl, Br, I, và F.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, trong đó một, hai, ba,bốn, năm, hoặc sáu nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Thuật ngữ "C_1-C_6 haloalkyl" nghĩa là nhóm C_1-C_6 alkyl, như được định nghĩa ở đây, trong đó một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Thuật ngữ "C_1-C_3 haloalkyl" nghĩa là nhóm C_1-C_3 alkyl, như được định nghĩa ở đây, trong đó một, hai, hoặc ba nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Các ví dụ điển hình về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

clometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, triflometyl, diflometyl, pentafloetyl, 2-clo-3-flopentyl, triflobutyl, và triflopropyl.

Thuật ngữ "vòng dị vòng" hoặc "dị vòng" như được sử dụng ở đây, nghĩa là gốc dị vòng một vòng, vòng dị vòng hai vòng, và vòng dị vòng spiro. Vòng dị vòng một vòng là vòng cacbon có ba, bốn, năm, sáu, bảy, hoặc tám cạnh cũng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Vòng ba hoặc bốn cạnh chứa không hoặc một liên kết đôi, và một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Khi hai nguyên tử O hoặc một nguyên tử O và một nguyên tử S có mặt trong vòng dị vòng, thì hai nguyên tử O hoặc một nguyên tử O và một nguyên tử S không được liên kết trực tiếp với nhau. Vòng năm cạnh chứa không hoặc một liên kết đôi và một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Các ví dụ về vòng dị vòng năm cạnh bao gồm các vòng chứa trong vòng này: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S và 1 N; 1 S, và 2 N; 1 O và 1 N; hoặc 1 O và 2 N. Các ví dụ về các nhóm dị vòng 5-cạnh bao gồm tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, dihydrothienyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, imidazolinyl, isoxazolidinyl, pyrolidinyl, 2-pyrolinyl, và 3-pyrolinyl. Vòng sáu cạnh chứa không, một, hoặc hai liên kết đôi và một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Các ví dụ về các vòng dị vòng sáu cạnh bao gồm các vòng chứa trong vòng này: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O, và 1 N; 1 S và 1 N; 1 S và 2 N; 1 S và 1 O; 1 S và 2 O; 1 Q và 1 N; và 1 O và 2 N. Các ví dụ về các nhóm dị vòng 6-cạnh bao gồm tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dithianyl, hexahydropyrimidin, morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxo-hexahydro-1-thiopyranyl, 1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholinyl, thiomorpholinyl, thioxanyl, và trithianyl. Các vòng bảy và tám cạnh chứa không, một, hai, hoặc ba liên kết đôi và một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Các ví dụ điển hình về các vòng dị vòng một vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidinyl, azepanyl, aziridinyl, diazepanyl, 1,3-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolanyl, 1,3-dithianyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolinyl, isothiazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, oxadiazolinyl, oxadiazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, oxetanyl,

piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrolinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, thiadiazolinyl, thiadiazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, thiopyranyl, và trithianyl. Các vòng dị vòng hai vòng là các vòng dị vòng một vòng được ngưng tụ với nhóm phenyl, hoặc vòng dị vòng một vòng được ngưng tụ với xycloalkyl một vòng, hoặc vòng dị vòng một vòng được ngưng tụ với xycloalkenyl một vòng, hoặc vòng dị vòng một vòng được ngưng tụ với vòng dị vòng một vòng. Các ví dụ điển hình về các vòng dị vòng hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzopyranyl, benzothiopyranyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydrobenzothienyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, 2,3,4,6-tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl, hexahydropyrano[3,4-b][1,4]oxazin-1(5H)-yl. Vòng dị vòng một vòng và vòng dị vòng hai vòng có thể chứa một hoặc hai cầu alkylen hoặc cầu alkenylen, hoặc hỗn hợp của nó, mỗi cầu chứa không nhiều hơn bốn nguyên tử cacbon và mỗi cầu liên kết hai nguyên tử không kề nhau của hệ vòng này. Các ví dụ về dị vòng có cầu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azabixyclo[2.2.1]heptyl (including 2-azabixyclo[2.2.1]hept-2-yl), 8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl, octahydro-2,5-epoxypentalen, hexahydro-2*H*-2,5-metanoxyclopenta[*b*]furan, hexahydro-1*H*-1,4-metanoxyclopenta[*c*]furan, aza-admantan (1-azatrixyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan), và oxa-adamantan (2-oxatrixyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan). Dị vòng spiro là vòng dị vòng một vòng trong đó hai phần tử th ế trên cùng một nguyên tử cacbon của vòng dị vòng một vòng cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành hệ vòng thứ hai được chọn từ xycloalkyl một vòng, xycloalkyl hai vòng, vòng dị vòng một vòng, hoặc vòng dị vòng hai vòng. Các ví dụ về dị vòng spiro bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 6-azaspiro[2.5]oct-6-yl, 1'H, 4H-spiro[1,3-benzodioxine-2,4'-piperidin]-1'-yl, 1'H, 3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl, và 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl. Các dị vòng một vòng, hai vòng và spiro có thể được thế hoặc không được thế. Các dị vòng một vòng, hai vòng và spiro này được liên kết với gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ chứa trong các hệ vòng này. Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh trong các vòng dị vòng có thể tùy ý được oxy hóa (ví dụ 1,1-

dioxidotetrahydrothienyl, 1,1-dioxido-1,2-thiazolidinyl, 1,1-dioxidothiomorpholinyl)) và nguyên tử nitơ có thể được chia tư.

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là heteroaryl một vòng và heteroaryl hai vòng. Heteroaryl một vòng là vòng năm hoặc sáu cạnh. Vòng năm cạnh chứa hai liên kết đôi. Vòng năm cạnh có thể chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ O hoặc S; hoặc một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử nitơ và tùy ý một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh. Vòng sáu cạnh chứa ba liên kết đôi và một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử nitơ. Các ví dụ điển hình về heteroaryl một vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 1,3-thiazolyl, thienyl, triazolyl, và triazinyl. Heteroaryl hai vòng bao gồm heteroaryl một vòng được ngưng tụ với phenyl, hoặc heteroaryl một vòng được ngưng tụ với xycloalkyl một vòng, hoặc heteroaryl một vòng được ngưng tụ với xycloalkenyl một vòng, hoặc heteroaryl một vòng được ngưng tụ với heteroaryl một vòng, hoặc heteroaryl một vòng được ngưng tụ với vòng dị vòng một vòng. Các ví dụ điển hình về các nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzoxadiazolyl, phthalazinyl, 2,6-dihydropyrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl, 6,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-yl, 6,7-dihydro-1,3-benzothiazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, pyridoimidazolyl, quinolinyl, 2,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl, thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl, và 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl. Các nhóm heteroaryl một vòng và hai vòng có thể được thế hoặc không được thế và được nối với gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử cacbon có thể được thế bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ có thể được thế bất kỳ chứa trong hệ vòng này. Nguyên tử nitơ trong các vòng heteroaryl có thể được tùy ý oxy hóa và có thể là bậc bốn.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Thuật ngữ "oxo" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm =O.

Nếu gốc được mô tả là "được thế" trong yêu cầu bảo hộ, gốc không phải hydro là ở vị trí của gốc hydro của nguyên tử có thể được thế bất kỳ của gốc này. Do đó, ví

dụ, gốc dị vòng được thế là gốc dị vòng trong đó ít nhất một gốc không phải hydro là ở vị trí của gốc hydro trên dị vòng này. Cần phải hiểu rằng nếu có nhiều hơn một sự thay thế trên một gốc, mỗi gốc không phải hydro có thể là giống nhau hoặc khác nhau (trừ khi được chỉ định khác).

Nếu gốc được mô tả là "tùy ý được thế," trong yêu cầu bảo hộ gốc này có thể (1) không được thế hoặc (2) được thế. Nếu gốc được mô tả tùy ý được thế bằng lên đến một số cụ thể gốc không phải là hydro, gốc này có thể (1) không được thế; hoặc (2) được thế bằng lên đến con số cụ thể các gốc không phải hydro hoặc bằng lên đến con số tối đa vị trí có thể được thế trên gốc này, tùy số nào là nhỏ hơn. Do đó, ví dụ, nếu gốc được mô tả là heteroaryl tùy ý được thế bằng lên đến 3 gốc không phải hydro, thì heteroaryl bất kỳ có ít hơn 3 vị trí có thể được thế sẽ tùy ý được thế bằng số gốc không phải hydro nhiều như heteroaryl này có các vị trí có thể được thế. Để minh họa, tetrazolyl (mà chỉ có một ví trí có thể được thế) sẽ tùy ý được thế bằng một gốc không phải hydro. Để minh họa tiếp, nếu nitơ của amino được mô tả là tùy ý được thế bằng 2 gốc không phải hydro, thì nitơ bậc 1 của amino sẽ tùy ý được thế bằng 2 gốc không phải hydro, trong khi nitơ bậc hai của amino sẽ tùy ý được thế bằng chỉ 1 gốc không phải hydro.

Các thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị", và "sự điều trị" đề cập đến phương pháp làm thuyên giảm hoặc loại bỏ bệnh và/hoặc các triệu chứng đáng chú ý của nó.

Các thuật ngữ "phòng ngừa", "việc phòng ngừa", và "sự phòng ngừa" đề cập đến phương pháp phòng ngừa sự khởi phát bệnh và/hoặc các triệu chứng đáng chú ý của nó hoặc ngăn chặn đối tượng khỏi bị mắc bệnh. Như được sử dụng ở đây, "phòng ngừa", "việc phòng ngừa", và "sự phòng ngừa" cũng bao gồm làm chậm sự khởi phát bệnh và/hoặc các triệu chứng đáng chú ý của nó và giảm nguy cơ mắc bệnh ở đối tượng.

Cụm từ "lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu" nghĩa là khối lượng của hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, đủ để ngăn ngừa sự tiến triển hoặc để làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh này hoặc rối loạn được điều trị khi được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với dược chất khác hoặc phương pháp điều trị khác ở đối tượng cụ thể hoặc quần thể đối tượng. Ví dụ ở người hoặc động vật có vú khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu có thể được xác định nhờ thí nghiệm trong phòng

thí nghiệm hoặc thử nghiệm lâm sàng, hoặc có thể là lượng được yêu cầu bởi hướng dẫn của Ủy ban thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (United States Food and Drug Administration), hoặc cơ quan nước ngoài tương đương, cho bệnh cụ thể và đối tượng được điều trị.

Thuật ngữ "đối tượng" được định nghĩa ở đây đề cập đến các động vật như động vật có vú, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, linh trưởng (ví dụ, người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột nhắt và động vật tương tự. Theo các phương án ưu tiên, đối tượng là người.

b) Các hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) như được mô tả trên đây.

Các giá trị cụ thể của các nhóm biến số trong hợp chất có công thức (I) là như sau. Các giá trị này có thể được sử dụng ở chỗ thích hợp với giá trị bất kỳ khác, các định nghĩa, yêu cầu bảo hộ hoặc các phương án được định nghĩa ở đây, trước đây hoặc sau đây.

Trong hợp chất có công thức (I), R^x là như được xác định trong phần tóm tắt sáng chế. Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^x là hydro hoặc metyl. Theo các phương án nhất định, R^x là hydro.

R^y, trong hợp chất có công thức (I), là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế. Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^y là C_1-C_3 alkyl (ví dụ metyl, etyl). Theo các phương án nhất định, R^y là metyl.

X^1 là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, X^1 là N. Theo các phương án nhất định, X^1 là CR^{x1}. R^{x1} là như được xác định trong phần tóm tắt sáng chế hoặc các phương án ở đây. Theo các phương án nhất định, R^{x1} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{dx1}$, G^{x1}, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax1}, $NR^{bx1}R^{cx1}$, và G^{x1}. Theo các phương án nhất định, R^{x1} là hydro, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OR^{ax1}. Theo các phương án nhất định, R^{x1} là hydro, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, phenyl được thế tùy ý, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OR^{ax1} Theo các phương án nhất định, R^{x1} là hydro, $-C(O)OR^{ax1}$, hoặc $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$. Theo các phương án nhất định, R^{x1} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không

được thế. Theo các phương án nhất định, R^{x1} là -C(O)OR^{ax1}, -C(O)$NR^{bx1}R^{cx1}$, hoặc C_1-C_6 alkyl được thế bằng OR^{ax1}. Theo các phương án nhất định, R^{x1} là hydro hoặc -C(O)$NR^{bx1}R^{cx1}$. Theo các phương án nhất định, R^{x1} là hydro. R^{ax1}, R^{bx1}, R^{cx1}, R^{dx1}, và G^{x1}, là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế. Ví dụ, R^{ax1} và R^{bx1}, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl, isopropyl), hoặc C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ triflometyl). Theo các phương án nhất định, R^{ax1} và R^{bx1}, độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl, isopropyl). Theo các phương án nhất định, R^{ax1} và R^{bx1}, độc lập là hydro, metyl, hoặc etyl. R^{cx1}, ví dụ, là hydro, C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl, isopropyl), hoặc C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ triflometyl, 2,2,2 trifloetyl), trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng G^{x1}. Theo các phương án nhất định, R^{cx1}, ví dụ, là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl, isopropyl). Theo các phương án nhất định, R^{cx1}, ví dụ, là G^{x1} hoặc C_1-C_6 alkyl được thế bằng G^{x1}; trong đó G^{x1} là thiazolyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, hoặc phenyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_3 alkyl và C_1-C_3 haloalkyl.

X^2 là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, X^2 là N. Theo các phương án nhất định, X^2 là CR^{x2}. R^{x2} là như được xác định trong phần tóm tắt sáng chế hoặc các phương án ở đây. Theo các phương án nhất định, X^2 là C(O)H hoặc C_1-C_6 alkyl được thế bằng một G^{x2}. Theo các phương án nhất định, X^2 là C(O)H hoặc C_1-C_3 alkyl được thế bằng một G^{x2} trong đó G^{x2} là piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 C_1-C_3 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^{x2} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl). Theo các phương án nhất định, R^{x2} là hydro.

Y^1 là N hoặc CR^u. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, Y^1 là N. Theo các phương án nhất định, Y^1 là CR^u. R^u là như được xác định trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^u là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl). Theo các phương án nhất định, R^u là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl (ví dụ metyl). Theo các phương án nhất định, R^u là hydro hoặc metyl. Theo các phương án nhất định, R^u là hydro.

A^1, A^2, A^3, và A^4 là như được xác định trong phần tóm tắt sáng chế. Theo các phương án nhất định, A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là CR^4; hoặc một trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N. Theo các phương án nhất định, A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là

CR^3, và A^4 là CR^4. Theo các phương án nhất định, một trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N. Trong các phương án rằng một trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N, ví dụ về nhóm hợp chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm trong đó A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là N. Theo các phương án nhất định, hai trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N, ví dụ, A^1 là N, A^2 là CR^2, A^3 là N, và A^4 là CR^4; hoặc ví dụ, A^1 là N, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là N. Theo các phương án nhất định, ba trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N, ví dụ, A^1 là N, A^2 là CR^2, A^3 là N, và A^4 là N.

R^1, R^3, và R^4, là như được xác định trong phần tóm tắt sáng chế. Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^1, R^3, và R^4, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl), halogen (ví dụ Br, F, hoặc Cl), hoặc CN. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, R^1, R^3, và R^4, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl), hoặc C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ triflometyl). Theo các phương án nhất định, R^1, R^3, và R^4, độc lập là hydro hoặc metyl. Theo các phương án nhất định, R^1, R^3, và R^4 là hydro.

R^2 là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế. Theo các phương án nhất định, R^2, ví dụ, là halogen, haloalkyl (ví dụ CF_3), hoặc -(C_1-C_3 alkylenyl)-CN. Theo các phương án nhất định, R^2, ví dụ, là hydro, C_1-C_6 alkyl, NO_2, G^{2a}, -$S(O)_2R^{2d}$, -$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -$C(O)R^{2d}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -$NR^{2b}R^{2c}$, -$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, -$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-G^{2a}, –(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. Theo các phương án nhất định, R^2, ví dụ, là hydro, hoặc NO_2. Theo các phương án nhất định, R^2, ví dụ, là G^{2a}, -$S(O)_2R^{2d}$, -$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -$C(O)R^{2d}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -$NR^{2b}R^{2c}$, -$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, -$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-G^{2a}, –(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. Theo các phương án nhất định, R^2, ví dụ, là -$S(O)_2R^{2d}$, -$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -$C(O)R^{2d}$,

-C(O)$NR^{2b}R^{2c}$, -$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, -$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. Theo các phương án nhất định, R^2, ví dụ, là -$S(O)_2R^{2d}$, -$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc -$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. Theo các phương án nhất định, R^2, ví dụ, là -$S(O)_2R^{2d}$, -$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$. Theo các phương án nhất định, R^2, ví dụ, là -(C_1-C_3 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$ trong đó R^{2d} là C_1-C_3 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^2, ví dụ, là -(CH_2)-$S(O)_2R^{2d}$ trong đó R^{2d} là metyl hoặc etyl.

G^{2a}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, và R^{2e} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây dưới đây.

Trong các phương án này trong đó R^2 là G^{2a}, G^{2a} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, G^{2a} là vòng dị vòng được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2a} là vòng dị vòng một vòng được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2a} là 1,2-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl hoặc tetrahydropyridinyl, mỗi gốc được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2a} được thế tùy ý 1,2-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl. Theo các phương án nhất định, G^{2a} là aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2a} là phenyl được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2a} là pyridinyl hoặc pyrazolyl, mỗi gốc được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2a} không được thế.

Trong các phương án này trong đó R^2 là –(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{2a}, G^{2a} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, theo các phương án nhất định, G^{2a} là vòng dị vòng hoặc aryl dị vòng, mỗi gốc này được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2a} là vòng dị vòng một vòng hoặc heteroaryl một vòng, mỗi vòng này được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2a} là 1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl, pyrolidinyl, morpholinyl, hoặc pyrazolyl, mỗi gốc này được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2a} không được thế. Theo các phương án nhất định, G^{2a} là phenyl được thế tùy ý.

Trong đó nhóm G^{2a} được thế tùy ý, nó, ví dụ, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^v. R^v là như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và ở đây, ví dụ, R^v là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl), halogen (ví dụ F, Cl), C_1-C_6 haloalkyl, -CN, $-NR^jR^k$, hoặc $-C(O)OR^h$; hoặc ví dụ, R^v là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl), halogen (ví dụ F, Cl), hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

Trong các phương án này trong đó R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, R^{2d} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Theo các phương án nhất định, R^{2d} là C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ CF_3), G^{2b}, C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl, isopropyl), hoặc C_1-C_6 alkyl được thế bằng một nhóm G^{2b}; trong đó G^{2b} là phenyl, xycloalkyl một vòng, hoặc dị vòng một vòng, mỗi gốc này được thế tùy ý. Trong một số phương án này, nhóm G^{2b} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^v trong đó R^v là như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và ở đây, ví dụ, R^v độc lập là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl), halogen (ví dụ F, Cl), C_1-C_6 haloalkyl, $-OR^h$, -CN, hoặc $-NR^jR^k$, Theo các phương án nhất định, R^{2d} là C_1-C_6 haloalkyl hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, R^{2d} là metyl hoặc etyl.

Trong các phương án này trong đó R^2 là $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b} và R^{2c} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^{2b} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl), và R^{2c} là hydro, C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl), hoặc C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ 2,2,2-trifloetyl, 2-floetyl). Theo các phương án nhất định, R^{2b} là hydro, và R^{2c} là phenyl được thế tùy ý, hoặc R^{2c} là $–C_1$-C_3 alkyl được thế bằng một nhóm G^{2b} trong đó G^{2b} được thế tùy ý pyridinyl.

Trong các phương án này trong đó R^2 là $-C(O)R^{2d}$, R^{2d} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, R^{2d} là G^{2b} trong đó G^{2b} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, theo các phương án nhất định, G^{2b} là vòng dị vòng được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2b} là vòng dị vòng một vòng được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2b} là 1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl, piperazinyl, piperidinyl, pyrolidin-1-yl, hoặc morpholin-4-yl, mỗi gốc này được thế tùy ý. Mỗi G^{2b} được thế tùy ý như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, mỗi G^{2b} không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, hoặc 3 R^v. R^v là như

được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, R^v độc lập là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl), oxo, N(H)C(O)O(C_1-C_6 alkyl), -CH_2-C(O)NR^jR^k, -C(O)-dị vòng một vòng, hoặc –C(O)-heteroaryl một vòng. Theo các phương án nhất định, R^v độc lập là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl), oxo, hoặc N(H)C(O)O(C_1-C_6 alkyl).

Trong các phương án này trong đó R^2 là -C(O)OR^{2a}, R^{2a} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, R^{2a} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl).

Trong các phương án này trong đó R^2 là -C(O)$NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b} và R^{2c} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^{2b} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl), và R^{2c} là hydro, G^{2b}, C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ 2,2-difloetyl), C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl) trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{z1}, $NR^{z1}R^{z2}$, và G^{2b}. R^{z1}, R^{z2}, và G^{2b} là như được xác định trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, G^{2b} là phenyl được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2b} là xycloalkyl, heteroaryl, hoặc vòng dị vòng, mỗi gốc này được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2b} là xycloalkyl một vòng, heteroaryl một vòng, hoặc vòng dị vòng một vòng, mỗi vòng này được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{2b} là pyridinyl, pyrimidinyl, indazolyl, indolyl, xyclopentyl, thiazolyl, 1,1-dioxidotetrahydrothienyl, tetrahydrofuranyl, piperazinyl, piperidinyl, hoặc pyrolidinyl, mỗi gốc này được thế tùy ý. Mỗi G^{2b} được thế tùy ý như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, mỗi G^{2b} không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, hoặc 3 R^v. R^v là như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, mỗi R^v độc lập là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl), C_1-C_6 haloalkyl, -OR^h, -C(O)OR^h, -$S(O)_2R^h$, halogen, hoặc oxo. Theo các phương án nhất định, mỗi R^v độc lập là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl) hoặc oxo.

Trong các phương án này trong đó R^2 là -$NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b} và R^{2c} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, R^{2b} và R^{2c} độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl).

Trong các phương án này trong đó R^2 là -N(R^{2e})C(O)R^{2d}, R^{2d} và R^{2e} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các

phương án nhất định, R^{2e} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl), và R^{2d} là C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl, tert-butyl) hoặc C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ 2,2,2-trifloetyl).

Trong các phương án này trong đó R^2 là -$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, R^{2d} và R^{2e} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^{2e} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl), và R^{2d} không được thế C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl) hoặc C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ 2,2,2-trifloetyl, 2-floetyl, 2,2-dfloetyl). Theo các phương án nhất định, R^{2e} là hydro và R^{2d} là C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl). Theo các phương án nhất định, R^{2e} là C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm –OR^{z1}, -$NR^{z1}R^{z2}$, và G^{2b}, và R^{2d} là C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl). Theo các phương án nhất định, R^{2e} là C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ 3,3,3-triflopropyl), hoặc C_1-C_3 alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm –OR^{z1}, -$NR^{z1}R^{z2}$, và G^{2b}, và R^{2d} là C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl), trong đó G^{2b} là xycloalkyl một vòng (ví dụ xyclopropyl), dị vòng một vòng (ví dụ pyrrolidinyl hoặc tetrahydrofuranyl), hoặc heteroaryl một vòng (ví dụ pyridinyl), mỗi gốc được thế tùy ý.

Trong các phương án này trong đó R^2 là -$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b}, R^{2c}, và R^{2e} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, R^{2b}, R^{2c}, và R^{2e} độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl).

Trong các phương án này trong đó R^2 là –(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, R^{2a} là như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Theo các phương án nhất định R^{2a} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^2 là –CH_2-OH hoặc –CH_2CH_2-OH.

Trong các phương án này trong đó R^2 là –(C_1-C_6 alkylenyl)-C(O)OR^{2a}, R^{2a} là như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, R^{2a} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl).

Trong các phương án này trong đó R^2 là -(C_1-C_6 alkylenyl)-C(O)$NR^{2b}R^{2c}$, R^{2b} và R^{2c} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ,

Theo các phương án nhất định, R^{2b} và R^{2c} độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl).

Trong các phương án này trong đó R^2 là -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, R^{2d} và R^{2e} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, R^{2e} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế (ví dụ metyl, etyl), và R^{2d} là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl) tùy ý được thế bằng $C(O)OR^{z1}$.

Trong các phương án này trong đó R^2 là-(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, R^{2d} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, R^{2d} là phenyl được thế tùy ý hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, R^{2d} không được thế C_1-C_3 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^{2d} là metyl hoặc etyl. Theo các phương án nhất định, R^{2d} là phenyl được thế tùy ý.

L^1 như được nêu trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, L^1 là không có mặt, CH_2, C(H)(OH), C(O), $(CH_2)_mO$, hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$. Ví dụ, Theo các phương án nhất định, L^1 là CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mO$ hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mO$. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$.

Biến số m bằng 0 hoặc 1. Theo các phương án nhất định, m bằng 0. Theo các phương án nhất định, m bằng 1.

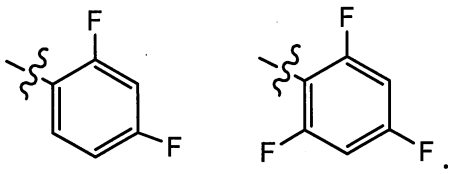
R^z, như được nêu trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, R^z là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^z là hydro.

G^1 như được nêu trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, G^1 là G^{1a}. Theo các phương án nhất định, G^1 là –(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a}. Theo các phương án nhất định, G^1 là C_1-C_6 alkyl hoặc alkoxyalkyl. Theo các phương án nhất định, G^1 là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl, isobutyl, hoặc 2,2-dimetylpropyl). Theo các phương án nhất định, G^1 là alkoxyalkyl.

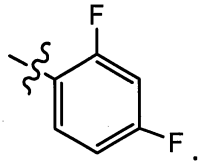
G^{1a} là như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, Theo các phương án nhất định G^{1a} là aryl, vòng dị vòng, hoặc xycloalkyl, mỗi gốc này được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 R^w. Theo các phương án nhất định G^{1a} là aryl, vòng dị vòng, heteroaryl, hoặc xycloalkyl, mỗi gốc này được thế tùy

ý bằng từ 1 đến 5 R^w. Theo các phương án nhất định G^{1a} là aryl được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định G^{1a} là dị vòng được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định G^{1a} là heteroaryl được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý.

Trong các phương án này trong đó G^{1a} là aryl được thế tùy ý, G^{1a}, ví dụ, là phenyl, naphtyl, hoặc indanyl, mỗi gốc này được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{1a}, ví dụ, là phenyl được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{1a}, ví dụ, là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai halogen (ví dụ F). Theo các phương án nhất định, G^{1a} là



Theo các phương án nhất định, G^{1a} là phenyl không được thế hoặc



Trong các phương án này trong đó G^{1a} là dị vòng được thế tùy ý, các ví dụ về vòng dị vòng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, oxetanyl, tetrahydrofuranyl (ví dụ tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl), pyrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, và tetrahydropyranyl (ví dụ tetrahydropyran-4-yl, tetrahydropyran-3-yl), mỗi gốc này (bao gồm các vòng điển hình) được thế tùy ý.

Trong các phương án này trong đó G^{1a} là heteroaryl được thế tùy ý, G^{1a}, ví dụ, là pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, quinolinyl, hoặc isoquinolinyl, mỗi gốc này được thế tùy ý.

Trong các phương án này trong đó G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý (ví dụ xycloalkyl một vòng được thế tùy ý), các ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, và adamantyl, mỗi gốc này được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{1a} là xycloalkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, G^{1a} là xycloalkyl được thế. Theo các phương án nhất định, G^{1a} là xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc hai phần

tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_3 alkyl (ví dụ metyl), O(C_1-C_3 alkyl), và halogen. Theo các phương án nhất định, G^{1a} là xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl và O(CH_3). Theo các phương án nhất định, G^{1a} là 4,4-difloxyclohexyl. Theo các phương án nhất định, G^{1a} là xyclopropyl được thế tùy ý. Theo các phương án nhất định, G^{1a} là xyclopropyl không được thế.

Phần tử thế tùy ý của G^{1a} là như được nêu trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây. Ví dụ, mỗi G^{1a} không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w. Theo các phương án nhất định, R^w là, ví dụ, C_1-C_6 alkyl -CN, halogen (ví dụ F, Cl), oxo, C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ triflometyl), -OR^h, NR^jR^k, -$S(O)_2R^h$, -$C(O)R^h$, -$C(O)OR^h$, -$C(O)NR^jR^k$, -(C_1-C_3 alkylenyl)-OR^h, hoặc -(C_1-C_3 alkylenyl)$C(O)NR^jR^k$. Theo các phương án nhất định, R^w là, ví dụ, C_1-C_6 alkyl, -CN, halogen (ví dụ F, Cl), hoặc C_1-C_6 haloalkyl (ví dụ triflometyl). Theo các phương án nhất định, R^w là halogen, -OR^h, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^w là halogen. Theo các phương án nhất định, R^w là F.

Cần hiểu rằng hợp chất có công thức (I) với tổ hợp của các phương án trên, bao gồm các phương án cụ thể, cụ thể hơn và ưu tiên được dự tính. Tất cả các phương án của hợp chất có công thức (I) được tạo thành bởi kết hợp các phương án phần tử thế được thảo luận trên đây là thuộc phạm vi của sáng chế, và một số phương án minh họa hợp chất có công thức (I) được đề xuất dưới đây.

Do đó, một khía cạnh nữa của sáng chế đề cập đến nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) trong đó L^1 là $(CH_2)_mO$ và G^1 là G^{1a} và G^{1a} là như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây trên đây.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; và X^2 là CR^{x2}.

Các ví dụ khác nữa về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, và R^y là metyl.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, và L^1 là CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mO$. Theo các phương án khác nữa, L^1 là $(CH_2)_mO$ và m bằng 0. Theo các phương án khác nữa, L^1 là

$(CH_2)_mO$ và m bằng 1. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$ và m bằng 0. Theo các phương án khác nữa, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$ và m bằng 1. R^z có các giá trị như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây trên đây.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, và G^1 là –(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a} trong đó G^{1a} là phenyl được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, và G^1 là –(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a} trong đó G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, G^{1a} là xyclopropyl không được thế.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, và G^1 là G^{1a}.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là aryl được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là phenyl được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý (ví dụ xycloalkyl một vòng được thế tùy ý).

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là dị vòng được thế tùy ý (ví dụ dị vòng một vòng được thế tùy ý).

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; và X^2 là CR^{x2}.

Các ví dụ khác nữa về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, và R^y là metyl.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, và L^1 là CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mO$. Theo các phương án khác nữa, L^1 là $(CH_2)_mO$ và m bằng 0. Theo các phương án khác nữa, L^1 là $(CH_2)_mO$ và m bằng 1. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$ và m bằng 0. Theo các phương án khác nữa, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$ và m bằng 1. R^z có nghĩa như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây trên đây.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$, và G^1 là G^{1a} hoặc $-(C_1\text{-}C_6$ alkylenyl)-G^{1a} trong đó G^{1a} là phenyl, dị vòng một vòng (ví dụ tetrahydrofuranyl), hoặc xycloalkyl một vòng (ví dụ xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl), mỗi gốc này (bao gồm các vòng điển hình) được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$, m bằng 0, R^z là hydro, và G^1 là G^{1a} trong đó G^{1a} là phenyl, dị vòng một vòng (ví dụ tetrahydrofuranyl), hoặc xycloalkyl một vòng (ví dụ xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl), mỗi gốc này (bao gồm các vòng điển hình) được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$, m bằng 0, R^z là hydro, và G^1 là $-(C_1\text{-}C_6$ alkylenyl)-G^{1a} trong đó G^{1a} là dị vòng một vòng (ví dụ tetrahydrofuranyl), hoặc xycloalkyl một vòng (ví dụ xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl), mỗi trong chúng (bao gồm các vòng điển hình) được thế tùy ý. Trong một số phương án, G^1 là $-(C_1\text{-}C_3$ alkylenyl)-G^{1a} trong đó G^{1a} là xycloalkyl một vòng được thế tùy ý (ví dụ xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, mỗi gốc này được thế tùy ý). Trong một số phương án, G^1 là $-(CH_2)$-G^{1a} trong đó G^{1a} là xycloalkyl một vòng được thế tùy ý (ví dụ xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, mỗi gốc này được thế tùy ý). Theo các phương án nhất định, G^{1a} được thế tùy ý là dị vòng một vòng (ví dụ tetrahydrofuranyl được thế tùy ý). Theo các phương án nhất định, G^{1a} là xyclopropyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, G^{1a} là xyclopropyl không được thế.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, và G^1 là C_1-C_6 alkyl hoặc alkoxyalkyl. Theo các phương án nhất định, G^1 là C_1-C_6 alkyl (ví dụ metyl, etyl, isobutyl, hoặc 2,2-dimetylpropyl). Theo các phương án nhất định, G^1 là alkoxyalkyl.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, và G^1 là –(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a} trong đó G^{1a} là phenyl được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, và G^1 là –(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a} trong đó G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, G^{1a} là xyclopropyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, G^{1a} là xyclopropyl không được thế.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, và G^1 là G^{1a}.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là aryl được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là phenyl được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý (ví dụ xycloalkyl một vòng được thế tùy ý).

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là CR^{x1}; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là dị vòng được thế tùy ý (ví dụ dị vòng một vòng được thế tùy ý).

Các ví dụ khác nữa về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là N; X^2 là CR^{x2}, và R^y là metyl.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là N; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, và L^1 là CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mO$. Theo các phương án khác nữa, L^1 là $(CH_2)_mO$ và m bằng 0. Theo các phương án khác nữa, L^1 là $(CH_2)_mO$ và m bằng 1. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$. Theo các phương án nhất định, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$ và m bằng 0. Theo các phương án khác nữa, L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$ và m bằng 1. R^z có nghĩa như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây trên đây.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là N; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, và G^1 là G^{1a}.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là N; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là aryl được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là N; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là phenyl được thế tùy ý.

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là N; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý (ví dụ xycloalkyl một vòng được thế tùy ý).

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là N; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, G^1 là G^{1a}, và G^{1a} là dị vòng được thế tùy ý (ví dụ dị vòng một vòng được thế tùy ý).

Các ví dụ khác về nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) đề cập đến các hợp chất trong đó Y^1 là CR^u; X^1 là N; X^2 là CR^{x2}, R^y là metyl, L^1 là $(CH_2)_mO$, và G^1 là –$(C_1$-C_6-alkylenyl)-G^{1a} trong đó G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, G^{1a} là xyclopropyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, G^{1a} là xyclopropyl không được thế.

Trong mỗi nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây trên đây, A^1, A^2, A^3, và A^4 có nghĩa như được bộc lộ trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây trên đây.

Ví dụ, trong mỗi nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây trên đây, các ví dụ về nhóm nhỏ bao gồm các hợp chất trong đó A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là CR^4; hoặc một trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N.

Các ví dụ khác về nhóm nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất trong đó A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là CR^4.

Các ví dụ khác về nhóm nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất trong đó một trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N.

Các ví dụ khác nữa về nhóm nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất trong đó A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là N.

Các ví dụ khác nữa về nhóm nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất trong đó hai trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N.

Các ví dụ khác nữa về nhóm nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất trong đó A^1 là N, A^2 là CR^2, A^3 là N, và A^4 là CR^4.

Các ví dụ khác nữa về nhóm nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất trong đó A^1 là N, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là N.

Các ví dụ khác nữa về nhóm nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất trong đó ba trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N.

Các ví dụ khác nữa về nhóm nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất trong đó A^1 là N, A^2 là CR^2, A^3 là N, và A^4 là N.

Về tất cả các nhóm và các nhóm nhỏ gồm các hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong các đoạn trên, R^1, R^2, R^3, R^4, R^x, R^u; R^{x1}, R^{x2}, m, và phần tử thế tùy ý của G^1 là như được mô tả trong phần tóm tắt sáng chế và các phương án ở đây trên đây.

Ví dụ, về tất cả các nhóm và các nhóm nhỏ gồm các hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong các đoạn trên, R^2 là hydro, C_1-C_6 alkyl, NO_2, G^{2a}, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-G^{2a}, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^{2a}$, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-$C(O)$-$NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-$NR^{2b}R^{2c}$, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-(C_1$-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. Theo các phương án nhất định, R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc

$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$. Trong một số phương án, R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-(C_1\text{-}C_6$ alkylenyl)$-S(O)_2R^{2d}$.

Ví dụ, về tất cả các nhóm và các nhóm nhỏ gồm các hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong các đoạn trên, R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, và R^x là hydro hoặc metyl. Theo các phương án nhất định, R^x là hydro.

Ví dụ, về tất cả các nhóm và các nhóm nhỏ gồm các hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong các đoạn trên, R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, R^x là hydro, và R^{x1} là hydro, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, hoặc $C_1\text{-}C_6$ alkyl trong đó $C_1\text{-}C_6$ alkyl tùy ý được thế bằng OR^{ax1}. Theo các phương án nhất định, R^{x1} là hydro, $-C(O)OR^{ax1}$, hoặc $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$.

Ví dụ, về tất cả các nhóm và các nhóm nhỏ gồm các hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong các đoạn trên, R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, R^x là hydro, R^{x1} là hydro, $-C(O)OR^{ax1}$, hoặc $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, và R^{x2} là hydro.

Ví dụ, về tất cả các nhóm và các nhóm nhỏ gồm các hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong các đoạn trên, R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-(C_1\text{-}C_6$ alkylenyl)$S(O)_2R^{2d}$, R^x là hydro, R^{x1} là hydro hoặc $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, và R^{x2} là hydro.

Một khía cạnh nữa của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^x là hydro;

R^y là metyl;

Y^1 là CR^u trong đó R^u là hydro;

X^1 là CR^{x1} trong đó R^{x1} là hydro hoặc $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$;

X^2 là CR^{x2} trong đó R^{x2} là hydro;

L^1 là $(CH_2)_mO$ trong đó m bằng 0;

G^1 là G^{1a} hoặc $-(C_1\text{-}C_6$ alkylenyl)$\text{-}G^{1a}$, trong đó G^{1a} là phenyl được thế tùy ý hoặc xycloalkyl được thế tùy ý; và

R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-(C_1\text{-}C_6$ alkylenyl)$\text{-}S(O)_2R^{2d}$.

Trong một số phương án này, A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là CR^4.

Trong một số phương án nữa, A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là N.

Khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^x là hydro;

R^y là metyl;

Y^1 là CR^u trong đó R^u là hydro;

X^1 là CR^{x1} trong đó R^{x1} là hydro;

X^2 là CR^{x2} trong đó R^{x2} là hydro;

L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$ hoặc trong đó m bằng 0 và R^z là hydro;

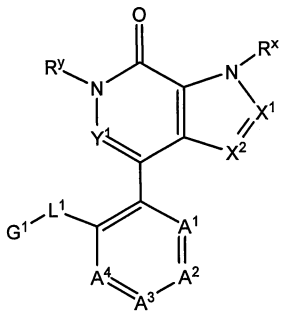
G^1 là –(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a}, trong đó G^{1a} là xycloalkyl được thế tùy ý; và

R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc –(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$.

Trong một số phương án này, A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là CR^4.

Trong một số phương án nữa, A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là N.

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



(I)

trong đó:

R^x là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl;

R^y là C_1-C_3 alkyl, -(C_2-C_3 alkylenyl)-OH, hoặc C_1-C_3 haloalkyl;

X^1 là N hoặc CR^{x1} trong đó:

R^{x1} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được

thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax1}, SR^{ax1}, $S(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $NR^{bx1}R^{cx1}$, $-C(O)R^{ax1}$, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, $-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, và G^{x1};

R^{ax1}, R^{bx1}, và R^{cx1}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^a, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^a;

R^{dx1}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^a, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^a;

X^2 là N hoặc CR^{x2}; trong đó:

R^{x2} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, G^{x2}, C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax2}, SR^{ax2}, $S(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $NR^{bx2}R^{cx2}$, $-C(O)R^{ax2}$, $-C(O)OR^{ax2}$, $-C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, $-S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, và G^{x2};

R^{ax2}, R^{bx2}, và R^{cx2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^b, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^b;

R^{dx2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^b, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^b;

Y^1 là N hoặc CR^u; trong đó R^u là hydro, C_1-C_6 alkyl, halogen, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

A^1 là N hoặc CR^1, A^2 là N hoặc CR^2, A^3 là N hoặc CR^3; và A^4 là N hoặc CR^4; với điều kiện là không, một, hai, hoặc ba trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N;

R^1, R^3, và R^4 độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, CN, hoặc NO_2;

R^2 là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, -CN, NO_2, G^{2a}, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2d}$, $-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$, $-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, –($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-G^{2a}, –(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)R^{2d}$, –(C_1-C_6

alkylenyl)-OC(O)NR^{2b}R^{2c}, -(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-S(O)$_2$R^{2d}, -(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-S(O)$_2$NR^{2b}R^{2c}, -(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-C(O)R^{2d}, –(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-C(O)OR^{2a}, -(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-C(O)NR^{2b}R^{2c}, -(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-NR^{2b}R^{2c}, -(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}, -(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-N(R^{2e})S(O)$_2$R^{2d}, –(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-N(R^{2e})C(O)O(R^{2a}), –(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}, –(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-N(R^{2e})S(O)$_2$NR^{2b}R^{2c}, và –(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-CN;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, và R^{2e}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C$_2$-C$_6$ alkenyl, C$_2$-C$_6$ alkynyl, C$_1$-C$_6$ haloalkyl, G^{2b}, hoặc C$_1$-C$_6$ alkyl trong đó C$_1$-C$_6$ alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{z1}, NR^{z1}R^{z2}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -S(O)$_2$R^{z1}, -S(O)$_2$NR^{z1}R^{z2}, và G^{2b};

R^{2d}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C$_2$-C$_6$ alkenyl, C$_2$-C$_6$ alkynyl, C$_1$-C$_6$ haloalkyl, G^{2b}, hoặc C$_1$-C$_6$ alkyl trong đó C$_1$-C$_6$ alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm -OR^{z1}, NR^{z1}R^{z2}, -C(O)OR^{z1}, -C(O)NR^{z1}R^{z2}, -S(O)$_2$R^{z1}, -S(O)$_2$NR^{z1}R^{z2}, và G^{2b};

R^{z1} và R^{z2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C$_1$-C$_6$ alkyl, hoặc C$_1$-C$_6$ haloalkyl;

G^{x1}, G^{x2}, G^{a}, G^{b}, G^{2a}, và G^{2b}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là aryl, heteroaryl, vòng dị vòng, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl, và mỗi gốc này không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^{v};

L^1 không có mặt, là CH$_2$, C(O), (CH$_2$)$_m$O, (CH$_2$)$_m$S(O)$_n$ trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2; hoặc (CH$_2$)$_m$N(R^{z}) trong đó R^{z} là hydro, C$_1$-C$_3$ alkyl, C$_1$-C$_3$ haloalkyl, (C$_2$-C$_3$ alkylenyl)-OH, hoặc xyclopropyl không được thế; m bằng 0 hoặc 1;

G^1 là G^{1a} hoặc -(C$_1$-C$_6$ alkylenyl)-G^{1a}; trong đó G^{1a} độc lập là aryl, heteroaryl, vòng dị vòng, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl, và G^{1a} không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^{w};

R^{v} và R^{w}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C$_1$-C$_6$ alkyl, C$_2$-C$_6$ alkenyl, C$_2$-C$_6$ alkynyl, halogen, C$_1$-C$_6$ haloalkyl, -CN, oxo, -OR^{h}, -OC(O)R^{i}, -OC(O)NR^{j}R^{k}, -SR^{h}, -S(O)$_2$R^{h}, -S(O)$_2$NR^{j}R^{k}, -C(O)R^{h}, -C(O)OR^{h}, -C(O)NR^{j}R^{k}, -NR^{j}R^{k}, -N(R^{h})C(O)R^{i}, -N(R^{h})S(O)$_2$R^{i}, -N(R^{h})C(O)O(R^{i}),

-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^h, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^h$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^h$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^h$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^jR^k$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-NR^jR^k, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)S(O)_2R^i$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$, –(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, hoặc –(C_1-C_6 alkylenyl)-CN;

R^h, R^j, R^k, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^i, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử được thế không đối xứng. Hợp chất có công thức I có thể cũng tồn tại ở dạng các chất đồng phân lập thể (bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang) và các hỗn hợp của nó. Các chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có trên thị trường mà chứa các tâm không đối xứng hoặc bất đối xứng hoặc bằng cách điều chế các hỗn hợp raxemic sau khi phân tách từng chất đồng phân lập thể này sử dụng các phương pháp mà được biết nhiều đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các ví dụ về sự phân tách là, ví dụ, (i) liên kết hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh với phần phụ không đối xứng, tách hỗn hợp thu được chứa các chất đồng phân không đối quang này bằng tái kết tinh hoặc sắc ký, sau đó giải phóng sản phẩm tinh khiết quang này; hoặc (ii) tách hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang này trên các cột sắc ký không đối xứng.

Hợp chất có công thức I có thể cũng chứa các chất đồng phân hình học khác nhau và các hỗn hợp của nó do sự sắp đặt của phần tử thế xung quanh liên kết đôi cacbon-cacbon, liên kết đôi cacbon-nitơ, nhóm xycloalkyl, hoặc nhóm vòng dị vòng. Phần tử thế xung quanh liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ được chỉ định là cấu hình Z hoặc E và phần tử thế xung quanh xycloalkyl hoặc vòng dị vòng được chỉ định là cấu hình cis hoặc trans.

Trong sáng chế này được hiểu rằng các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể tồn tại hiện tượng tautome hóa và tất cả các chất đồng phân tautome được đưa vào trong phạm vi của sáng chế này.

Do đó, các hình vẽ công thức trong bản mô tả này có thể chỉ là một trong số các dạng có thể của chất đồng phân tautome, hoặc chất đồng phân lập thể. Được hiểu rằng sáng chế này bao hàm dạng chất đồng phân tautome hoặc chất đồng phân lập thể bất kỳ, và các hỗn hợp của nó, và không chỉ giới hạn ở một dạng chất đồng phân tautome hoặc chất đồng phân lập thể bất kỳ được sử dụng trong các hình vẽ công thức.

Các hợp chất có công thức (I) điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-(5-nitro-2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

2,2,2-triflo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]etansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]axetamit;

N-metyl-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

etyl 3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzoat;

axit 3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzoic;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyridin-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit;

6-metyl-4-[2-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-etyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxy-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamit;

N-xyclopentyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

N-(2,2-difloetyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxy-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamit;

N-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

4-[5-(hydroxymetyl)-2-phenoxyphenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]etansulfonamit;

N,N-dimetyl-N'-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]sulfuric diamit;

N-[5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-phenoxypyridin-3-yl]metansulfonamit;

N-[3-flo-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[3-clo-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]metansulfonamit;

6-metyl-4-[2-phenoxy-5-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit;

N-{3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[2-(triflometyl)phenoxy]phenyl}metansulfonamit;

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2-clo-4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

Axit [4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetic;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-3,3,3-triflopropanamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2,2-dimetylpropanamit;

etyl 4-(xyclopentylamino)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoat;

4-{5-[(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)metyl]-2-phenoxyphenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzyl]amino}-4-oxobutanoic axit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(benzyloxy)-5-(2-hydroxyetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

metyl [4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetat;

2-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-etylaxetamit;

2-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N,N-dimetylaxetamit;

N-[4-(3,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]metansulfonamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)benzamit;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)cacbonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl)benzamit;

tert-butyl {1-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl}cacbamat;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(morpholin-4-ylcacbonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(xyclohexyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(xyclopentyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}metansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit;

6-metyl-4-[2-(morpholin-4-ylcacbonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-floetansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N'-metylsulfuric diamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

metyl 6-metyl-7-oxo-4-(2-phenoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-cacboxylat;

metyl 1,6-dimetyl-7-oxo-4-(2-phenoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-cacboxylat;

etyl 4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-cacboxylat;

axit 6-metyl-4-(5-(metylsulfonamido)-2-phenoxyphenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylic;

etyl 6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-cacboxylat;

N-etyl-6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

etyl 4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-cacboxylat;

etyl 4-[5-(etylamino)-2-phenoxyphenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-cacboxylat;

etyl 4-{5-[etyl(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-cacboxylat;

axit 6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylic;

6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit;

6-metyl-N-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

N-etyl-6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit;

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on;

N-etyl-N,6-dimetyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit;

4-{4-[(etylsulfonyl)amino]-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy}benzamit;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-phenoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit;

N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit;

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-2-phenyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-{3-[2-(hydroxymetyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-4-phenoxyphenyl}metansulfonamit;

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

2-flo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit;

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]propan-1-sulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]propan-1-sulfonamit;

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzensulfonamit;

6-(xyclohexylamino)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-(xyclohexylamino)-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

N-metyl-N'-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]sulfuric diamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit;

2,2,2-triflo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}etansulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}propan-1-sulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}-2,2,2-trifloetansulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}-N'-metylsulfuric diamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit;

2,2,2-triflo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-metyl-N'-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]sulfuric diamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit;

5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(phenylamino)pyridin-3-sulfonamit;

N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(phenylamino)pyridin-3-sulfonamit;

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-floetansulfonamit;

2-flo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]propan-1-sulfonamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-(1H-indazol-6-yl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-{[4-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[4-(dimetylamino)phenyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-4-ylmetyl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[2-(5-metoxy-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

N-(3,4-diflobenzyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-[4-(triflometoxy)benzyl]benzamit;

2-{4-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]piperazin-1-yl}-N,N-dimetylaxetamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(3,4,5-trimetoxybenzyl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

N-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]-4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-{[4-(furan-2-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

tert-butyl {1-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}cacbamat;

tert-butyl 4-{[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]amino}piperidin-1-cacboxylat;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-{[4-(etylsulfonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(4-clobenzoyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(4-clophenyl)(hydroxy)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyrimidin-5-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-{3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}etansulfonamit;

N-{4-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}etansulfonamit;

N-[4-(2,2-dimetylpropoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-[2-(xyclohexylamino)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on;

4-[2-(2-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(3-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(4-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2-clophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(3-clophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(4-clophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

3-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]benzonitril;

4-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]benzonitril;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[3-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

4-[2-(isoquinolin-5-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(quinolin-6-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[2-clo-5-(triflometyl)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[2-flo-5-(triflometyl)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

2-{4-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]phenyl}axetamit;

4-[2-(3-aminophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylamino)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(isoquinolin-7-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,5-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(3,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(3,5-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[2-(4-metylphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2-metoxyphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[(2-metylpyridin-3-yl)oxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[3-(dimetylamino)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

2-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]benzonitril;

4-[2-(3-clo-2-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(naphtalen-1-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2-flo-5-metylphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(5-flo-2-metylphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(quinolin-7-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(4-clo-3-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[4-(propan-2-yl)phenoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(isoquinolin-8-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(3,4,5-triflophenoxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(2-benzylphenyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(biphenyl-2-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yloxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(4-oxoxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-(xyclopropylmetoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-(xyclopropylmetoxy)-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclobutyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopentylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclohexyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopentyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2-xyclopropyletoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xycloheptyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[2-(2-metylpropoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[2-{[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[(2-metylxyclopropyl)metoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclohexylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-{[(2R)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(1-tert-butoxypropan-2-yl)oxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(1S,4R)-bixyclo[2.2.1]hept-2-ylmetoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[(1-metylxyclopropyl)metoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[(4-metylxyclohexyl)oxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclobutylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]xyclopropansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-metoxyetansulfonamit;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[trixyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-yloxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[(xyclopropylmetyl)amino]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-[(xyclopropylmetyl)amino]-N-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-(2,4-diflophenoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-(2,4-diflophenoxy)-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-6-metylphenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-(xyclopropylmetoxy)-N-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-N-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-N-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(morpholin-4-ylcacbonyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-N-(1,3-thiazol-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

etyl 4-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]piperidin-1-cacboxylat;

4-[2-etoxy-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yloxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-(2,4-diflophenoxy)-N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-[2-(xyclopropylamino)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(5-(etylsulfonyl)-2-(cis-4-metoxy-4-metylxyclohexyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

--

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-N,N,6-trimetyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[4-(metylsulfonyl)phenoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dietyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dimetyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-flophenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(triflometyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(hydroxymetyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(1-hydroxyetyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(dimetylamino)metyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(phenylamino)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(1,3-thiazol-2-ylamino)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(tetrahydrofuran-3-ylamino)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(phenylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(pyridin-3-yloxy)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[5-(xyclopropylsulfonyl)-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(phenoxymetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)pyridin-3-yl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-[2-(dimetylamino)etyl]etansulfonamit;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(etylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[2-(etylsulfonyl)propan-2-yl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-(dimetylamino)etansulfonamit;

etyl 4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]piperidin-1-cacboxylat;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(1-acetylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]benzonitril;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(phenylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[2-(2-hydroxyetyl)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-{[3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]sulfonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]pyridin-3-yl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

tert-butyl 4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]piperidin-1-cacboxylat;

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-phenylbenzensulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyridin-3-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[3-(hydroxymetyl)phenoxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on;

N-[2-xyano-4-(2,4-diflophenoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

tert-butyl 4-[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat;

4-[5-(6-aminopyridin-3-yl)-2-(xyclopropylmetoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-7-oxo-N-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(4-flophenyl)amino]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzensulfonamit;

4-[4-(xyclopropylmetoxy)-3'-flobiphenyl-3-yl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(4-flophenyl)amino]-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetonitril;

N-{4-(2,4-diflophenoxy)-3-[2-(hydroxymetyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]phenyl}etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(2-metoxyetyl)etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)etansulfonamit;

N-(xyclopropylmetyl)-N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(3,3,3-triflopropyl)etansulfonamit;

4-(xyclopropylmetoxy)-N-(4-flophenyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(6-flopyridin-3-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(3-formyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

N-{4-(2,4-diflophenoxy)-3-[6-metyl-3-(morpholin-4-ylmetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]phenyl}etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4'-(xyclopropylmetoxy)-3'-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)biphenyl-3-carbonitril; và

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-phenoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit;

N-[4-(2-clo-4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]etansulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}metansulfonamit; and

N-[4-(4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit; hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]pyridin-3-yl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

4-(xyclopropylmetoxy)-N-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-{2-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(5-(etylsulfonyl)-2-(cis-4-metoxy-4-metylxyclohexyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[(xyclopropylmetyl)amino]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclohexyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on; và

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]etansulfonamit;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế là N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit, hoặc muối dược dụng của nó.

Hợp chất có công thức I có thể được sử dụng ở dạng các muối dược dụng. Cụm từ "muối dược dụng" nghĩa là các muối trong phạm vi của ngành dược, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật không gây độc, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức và tác dụng phụ tương tự và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Muối dược dụng đã được mô tả trong S. M. Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19.

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa nhóm chức bazơ hoặc axit, hoặc cả hai, và có thể được chuyển thành muối dược dụng, khi muốn, bằng cách sử dụng axit axithoặc bazơ thích hợp. Các muối này có thể được điều chế in situ trong khi tách và tinh chế cuối cùng các hợp chất theo sáng chế.

Các ví dụ về các muối cộng axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở axetat, adipat, alginat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, digluconat, glycerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiođua, 2-hydroxyetansulfonat (isothionat), lactat, malat, maleat, metansulfonat, nicotinat, 2-naphtalensulfonat, oxalat, palmitoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, propiona, sucxinat, tartrat, thioxyanat, phosphat, glutamat, bicacbonat, p-toluensulfonat và undecanoat. Ngoài ra, các nhóm chứa nitơ có thể được chia tư bằng các chất này là alkyl thấp halogenua như, nhưng không bị giới hạn đến, metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat như dimetyl, dietyl, dibutyl và diamyl sulfat; halogenua chuỗi dài như, nhưng không bị giới hạn đến, dexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iodua; arylalkyl halogenua như benzyl và phenetyl bromua và chất khác. Các sản phẩm có thể phân tán hoặc hòa tan trong dầu hoặc nước nhờ đó thu được. Các ví dụ về các axit mà có thể được sử dụng để tạo ra các muối cộng axit dược dụng bao gồm các axit vô cơ như axit clohyđric, axit bromhyđric, axit sulfuric, và axit phosphoric và các axit hữu cơ này như axit axetic, axit fumaric, axit maleic, axit 4-metylbenzensulfonic, axit sucxinic và axit xitric.

Các muối cộng bazơ có thể được điều chế in situ trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng các hợp chất theo sáng chế bằng cách cho gốc chứa axit carboxylic phản ứng với bazơ thích hợp như, nhưng không bị giới hạn đến, hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của cation kim loại dược dụng hoặc với amon hoặc amin hữu cơ bậc một, hai hoặc ba. Muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cation chứa kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như, nhưng không bị giới hạn đến, lithi, natri, kali, canxi, magiê và các muối nhôm và chất tương tự và amon bậc bốn không độc và cation amin bao gồm amon, tetrametylamon, tetraetylamon, metylamin, dimetylamin, trimetylamin, trietylamin, dietylamin, etylamin và chất tương tự. Các ví dụ khác về các amin hữu cơ hữu ích để tạo ra các muối cộng bazơ bao gồm etylenediamin, etanolamin, dietanolamin, piperidin, piperazin và chất tương tự.

Thuật ngữ "tiền dược chất dược dụng" hoặc "tiền dược chất"như được sử dụng ở đây, là các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế nằm trong phạm vi của ngành dược thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật không

gây độc, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức và tác dụng phụ tương tự và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý, và hữu hiệu trong việc sử dụng chúng.

Sáng chế bao hàm hợp chất có công thức (I) được tạo ra bằng phương pháp tổng hợp hoặc tạo ra bằng quá trình sinh tổng hợp tiền dược chất in vivo.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể tồn tại ở dạng không solvate hóa cũng như được solvat hóa, bao gồm các dạng hydrat, như bán hydrat. Nhìn chung, các dạng solvat, với các dung môi dược dụng như nước và etanol là tương đương với dạng không được solvat hóa cho mục đích của sáng chế.

Quá trình tổng hợp chung

Các hợp chất được mô tả ở đây, bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) và các ví dụ cụ thể, có thể được điều chế, ví dụ, thông qua các con đường phản ứng được mô tả trong các sơ đồ phản ứng 1-5. Các biến số A^1, A^2, A^3, A^4, X^1, X^2, Y^1, L^1, G^1, R^x, và R^y được sử dụng trong các sơ đồ phản ứng sau có nghĩa như được nêu trong phần tóm tắt sáng chế và mô tả chi tiết trừ khi được lưu ý theo cách khác.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong mô tả các sơ đồ phản ứng và các ví dụ cụ thể có nghĩa sau: n-BuLi hoặc BuLi có nghĩa n-butyl lithi, DBU có nghĩa 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, DIAD cho diisopropyl azodicacboxylat; DME có nghĩa 1,2-dimetoxyetan, DMF cho dimetylformamit, DMSO có nghĩa dimetyl sulfoxit, EtOAc có nghĩa etyl axetat; mCPBA có nghĩa axit 3-cloperbenzoic, MeOH cho metanol; $Pd(PPh_3)_4$ có nghĩa tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), HPLC điều chế cho HPLC điều chế; THF có nghĩa tetrahydrofuran, TFA có nghĩa axit trifloaxetic, và HPLC có nghĩa sắc ký lỏng hiệu suất cao.

Các hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế (a) bằng cách xử lý aryl halogenua, aryl mesylat, hoặc aryl triflat với axit aryl boronic hoặc các dẫn xuất của nó (ví dụ boronic este) dưới các điều kiện liên hợp Suzuki (N. Miyama và A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), và (b) loại bỏ nhóm bảo vệ (PG), như được minh họa trong sơ đồ phản ứng 1. Do đó liên hợp hợp chất có công thức (1) trong đó R^{101} là Br, Cl, mesylat, hoặc triflat với hợp chất có công thức (2) trong đó R^{102} là axit boronic hoặc các dẫn xuất của nó (ví dụ boronic este), hoặc liên hợp (1) trong đó R^{101} là axit boronic hoặc các dẫn xuất của nó (ví dụ boronic este) với các hợp chất (2) trong đó R^{102} là Br, Cl, mesylat, hoặc triflat,

tạo ra các chất trung gian có công thức (3). Nhìn chung, phản ứng liên hợp là hiệu quả với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ, và tùy ý với sự có mặt của phối tử, và trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ cao (ví dụ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 150 °C). Phản ứng này có thể thực hiện dễ dàng bằng cách chiếu xạ vi sóng. Các ví dụ về chất xúc tác paladi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), và paladi(II)axetat. Các ví dụ về các bazơ thích hợp mà có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cacbonat hoặc phosphat của natri, kali, và xesi; và xesi florua. Các ví dụ về các phối tử thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamant, 2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (X-phos), và 1,1'- bis(diphenylphosphanyl) feroxen. Các ví dụ không giới hạn về dung môi thích hợp bao gồm metanol, dimetoxyetan, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, dioxan, tetrahydropyran, và nước, hoặc hỗn hợp của nó.

Theo phương án khác, xử lý hợp chất có công thức (1) trong đó R^{101} là Br, Cl, hoặc triflat với axit boronic có (4), sau đó thay thế nguyên tử florua trong (4) bằng rượu thích hợp hoặc amin có công thức G^1-L^1-H trong đó L^1 là O hoặc NH, tạo ra hợp chất có công thức (3) hoặc công thức (I) trong đó R^x là hydro.

Việc thế flo bằng nhóm rượu hoặc amin có thể thực hiện được trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit, dimetylformamit, dioxan, hoặc tetrahydrofuran, và với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, xesi cacbonat, kali cacbonat, hoặc natri hyđrua và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 120°C.

Nhóm bảo vệ (PG) có thể được loại bỏ in situ trong phản ứng thế hoặc các điều kiện liên hợp được mô tả trên đây.

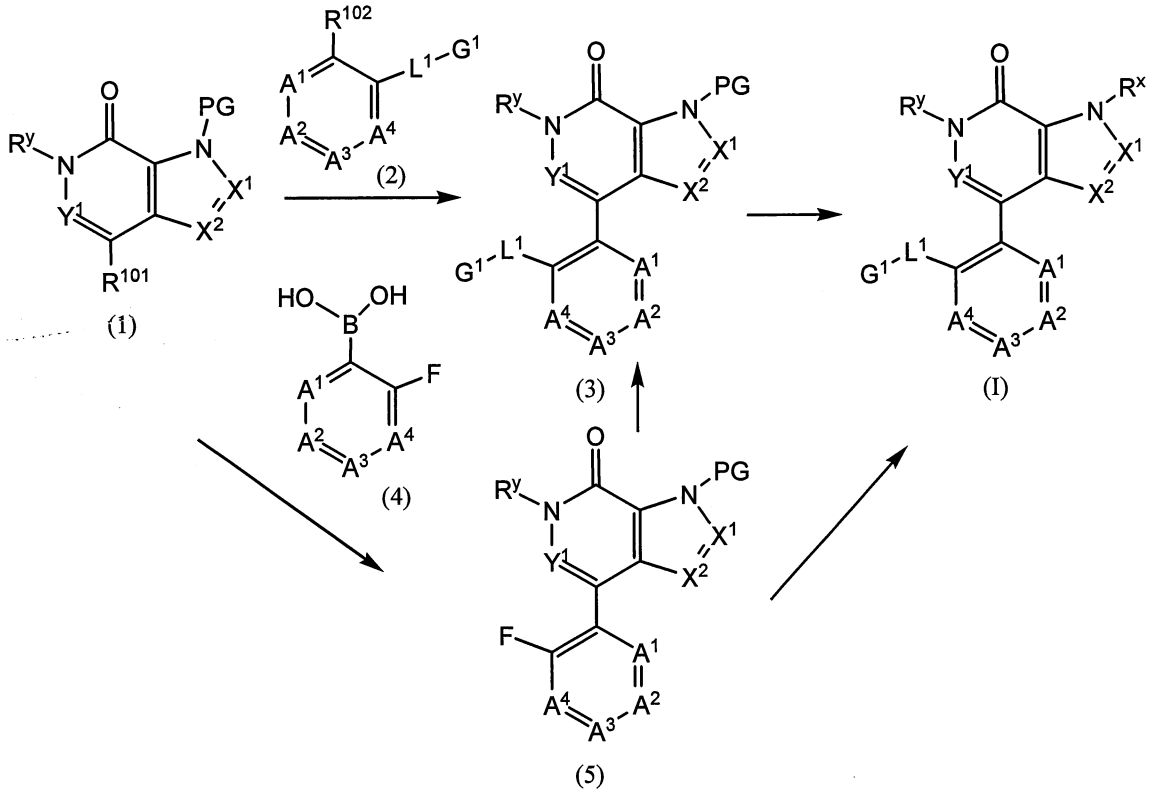
Theo phương án khác, loại bỏ nhóm bảo vệ (PG) thu được các hợp chất có công thức chung (I) trong đó R^x là hydro có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng thường được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, hoặc các điều kiện cải biến của nó. Ví dụ, nhóm bảo vệ tosyl có thể được loại bỏ với sự có mặt của bazơ như, nhưng không bị giới hạn đến, xesi cacbonat, natri hydroxit, hoặc natri hyđrua. Phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của

dung môi thích hợp như, nhưng không bị giới hạn đến, dimetylsulfoxit, metanol, hoặc tetrahydrofuran, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 120°C. Nhóm bảo vệ benzyl có thể được loại bỏ bằng sự hydro hóa với sự có mặt của chất xúc tác như, nhưng không chỉ giới hạn ở, paladi trên cacbon và dưới khí hydro. Phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của dung môi như, nhưng không bị giới hạn đến, metanol hoặc etyl axetat, và ở trong khoảng nhiệt độ trong phòng.

Loại bỏ nhóm bảo vệ (trimetylsilyl)etoxy)metyl có thể thực hiện bằng cách xử lý bằng bazơ như, nhưng không bị giới hạn đến, xesi cacbonat hoặc natri hyđrua, hoặc bằng chất phản ứng florua như, nhưng không bị giới hạn đến, TBAF (tetrabutylamon florua). Phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của dung môi thích hợp như, nhưng không bị giới hạn đến, dimetylsulfoxit, etanol, hoặc tetrahydrofuran, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 120°C. Loại bỏ nhóm bảo vệ (trimetylsilyl)etoxy)metyl có thể cũng được thực hiện bằng cách xử lý với axit vừa phải như nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch nước axit hydrocloric. Phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của dung môi thích hợp như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, hoặc metanol, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C.

Chuyển hóa hợp chất có công thức (I) trong đó R^x là hydro thành (I) trong đó R^x là C_1-C_3 alkyl có thể được thực hiện bằng chất alkyl hóa có công thức R^xR^{103} trong đó R^{103} là halogen, triflat, hoặc mesylat. Nhìn chung, phản ứng này có thể được tiến hành với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hyđrua hoặc kali cacbonat, và trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrhydrofuran hoặc dimetylformamit, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 120°C.

Sơ đồ phản ứng 1



Hợp chất có công thức (1) trong đó Y^1 là CR^u, X^1 và X^2 là CH, và R^u là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp chung như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 2.

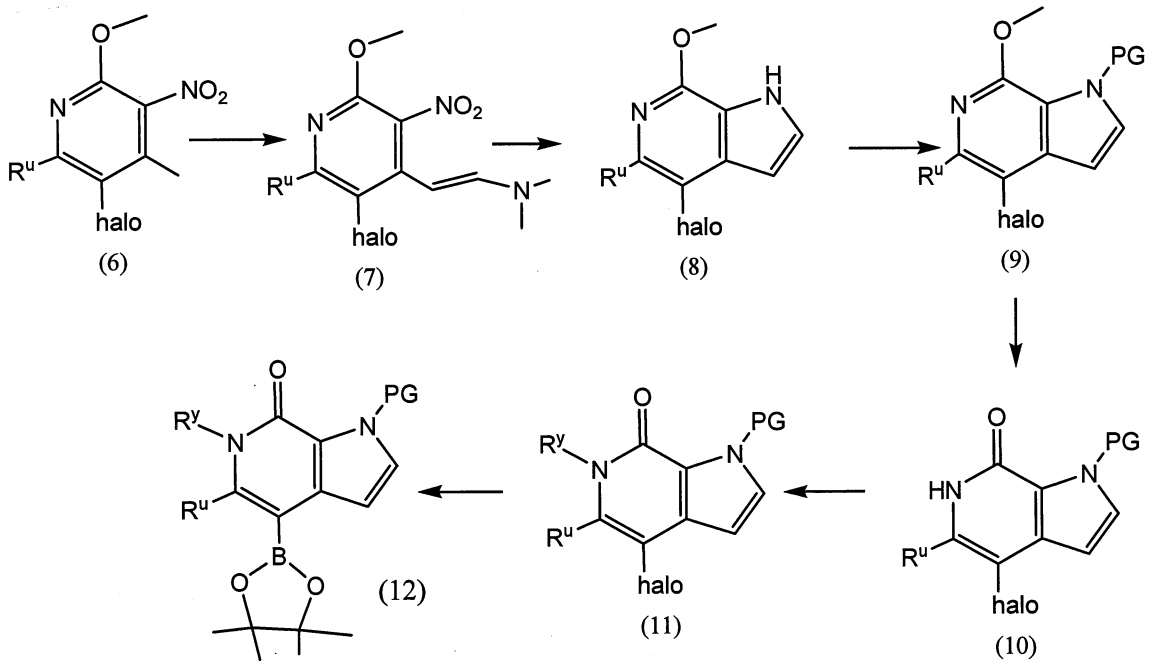
Xử lý hợp chất có công thức (6) trong đó halo là Br, Cl, hoặc I, với 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin ở nhiệt độ cao (ví dụ nằm trong khoảng từ 60°C đến 100°C), không có hoặc có mặt bazơ, và trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, DMF, tạo ra hợp chất có công thức (7). Các ví dụ về các bazơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lithi hoặc natri metanolat. Sự hydro hóa có xúc tác hợp chất (7) với sự có mặt của chất xúc tác như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Raney-Nickel và dưới khí hydro (khoảng 30 psi) và trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl axetat, ở trong khoảng nhiệt độ trong phòng thường tạo ra hợp chất có công thức (8). Bảo vệ nguyên tử nitơ bằng nhóm bảo vệ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, tosyl, và nhóm (trimetylsilyl)etoxy)metyl có thể được bắt nguồn từ phản ứng với halogenua thích hợp với sự có mặt của bazơ mạnh như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hyđrua, tạo ra hợp chất có công thức (9).

Xử lý hợp chất (9) bằng axit như, nhưng không bị giới hạn đến, axit clohyđric hoặc axit hydrobromic và trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxan hoặc nước, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 100 °C, thường tạo ra hợp chất có công thức (10).

Sự alkyl hóa hợp chất (10) bằng halogenua hoặc mesylat, với sự có mặt của bazơ như, nhưng không bị giới hạn đến, natri hyđrua, xesi cacbonat, hoặc kali cacbonat, và trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylformamit hoặc dimetylsulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50 °C thường tạo ra hợp chất có công thức (11).

Xử lý hợp chất có công thức (11) bằng 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) thường thu được hợp chất có công thức (12). Nhìn chung, sự chuyển hóa này có thể được thực hiện dễ dàng bằng chất xúc tác palađi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0), hoặc palađi(II)axetat, phối tử tùy ý như, nhưng không bị giới hạn đến, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-phos), hoặc 1,1'- bis(diphenylphosphanyl) feroxen, và bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối cacbonat, axetat, hoặc phosphat của natri, kali, và xesi; và xesi florua. Các ví dụ không giới hạn về các dung môi thích hợp bao gồm metanol, dimetoxyetan, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, dioxan, tetrahydropyran, và nước, hoặc hỗn hợp của nó.

Sơ đồ phản ứng 2



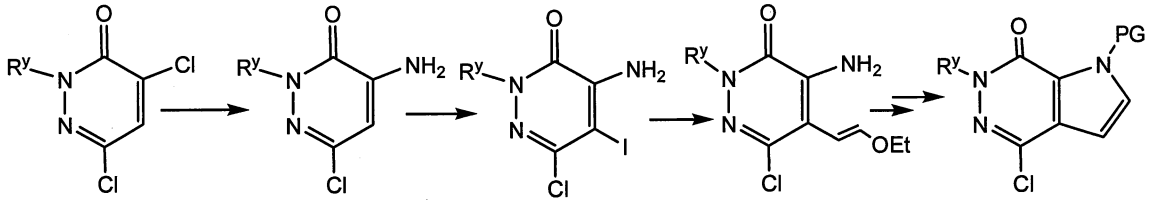
Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1) trong đó Y^1 là N, R^{101} là Cl, và X^1 và X^2 là CH, được trình bày trong sơ đồ phản ứng 3.

Xử lý hợp chất (13) bằng amon hydroxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C có thể thu được amin có công thức (14).

Iốt hóa hợp chất (14) bằng N-iôtsucxinimit trong dung môi như, nhưng không bị giới hạn đến, axetonitril hoặc axeton, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 85°C, thường thu được hợp chất có công thức (15). Sau đó liên hợp với (E)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan sử dụng các điều kiện phản ứng tiếp hợp Suzuki như được mô tả trong sơ đồ phản ứng 1 tạo ra hợp chất có công thức (16). Tạo vòng hợp chất (16) sau khi bảo vệ nguyên tử nitơ thường thu được hợp chất có công thức (17).

Tạo vòng hợp chất (16) có thể được thực hiện với sự có mặt của axit như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic hoặc axit clohyđric và ở nhiệt độ cao (ví dụ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 100 °C).

Sơ đồ phản ứng 3



(13) (14) (15) (16) (17)

Hợp chất có công thức (1) trong đó Y^1 là N, R^{101} là Cl, X^1 là -$COOR^{ax1}$ hoặc -$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, R^{ax1}, R^{bx1}, và R^{cx1} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl, và X^2 là CH có thể được điều chế sử dụng quá trình tổng hợp như được trình bày trong sơ đồ phản ứng 4.

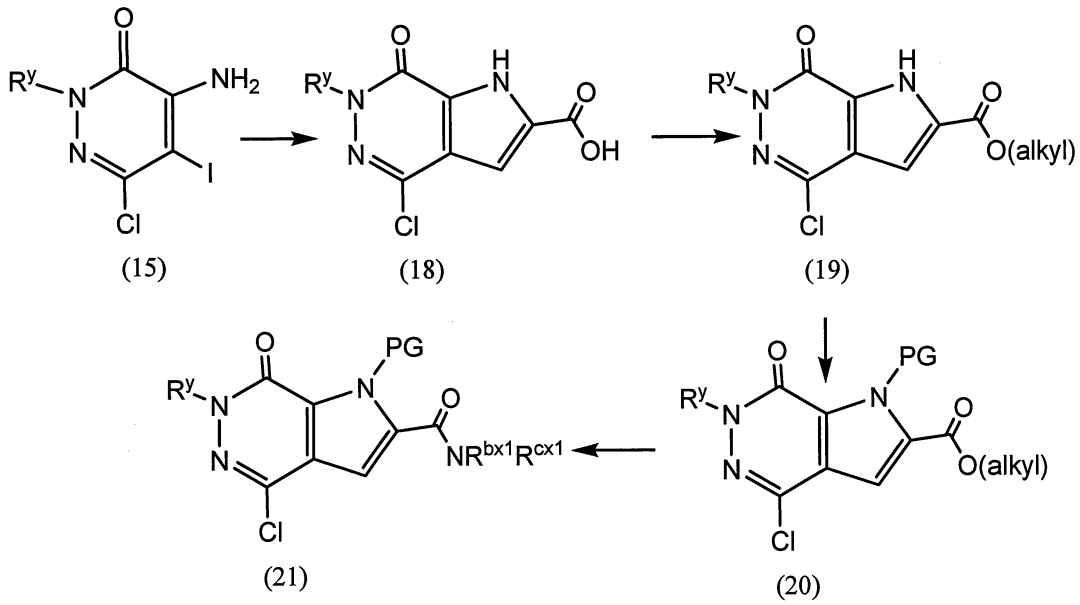
Xử lý hợp chất (15) bằng axit pyruvic với sự có mặt của chất xúc tác paladi như, nhưng không bị giới hạn đến, paladi(II)axetat, và bazơ như, nhưng không bị giới hạn đến, DBU, và trong dung môi như, nhưng không bị giới hạn đến, DMF và ở nhiệt độ cao (ví dụ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 150°C) thường tạo ra axit có công thức (18). Sự este hóa hợp chất (18) thành hợp chất (19) có thể được thực hiện bằng các điều kiện phản ứng được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách xử lý với rượu dưới điều kiện axit. Bảo vệ sau đó hợp chất (19) sử dụng các điều kiện phản ứng được mô tả trong sơ đồ phản ứng 2 để chuyển hóa hợp chất (8) thành hợp chất (9) có thể tạo ra hợp chất có công thức (20). Biến đổi hợp chất (20) thành hợp chất (21) có thể được thực hiện bằng phản ứng từng bước bao gồm (a) thủy phân este này thành axit tương ứng và (b) chuyển hóa axit này thành các amit tương ứng.

Axit này có thể được biến đổi thành axit clorua thích hợp bằng cách xử lý với oxalyl clorua với sự có mặt của khối lượng chất xúc tác DMF ở trong khoảng nhiệt độ trong phòng, và trong dung môi thích hợp như, nhưng không bị giới hạn đến, tetrahydrofuran hoặc diclometan.

Axit clorua thu được có thể được chuyển hóa thành các amit có công thức (21) bằng cách xử lý với amin có công thức $HNR^{bx1}R^{cx1}$ trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, dimetylformamit, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến khoảng 50 °C, tùy ý với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, trietylamin, diisopropyletylamin, hoặc kali cacbonat, và tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác như 4-dimetylaminopyridin. Theo

phương án khác, axit này có thể được cho phản ứng với amin có công thức $HNR^{bx1}R^{cx1}$ trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran hoặc dimetylformamit với sự có mặt của chất phản ứng kết hợp như 1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua (BOPCl), 1,3-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), polymer được gia cố 1,3-dixyclohexylcarbodiimit (PS-DCC), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), hoặc O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat (TBTU), có hoặc không có mặt chất phụ trợ kết hợp như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT) hoặc 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBT). Phản ứng này thường có thể được tiến hành có hoặc không có mặt bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N-metyl morpholin, trietylamin, hoặc diisopropyletylamin.

Sơ đồ phản ứng 4



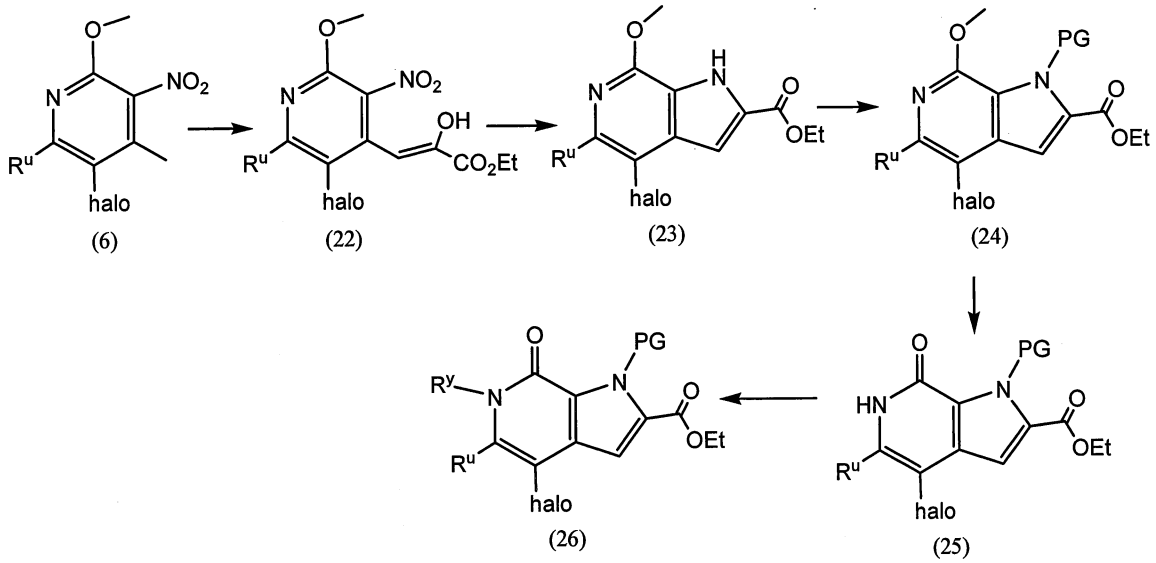
Sơ đồ hóa học 5 chứng minh phương pháp chung để điều chế hợp chất có công thức (1) trong đó Y^1 là CR^u, R^{101} là halogen, X^1 là $-COOR^{ax1}$ hoặc $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, R^{ax1}, R^{bx1}, và R^{cx1} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl, và X^2 là CH.

Este có công thức (23) có thể thu được từ (a) xử lý hợp chất (6) với dietyl oxalat với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali etoxit hoặc natri etoxit, trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali etoxit hoặc natri etoxit, trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, dioxan, hoặc dietyl ete, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 °C đến 80 °C; và (b) kết tinh hợp chất (22) thu được

với sự có mặt của sắt và trong etanol và axit axetic, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 °C đến 100 °C. Sự chuyển hóa hợp chất (23) thành hợp chất (26) có thể thu được bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng được thảo luận trên đây.

Etyl este có công thức (26) có thể sau đó được thủy phân thành các axit tương ứng. Các axit thu được có thể được biến đổi thành este hoặc amit thích hợp như được mô tả trong sơ đồ phản ứng 4.

Sơ đồ phản ứng 5



Các điều kiện phản ứng tối ưu và thời gian phản ứng cho mỗi bước có thể thay đổi phụ thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng và phần tử thế có mặt trong các chất phản ứng được sử dụng. Trừ khi được chỉ định khác, dung môi, nhiệt độ và các điều kiện phản ứng khác có thể được chọn lọc dễ dàng bởi người có trình độ trung bình trong ngành. Các quy trình cụ thể được đề xuất trong phần ví dụ tổng hợp. Các phản ứng có thể được xử lý tiếp theo phương thức thông thường, ví dụ bằng cách loại bỏ dung môi khỏi phần còn lại và tinh chế tiếp theo các phương pháp thường được biết trong lĩnh vực như, nhưng không chỉ giới hạn ở, kết tinh, chưng cất, chiết, nghiền và sắc ký. Trừ khi được mô tả khác, nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng là sẵn có trong ngành hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ các nguyên liệu sẵn có trên thị trường sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu hóa học.

Các phản ứng thông thường, bao gồm thao tác các điều kiện phản ứng, các chất phản ứng và thích hợp và trình tự tổng hợp, bảo vệ nhóm chức hóa học bất kỳ mà có

thể không tương thích với các điều kiện phản ứng, và loại bỏ bảo vệ ở thời điểm thích hợp trong chuỗi phương pháp phản ứng được thuộc phạm vi sáng chế. Các nhóm bảo vệ thích hợp và các phương pháp bảo vệ và loại bỏ bảo vệ các phần tử thế khác nhau sử dụng các nhóm bảo vệ thích hợp này được biết nhiều đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực; các ví dụ về nhóm và phương pháp bảo vệ này có thể được tìm thấy trong T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999. Tổng hợp các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ phản ứng tổng hợp được mô tả trên đây và trong các ví dụ cụ thể.

Các nguyên liệu ban đầu, nếu không sẵn có trên thị trường, có thể được điều chế bằng các quy trình được chọn từ các kỹ thuật hóa học hữu cơ chuẩn, các kỹ thuật tương tự như các kỹ thuật tổng hợp đã biết, các hợp chất tương tự về mặt cấu trúc, hoặc các kỹ thuật mà tương tự như các sơ đồ phản ứng được mô tả trên đây hoặc các quy trình được mô tả trong phần ví dụ tổng hợp.

Khi cần dạng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính quang, có thể thu được bằng cách thực hiện một trong những quy trình được mô tả ở đây bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu có hoạt tính quang (được điều chế, ví dụ, bằng cách cảm ứng bước phản ứng thích hợp không đối xứng), hoặc bằng cách tách hỗn hợp chứa các chất đồng phân lập thể của hợp chất hoặc các chất trung gian sử dụng quy trình chuẩn (như tách sắc ký, tái kết tinh hoặc tách bằng enzym).

Tương tự, khi cần chất đồng phân hình học tinh khiết của hợp chất theo sáng chế, có thể thu được bằng cách thực hiện một trong số các quy trình trên sử dụng chất đồng phân hình học tinh khiết làm nguyên liệu ban đầu, hoặc bằng cách tách hỗn hợp chứa các chất đồng phân hình học này của hợp chất này hoặc các chất trung gian sử dụng quy trình tiêu chuẩn như tách sắc ký.

Các dược phẩm

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó cùng với chất mang dược dụng, chất pha loãng, hoặc tá dược của nó. Cụm từ "dược phẩm" đề cập đến chế phẩm thích hợp để dùng trong dược phẩm hoặc sử dụng trong thú y.

Các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), riêng rẽ hoặc kết hợp với dược chất thứ hai, có thể được dùng cho đối tượng qua đường miệng, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, trong bể, trong âm đạo, trong màng bụng, khu trú (như bột, pomat hoặc giọt), qua má hoặc miệng hoặc phun xịt mũi. Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng ở đây, đề cập đến các phương thức dùng bao gồm tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, trong xương ức, dưới da và sườn gian khớp và truyền.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" như được sử dụng ở đây, nghĩa là chất độn lỏng hoặc bán đặc, rắn trơ, không độc, chất pha loãng, nguyên liệu bao nang hoặc chất phụ trợ tạo chế phẩm có dạng bất kỳ. Một số ví dụ về các nguyên liệu có thể sử dụng làm chất mang dược dụng là các đường như, nhưng không chỉ giới hạn ở, lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và các dẫn xuất của nó như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacanth bột; mạch nha; gelatin; bột talc; các tá dược như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao và các sáp thuốc đạn; dầu như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu cây rum, dầu vừng, dầu oliu, dầu ngô và dầu đỗ tương; glycol; như propylen glycol; este như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl oleat và etyl laurat; thạch aga; các chất đệm như, nhưng không chỉ giới hạn ở, magiê hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa pyrogen; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etyl, và các dung dịch đệm phosphat, cũng như các chất làm trơn tương thích không độc khác như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri lauryl sulfat và magiê stearat, cũng như các chất tạo màu, các chất giải phóng, các chất bọc, chất làm ngọt, hương liệu và chất tạo mùi, chất bảo quản và chất chống oxy hóa có thể cũng được đưa vào trong chế phẩm này, tùy theo sự điều chỉnh của công thức bào chế.

Dược phẩm để tiêm ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước vô trùng dược dụng, chất phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương cũng như bột vô trùng để hoàn nguyên vào trong dung dịch hoặc chất phân tán có thể tiêm vô trùng chỉ trước khi sử dụng. Các ví dụ về các chất mang, chất pha loãng, dung môi hoặc tá dược lỏng chứa nước hoặc không chứa nước thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol và chất tương tự), các dầu

thực vật (như dầu oliu), các este hữu cơ có thể tiêm (như etyl oleat) và các hỗn hợp thích hợp của nó. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu phủ như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt theo quy định trong trường hợp chất phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm này có thể cũng chứa các tá dược như các chất bảo quản, các chất làm ướt, các chất nhũ hóa và các chất phân tán. Ngăn ngừa hoạt động của các vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách đưa vào các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, axit phenol sorbic và chất tương tự. Có thể cũng mong muốn đưa và các chất đẳng trương như các đường, natri clorua và chất tương tự. Sự hấp thu kéo dài dạng dược phẩm tiêm có thể cũng được tạo ra bằng cách đưa vào các chất làm chậm quá trình hấp thu như nhôm monostearat và gelatin.

Trong một số trường hợp, để kéo dài hiệu quả của dược chất này, mong muốn làm chậm sự hấp thu dược chất này sau khi tiêm dưới da hoặc trong cơ. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng huyền phù lỏng chứa nguyên liệu tinh thể hoặc vô định hình có khả năng hòa tan trong nước kém. Tốc độ hấp thu dược chất này thì sẽ phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó mà có thể phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng kết tinh. Theo phương án khác, hấp thu chậm dạng dược chất được dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù dược chất này trong tá dược lỏng dầu.

Các dạng kho có thể tiêm được sản xuất bằng cách tạo ra các khuôn vi nang chứa dược chất này trong các polyme có thể phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ dược chất với polyme và bản chất của polyme cụ thể được sử dụng, tỷ lệ dược chất giải phóng có thể được kiểm soát. Các ví dụ về các polyme có thể phân hủy sinh học bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhyđrua). Các chế phẩm tiêm dạng kho chứa cũng được bào chế bằng cách bẫy dược chất này trong các liposom hoặc các vi nhũ tương mà có thể tương thích với các mô cơ thể.

Các chế phẩm có thể tiêm có thể được khử trùng, ví dụ, bằng cách lọc thông qua thiết bị lọc giữ lại vi khuẩn hoặc bằng cách đưa vào các chất khử trùng ở dạng chế phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong nước vô trùng hoặc môi trường có thể tiêm khác chỉ trước khi sử dụng.

Các dạng phân liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm các viên nang, viên nén, viên tròn, bột và hạt. Theo các phương án nhất định, các dạng phân liều rắn có thể chứa nằm trong khoảng từ 1% đến 95% (khối lượng) hợp chất có công thức I. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I có thể ở dạng phân liều rắn với khối lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 70% (khối lượng). Trong các dạng phân liều rắn này, hoạt chất này có thể được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng, trơ, như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc a) các chất độn hoặc chất làm đầy như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, mannitol và axit silicic; b) các chất gắn kết như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrolidon, sucroza và cây keo acacia; c) các chất làm ẩm như glyxerol; d) các chất làm rã như thạch aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tapioca, axit alginic, các silicat nhất định và natri cacbonat; e) các chất làm chậm dung dịch như paraffin; f) các chất gia tăng sụ hấp thu như các hợp chất amoni bậc bốn; g) các chất làm ướt như rượu xetyl và glyxerol monostearat; h) các chất hấp thu như kaolin và đất sét bentonit và i) các chất làm trơn như bột talc, canxi stearat, magiê stearat, các polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat và các hỗn hợp của nó. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều dùng có thể cũng chứa các chất đệm.

Dược phẩm này có thể ở dạng phân liều đơn vị. Trong trường hợp này, bào chế thành các liều dùng đơn vị chứa khối lượng thích hợp thành phần hoạt chất. Dạng liều dùng đơn vị có thể là chế phẩm bào chế được đóng gói, gói này chứa khối lượng tách biệt chế phẩm bào chế, như viên nén được đóng gói, viên nang, và bột trọng lọ hoặc ống. Do đó, dạng liều dùng đơn vị có thể là viên nang, viên nén, túi, hoặc viên ngậm, hoặc có thể là một số thích hợp dạng liều đơn vị bất kỳ ở dạng được đóng gói. Khối lượng thành phần hoạt tính ở trong chế phẩm liều đơn vị có thể thay đổi hoặc được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 1000 mg, nằm trong khoảng từ 1 mg đến 100 mg, hoặc nằm trong khoảng từ 1% đến 95% (khối lượng) liều đơn vị, theo ứng dụng cụ thể và tác dụng tiềm năng của thành phần hoạt tính. Chế phẩm này có thể nếu muốn cũng chứa các dược chất tương thích khác.

Liều này được dùng cho đối tượng có thể được xác định bởi hiệu quả của hợp chất cụ thể được sử dụng và tình trạng bệnh của đối tượng, cũng như khối lượng cơ thể hoặc bề mặt bên ngoài của đối tượng đối tượng được điều trị. Liều lượng cũng sẽ

được xác định bởi sự có mặt, bản chất và độ mạnh của tác dụng phụ bất lợi bất kỳ mà đi kèm khi dùng hợp chất cụ thể ở đối tượng cụ thể. Để xác định khối lượng hữu hiệu hợp chất được dùng để điều trị hoặc phòng rối loạn cần được điều trị, dược sỹ có thể đánh giá các yếu tố như mức huyết tương tuần hoàn của hợp chất này, độ độc của hợp chất, và/hoặc tiến triển của bệnh này, v.v.. Nhìn chung, lượng tương đương liều dùng hợp chất nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 100 mg/kg cho đối tượng điển hình.

Để dùng, các hợp chất có công thức I có thể được dùng với tỷ lệ được xác định bởi các yếu tố mà có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, LD_{50} của hợp chất này, profil dược động học của hợp chất này, các dược chất bị cấm dùng, và các tác dụng phụ của hợp chất này ở các nồng độ khác nhau, khi được dùng cho đa số đối tượng khỏe mạnh. Dùng có thể được thực hiện bằng một liều hoặc các liều dùng được chia nhỏ.

Các hợp chất được sử dụng trong phương pháp chữa trị được nêu trong bản mô tả có thể được dùng với liều dùng hằng ngày ban đầu nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 100 mg/kg. Theo các phương án nhất định, liều dùng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg. Tuy nhiên, liều lượng có thể thay đổi phụ thuộc vào yêu cầu của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần được điều trị, và hợp chất đang được sử dụng. Xác định liều lượng thích hợp cho tình huống cụ thể thuộc kỹ năng của thực hành viên. Việc điều trị có thể được bắt đầu với các liều lượng nhỏ hơn, mà thường là ít hơn liều dùng tối ưu hợp chất này. Sau đó liều dùng được gia tăng với các gia số nhỏ cho tới khi đạt được hiệu quả tối ưu trong các điều kiện. Để thuận tiện, tổng liều dùng hằng ngày có thể được chia nhỏ và được dùng theo từng phần trong ngày, nếu muốn.

Các chế phẩm rắn có dạng bất kỳ có thể cũng được sử dụng làm các chất độn trong các viên nang gelatin được nạp đầy mềm và cứng sử dụng các chất mang là lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol phân tử lượng cao và chất tương tự.

Các dạng liều dùng rắn là viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn và hạt có thể được bào chế có lớp bao ngoài và vỏ như lớp vỏ ngoài tiêu hóa ở ruột non và các lớp vỏ ngoài khác được biết nhiều trong ngành bào chế dược. Chúng có thể tùy ý chứa các chất cản quang và có thể cũng là chế phẩm sao cho chúng chỉ giải phóng

(các) hoạt chất, hoặc ưu tiên là, trong phần nhất định của đường tiêu hóa, tùy ý theo phương thức kéo dài. Các ví dụ về các chế phẩm được gắn vào mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp.

Các hoạt chất có thể cũng là ở dạng được tạo vi nang, nếu muốn, với một hoặc nhiều chất mang được đề cập trên đây.

Các dạng phân liều lỏng để dùng theo đường miệng bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, sirô và cồn ngọt dược dụng. Ngoài các hoạt chất, các dạng phân liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong ngành như, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, các chất pha loãng và các chất nhũ hóa như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetyl formamit, các dầu (cụ thể, dầu hạt bông, lạc, ngô, mầm, oliu, hải ly và vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen glycol và các este axit béo của sorbitan và các hỗn hợp của nó.

Ngoài các chất pha loãng trơ, các chế phẩm dùng theo đường miệng có thể cũng chứa các tá dược như các chất làm ướt, các chất nhũ hóa và tạo huyền phù, chất làm ngọt, hương liệu và chất tạo mùi.

Các huyền phù, ngoài các hoạt chất, có thể chứa thêm các chất tạo huyền phù, ví dụ như, rượu isostearyl được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, thạch aga-aga, tragacanth và các hỗn hợp của nó.

Các chế phẩm để dùng qua trực tràng hoặc âm đạo ưu tiên là thuốc đạn mà có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với các chất mang hoặc chất mang không kích ứng thích hợp như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp thuốc đạn là chất rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng là chất lỏng ở nhiệt độ cơ thể và do đó tan chảy trong khoang trực tràng hoặc âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Hợp chất có công thức I có thể cũng được dùng ở dạng liposom. Các liposom thường có thể có nguồn gốc từ phospholipit hoặc các chất lipit khác. Các liposom được tạo ra bằng các tinh thể lỏng được hyđrat hóa đơn lớp hoặc đa lớp mà được phân tán trong môi trường chứa nước. Lipit có thể chuyển hóa và sinh lý dụng, không độc bất kỳ có khả năng tạo ra các liposom có thể được sử dụng. Các chế phẩm ở dạng liposom có thể chứa, ngoài hợp chất có công thức (I), còn chứa các chất ổn định, các

chất bảo quản, các tá dược và chất tương tự. Các ví dụ về các lipit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phospholipit tự nhiên và tổng hợp và phosphatidyl cholin (lexitin), được sử dụng tách biệt hoặc cùng nhau.

Các phương pháp tạo ra các liposome đã được mô tả, xem ví dụ, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

Các dạng phân liều để dùng khu trú hợp chất được mô tả ở đây bao gồm dạng bột, dạng phun, pomat và xông. Hoạt chất có thể được trộn dưới các điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và các chất bảo quản cần thiết bất kỳ, chất đệm hoặc chất đẩy mà có thể được yêu cầu. Các chế phẩm dùng cho mắt, pomat, bột và dung dịch dùng cho mắt cũng được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế này. Phương pháp sử dụng

Hợp chất có công thức I, hoặc các muối dược dụng của nó, và dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, có thể được dùng cho đối tượng bị mắc rối loạn hoặc tình trạng bệnh gây ra bởi bromodomain. Thuật ngữ "dùng" đề cập đến phương pháp tiếp xúc hợp chất với đối tượng. Do đó, hợp chất có công thức I có thể được dùng bằng cách tiêm nghĩa là, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong da, dưới da, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa, hoặc trong màng bụng. Do đó, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng bằng cách xông, ví dụ, xông trong mũi. Ngoài ra, hợp chất có công thức I có thể được dùng qua da, khu trú, thông qua cấy dưới da, khu trú, và thông qua cấy dưới da. Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức I có thể được dùng qua đường miệng. Các hợp chất này có thể cũng được dùng qua trực tràng, trong má, trong âm đạo, trong mắt, qua bữa ăn, hoặc bằng cách bơm. Các rối loạn và các tình trạng bệnh gây ra qua trung gian bromodomain có thể được điều trị để phòng bệnh, cấp tính, và mạn tính sử dụng hợp chất có công thức I, tùy thuộc vào bản chất của rối loạn hoặc tình trạng bệnh này. Điển hình thì, vật chủ hoặc đối tượng trong mỗi phương pháp này là người, mặc dù các động vật có vú khác có thể cũng hưởng lợi từ việc dùng hợp chất có công thức I.

"Các rối loạn và các tình trạng bệnh gây ra qua trung gian bromodomain" được đặc trưng bởi sự tham gia đóng góp của một hoặc nhiều bromodomain (ví dụ, BRD4)

trong sự khởi phát, biểu hiện một hoặc nhiều triệu chứng hoặc dấu hiệu bệnh, độ trầm trọng, hoặc tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Do đó, hợp chất có công thức I có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở u thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu lymphô bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (bạch cầu đơn nhân to, nguyên tủy bào, ung thư tuyến, sacôm mạch, u tế bào hình sao, bạch cầu tủy bào và tiền tủy bào), bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính, caxinoma tế bào đáy, caxinoma ống mật, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, caxinoma phế quản, ung thư cổ, sacôm sụn, u nguyên sống, ung thư nhau, bệnh bạch cầu mạn tính, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào (bạch cầu hạt) mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng ruột kết, u sọ hầu, caxinom u tuyến, lymphô bào tế bào B rộng lan toả, các sự thay đổi rối loạn tăng sinh (chứng loạn phát triển và chứng dị sản), caxinom phôi, ung thư áo niêm mạc tử cung, sacôm tăng sinh nội mô, u tế bào màng não thất, ung thư biểu mô, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào, ung thư thực quản, ung thư vú dương tính thụ thể estrogen, chứng tăng tiểu cầu vô căn, khối u Ewing, sacôm xơ, u lymphô nang, ung thư tinh hoàn tế bào mầm, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm, sacôm thần kinh đệm, bệnh chuỗi nặng, u nguyên bào mạch máu, u gan, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm hormon, sacôm cơ trơn, bệnh bạch cầu, sacôm mỡ, ung thư phổi, tăng sinh nội mô mạch bạch huyết, sacôm mạch bạch huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô (Hodgkin và không-Hodgkin), các rối loạn tăng sinh cao và ác tính bàng quang, vú, ruột kết, phổi, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt, da và tử cung, các bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, u lymphô, caxinoma tủy, u nguyên bào tủy, u melanin, u màng não, u trung biểu mô, bệnh đau tủy, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, sacôm niêm, u nguyên bào thần kinh, ung thư biểu mô nội tạng NUT (NMC), non-ung thư phổi tế bào nhỏ, u tế bào thần kinh đệm, ung thư miệng, sacôm sinh xương, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư tuyến hình nhú, caxinoma hình nhú, u tuyến tùng, bệnh tăng hồng cầu vô căn, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, caxinoma tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, sacôm cơ vân, sarcoma, caxinoma tuyến bã nhờn, u tinh saminom, ung thư da, caxinoma phổi tế bào nhỏ, các khối u rắn (caxinoma và sacoma), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư dạ dày,

caxinoma tế bào có vảy, u màng hoạt dịch, caxinoma tuyến mồ hôi, ung thư tuyến giáp, bệnh macroglobulin huyết , khối u tinh hoàn, bệnh ung thư tử cung và khối u Wilms.

Hơn nữa, hợp chất có công thức I có thể được sử dụng để điều trị các bệnh viêm, các tình trạng bệnh viêm và các bệnh tự miễn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh Addison, bệnh gut cấp tính, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh hen, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh Behcet, các bệnh da có bọng nước, bệnh viêm tắc phổi mạn tính (COPD), bệnh Crohn, chứng viêm da, eczema, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm thận-tiểu cầu, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến yên, bệnh viêm ruột, bệnh Kawasaki, viêm thận lupus, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm cơ, bệnh viêm thận, thải bỏ mảnh ghép cơ quan, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm tụy, bệnh viêm màng ngoài tim, Viêm đa động mạch nút, viêm phổi khu trú, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm củng mạc, viêm xơ cứng đường mật, nhiễm khuẩn, lupus ban đỏ toàn thân, viêm động mạch Takayasu, sốc do nhiễm độc, viêm tuyến giáp, bệnh đái tháo đường typ I, viêm ruột kết mạn loét, viêm màng mạch nho, lang ben, viêm mạch, và bệnh u hạt Wegener.

Hợp chất có công thức I, hoặc các muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng để điều trị AIDS.

Hợp chất có công thức I, hoặc các muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh thận mãn tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận do huyết áp cao, bệnh thận liên quan đến HIV, viêm thận-tiểu cầu, viêm thận lupus, bệnh thận IgA, bệnh xơ hóa cầu thận khu trú từng đoạn, bệnh cầu thận màng, bệnh thận hư đơn thuần có tổn thương tối thiểu, bệnh thận đa nang và bệnh viêm ống và mô thận khe.

Hợp chất có công thức I, hoặc các muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng để điều trị tổn thương hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh thận cấp tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: thiếu máu cục bộ-gây ra do tái truyền dịch, gây ra do đại phẫu thuật hoặc phẫu thuật tim, gây ra do can thiệp mạch vành qua da, gây ra do các chất cản quang, gây ra do nhiễm khuẩn, gây ra do viêm phổi, và gây ra do nhiễm độc dược chất.

Hợp chất có công thức I, hoặc các muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng để điều trị chứng béo phì, chứng rối loạn tăng lipit máu, chứng tăng cholesterol huyết, bệnh Alzheimer, hội chứng chuyển hóa, bệnh thoái hóa mỡ gan, bệnh đái tháo đường typ II, bệnh kháng insulin, bệnh võng mạc do đái tháo đường hoặc bệnh thần kinh do đái tháo đường.

Hợp chất có công thức I, hoặc các muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng để tránh thai cho nam giới ở đối tượng nam giới.

Hợp chất có công thức I có thể cùng được dùng cho đối tượng. Thuật ngữ "cùng được dùng" nghĩa là dùng hai hoặc nhiều dược chất khác nhau hoặc các điều trị (ví dụ, điều trị bằng phóng xạ) mà được dùng cho đối tượng bằng cách kết hợp trong cùng một dược phẩm hoặc các dược phẩm tách biệt. Do đó cùng được dùng bao gồm dùng ở cùng một thời điểm một dược phẩm chứa hai hoặc nhiều dược chất hoặc dùng hai hoặc nhiều chế phẩm khác nhau cho cùng một đối tượng ở cùng một thời điểm hoặc các thời điểm khác nhau.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cùng được dùng với một hoặc nhiều chất với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu để điều trị bệnh ung thư, trong đó các ví dụ về các chất này bao gồm, như phóng xạ, các chất alkyl hóa, các chất ức chế hình thành mạch, các kháng thể, các chất chống chuyển hóa, chất chống gián phân, chất chống tăng sinh, chất kháng virut, chất ức chế aurora kinaza, các chất ức chế gen khởi đầu gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ, Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1), các chất hoạt hóa con đường thụ thể chết, các chất ức chế Bcr-Abl kinaza, các kháng thể BiTE (chất thu hút tế bào T đặc hiệu Bi-Bi-Specific T cell Engager), các thể tiếp hợp dược chất kháng thể, các chất cải biến đáp ứng sinh học, các chất ức chế xyclin-phụ thuộc kinaza, các chất ức chế chu trình tế bào, các chất ức chế xyclooxygenaza-2, DVD (dual variable domain antibody-kháng thể miền biến đổi kép), các chất ức chế thụ thể chất đồng đẳng gen gây ung thư virut bệnh bạch cầu (ErbB2), các chất ức chế yếu tố sinh trưởng, các chất ức chế protein sốc nhiệt (heat shock protein-HSP)-90, các chất ức chế histon deaxetylaza (histone deacetylase-HDAC), các liệu pháp hormon, các chất miễn dịch, các chất ức chế ức chế protein gây chết tế bào theo chương trình (inhibitor of apoptosis protein-IAPs), các chất kháng sinh xen vào, các chất ức chế kinaza, các chất ức chế kinesin, các chất ức chế Jak2, đích động vật có vú của các chất ức chế

rapamyxin, vi ARN, các chất ức chế kinaza điều hòa tín hiệu ngoại bào hoạt hóa mitogen, các protein liên kết đa hóa trị, các chất chống viêm không phải steroit (non-steroidal anti-inflammatory drug-NSAID), các chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), hóa liệu pháp platin, các chất ức chế polo-giống kinaza (Plk), các chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (bromodomain), các chất ức chế proteosom, các chất tương tự purin, các chất tương tự pyrimidin, các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, alkaloid thực vật etinoid/deltoid, các axit ribonucleic ức chế nhỏ (small inhibitory ribonucleic axit-siRNAs), các chất ức chế topoisomeraza, các chất ức chế ubiquitin ligaza, và chất tương tự, và kết hợp với một hoặc nhiều chất này.

Các kháng thể BiTE là các kháng thể đặc hiệu kép mà điều khiển các tế bào T tấn công các tế bào ung thư bằng cách liên kết đồng thời với hai tế bào này. Sau đó các tế bào T tấn công tế bào ung thư đích này. Các ví dụ về các kháng thể BiTE bao gồm adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) và chất tương tự. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, một trong những cơ chế nhờ đó tế bào T gây ra sự chết tế bào theo chương trình các tế bào ung thư đích là bằng cách thải khỏi tế bào này các thành phần hạt tiêu tế bào, bao gồm perforin và granzym B. Về mặt này, Bcl-2 đã thể hiện để làm yếu sự cảm ứng chết tế bào theo chương trình bằng cả hai perforin và granzyme B. Dữ liệu này gợi ý rằng sự ức chế Bcl-2 có thể tăng cường hiệu quả gây độc tế bào gây ra bởi các tế bào T khi đích là các tế bào ung thư (V.R. Sutton, D.L. Vaux và J.A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158 (12), 5783).

SiRNA là các phân tử có các bazơ ARN nội sinh hoặc các nucleotit được cải biến hóa học. Sự cải biến này không làm mất hoạt tính tế bào, nhưng làm cho gia tăng tính ổn định và/hoặc gia tăng tiềm lực tế bào. Các ví dụ về các sự cải biến hóa học bao gồm các nhóm phosphorothioat, 2'-deoxynucleotit, ribonucleotit chứa 2'-OCH_3, 2'-F-ribonucleotit, 2'-metoxyetyl ribonucleotit, các sự kết hợp của nó và sự cải biến tương tự. siARN này có thể có chiều dài thay đổi (ví dụ, từ 10-200 bp) và các cấu trúc (ví dụ, hairpin, các sợi đơn /đôi, các chỗ phình ra, các nấc/các khoảng cách, bắt cặp sai) và được xử lý trong các tế bào để tạo ra gen hoạt động bị câm. siARN sợi đơn (dsARN) có thể có số nucleotit giống nhau trên mỗi sợi (các đầu bằng) hoặc các sợi không đối

xứng (các đầu nhô ra). Sự nhô ra 1-2 nucleotit có thể có trên sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa, cũng như có trên đầu tận cùng 5'- và/ hoặc đầu tận cùng 3- của sợi xác định.

Các protein liên kết đa hóa trị là các protein liên kết chứa hai hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên. Các protein liên kết đa hóa trị được cải biến di truyền để có ba hoặc nhiều hơn vị trí gắn kết kháng nguyên và thường không phải là các kháng thể có trong tự nhiên. Thuật ngữ "protein liên kết đa đặc hiệu" nghĩa là protein liên kết có khả năng liên kết với hai hoặc nhiều đích liên quan hoặc không liên quan. Các protein liên kết khu vực biến đổi kép (Dual variable domain-DVD) là protein liên kết hóa trị bốn hoặc đa hóa trị chứa hoai hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên. Các DVD này có thể đặc hiệu đơn (nghĩa là, có khả năng liên kết với một kháng nguyên) hoặc đa đặc hiệu (nghĩa là, có khả năng liên kết với hai hoặc nhiều kháng nguyên). Các protein liên kết DVD chứa hai polypeptit DVD chuỗi nặng và hai polypeptit DVD chuỗi nhẹ được đề cập đến là DVD Ig. Mỗi nửa của DVD Ig chứa polypeptit DVD chuỗi nặng, polypeptit DVD chuỗi nhẹ, và hai vị trí gắn kết kháng nguyên. Mỗi vị trí gắn kết chứa khu vực biến đổi chuỗi nặng và khu vực biến đổi chuỗi nhẹ có tổng số 6 CDR tham gia vào liên kết kháng nguyên cho mỗi vị trí gắn kết kháng nguyên. DVD đa đặc hiệu bao gồm protein liên kết DVD mà liên kết với DLL4 và VEGF, hoặc C-met và EFGR hoặc ErbB3 và EGFR.

Các chất alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostallixin, busulfan, carboquon, carmustin (BCNU), clorambuxil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamit, decarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamit, ifosfamit, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamit, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, N oxit hạt cải nitơ, ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamit và chất tương tự.

Các chất ức chế hình thành mạch bao gồm các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza đặc hiệu nội mô (Tie-2), các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô (epidermal growth factor receptor-EGFR), các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng insulin-2 (insulin growth factor-2 receptor-IGFR-2), các chất ức chế metalloproteinaza nền-2 (matrix metalloproteinase-2-MMP-2), các chất ức chế metalloproteinaza nền-9 (matrix metalloproteinase-9-MMP-9), các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng có

nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor receptor-PDGFR), các chất tương tự thrombospondin, các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase-VEGFR) và các chất tương tự.

Các chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azaxitidin, XELODA® (capexitabine), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, xytosin arabinosit, dexitabin, deferoxamin, doxifluridin, eflornithin, EICAR (5-etynyl-1-β -D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamit), enoxitabin, ethnylxytidin, fludarabin, 5-floraxil riêng rẽ hoặc kết hợpvới leucovorin, GEMZAR® (gemxitabin), hydroxyurea, ALKERAN®(melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, methotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabin, UFT và chất tương tự.

Các chất chống virut bao gồm ritonavir, hydroxycloquin và chất tương tự.

Các chất ức chế aurora kinaza bao gồm ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, các chất ức chế Aurora A-đặc hiệu kinaza, các chất ức chế Aurora B-đặc hiệu kinaza và các chất ức chế pan-Aurora kinaza và chất tương tự.

Các chất ức chế protein Bcl-2 bao gồm AT-101 ((-)gossypol), GENASENSE® (G3139 hoặc oblimersen (oligonucleotit đối nghĩa có đích Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit (ABT-263), GX-070 (obatoclax), ABT-199, và các chất tương tự.

Các chất ức chế Bcr-Abl kinaza bao gồm DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) và chất tương tự.

Các chất ức chế CDK bao gồm AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitin), ZK-304709 và chất tương tự.

Các chất ức chế COX-2 bao gồm ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metyl-2-(3,4-dimetylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl-1H-pyrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) và chất tương tự.

Các chất ức chế EGFR bao gồm các kháng thể EGFR, ABX-EGF, liposom miễn dịch kháng-EGFR, EGF-vacxin, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, các kháng thể IgA , IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein dung hợp EGFR, TYKERB® (lapatinib) và chất tương tự.

Các chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 vaccine), APC-8024 (vacxin HER-2), kháng thể đặc hiệu kép kháng-HER/2neu, B7.her2IgG3, kháng thể đặc hiệu kép ba chức năng AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và chất tương tự.

Các chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm depsipeptit, LAQ-824, MS-275, trapoxin, axit suberoylanilit hydroxamic (suberoylanilide hydroxamic axit-SAHA), TSA, axit valproic và chất tương tự.

Các chất ức chế HSP-90 bao gồm 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (kháng thể tái tổ hợp người của HSP-90), NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radixicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 và chất tương tự.

Các chất ức chế ức chế các protein gây chết tế bào theo chương trình bao gồm HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 và chất tương tự.

Các thể tiếp hợp dược chất kháng thể bao gồm kháng -CD22-MC-MMAF, kháng-CD22-MC-MMAE, kháng-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và chất tương tự.

Các chất hoạt hóa con đường thụ thể chết bao gồm TRAIL, các kháng thể hoặc các chất khác mà có đích là TRAIL hoặc các thụ thể chết (ví dụ, DR4 và DR5) như

Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 và trastuzumab.

Các chất ức chế kinesin bao gồm các chất ức chế Eg5 như AZD4877, ARRY-520; các chất ức chế CENPE như GSK923295A và chất tương tự.

Các chất ức chế JAK-2 bao gồm CEP-701 (lesaurtinib), XL019 và INCB018424 và chất tương tự.

Các chất ức chế MEK bao gồm ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 và chất tương tự.

Các chất ức chế mTOR bao gồm AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamyxin, temsirolimus, các chất ức chế TORC1/TORC2 cạnh tranh ATP, bao gồm PI-103, PP242, PP30, Torin 1 và chất tương tự.

Các chất kháng viêm không phải steroit bao gồm AMIGESIC® (salsalat), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofen), ORUDIS® (ketoprofen), RELAFEN® (nabumeton), FELDENE® (piroxicam), kem ibuprofen, ALEVE® (naproxen) và NAPROSYN® (naproxen), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indomethaxin), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozin) và chất tương tự.

Các chất ức chế PDGFR bao gồm C-451, CP-673, CP-868596 và chất tương tự.

Các chất hóa liệu pháp platin bao gồm xisplatin, ELOXATIN® (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatin, picoplatin và chất tương tự.

Các chất ức chế polo-giống kinaza bao gồm BI-2536 và chất tương tự.

Các chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K) bao gồm wortmannin, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 và chất tương tự.

Các chất tương tự thrombospondin bao gồm ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 và chất tương tự.

Các chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (ribozym mà ức chế sự hình thành mạch (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) và Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR®

(sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), các kháng thể đặc hiệu ErbB3, các kháng thể đặc hiệu BSG2, các kháng thể đặc hiệu DLL4 và các kháng thể đặc hiệu C-met, và hợp chất tương tự.

Các chất kháng sinh bao gồm các chất kháng sinh xen vào aclarubixin, actinomyxin D, amrubixin, annamyxin, adriamyxin, BLENOXAN® (bleomyxin), daunorubixin, CAELYX® hoặc MYOCET® (doxorubixin liposom), elsamitruxin, epirbuxin, glarbuixin, ZAVEDOS® (idarubixin), mitomyxin C, nemorubixin, neocarzinostatin, peplomyxin, pirarubixin, rebeccamyxin, stimalamer, streptozoxin, VALSTAR® (valrubixin), zinostatin và hợp chất tương tự.

Các chất ức chế topoisomeraza bao gồm aclarubixin, 9-aminocamptothexin, amonafit, amsacrin, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecan hydroclorua), camptothexin, CARDIOXAN® (dexrazoxin), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE® hoặc PHARMORUBICIN® (epirubixin), etoposit, exatecan, 10-hydroxycamptothexin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, orathexin, pirarbuxin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, tafluposit, topotecan và hợp chất tương tự.

Các kháng thể bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), các kháng thể đặc hiệu CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), IGF1R-specific antibodies, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, các kháng thể CD20 typ I và II và hợp chất tương tự.

Các liệu pháp hormon bao gồm ARIMITX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestan), arzoxifen, CASODEX® (bicalutamit), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostane), dexamethason, DROGENIL® (flutamit), EVISTA® (raloxifen), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifen), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestan, glucocorticoit, HECTOROL® (doxercalxiferol), RENAGEL® (sevelame cacbonat), lasofoxifen, leuprolit axetat, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepriston), NILANDRON™ (nilutamit), NOLVADEX® (tamoxifen xitrat), PLENAXIS™ (abarelix), prednison, PROPECIA® (finasterit), rilostan, SUPREFACT® (buserelin),

TRELSTAR® (hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể (luteinizing hormone releasing hormone-LHRH)), VANTAS® (mảnh cấy histrelin), VETORYL® (trilostan hoặc modrastan), ZOLADEX® (fosrelin, goserelin) và chất tương tự.

Deltoid và retinoid bao gồm seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinide, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (liposomal tretinoin), TARGRETIN® (bexarotene), LGD-1550 và chất tương tự.

Các chất ức chế PARP bao gồm ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và chất tương tự.

Alkaloid thực vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin và chất tương tự.

Các chất ức chế proteasom bao gồm VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 và chất tương tự.

Các ví dụ về các chất miễn dịch bao gồm các interferon và các chất tăng cường miễn dịch khác. Interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferon gamma-1b) hoặc interferon gamma-n1, các hỗn hợp của nó và chất tương tự. Các chất khác bao gồm ALFAFERONE®,(IFN-α), BAM-002 (glutathion được oxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4-kháng nguyên lymphô bào gây độc tế bào 4), decarbazin, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, alpha interferon bạch cầu, imiquimod, MDX-010 (kháng-CTLA-4), vacxin u melanin, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamixin), NEUPOGEN® (filgrastim), VAC-CL khối u, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (chất miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Chất đặc hiệu của Maruyama-Specific Substance of Maruyama-SSM)), WF-10 (Tetraclodecaoxit (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và chất tương tự.

Các chất cải biến đáp ứng sinh học là các chất mà làm thay đổi các cơ chế bảo vệ của các sinh vật sống hoặc các đáp ứng miễn dịch, như sự sống sót, sự sinh trưởng

hoặc sự biệt hóa các tế bào mô để điều khiển chúng có hoạt tính kháng u và bao gồm krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex và chất tương tự.

Các chất tương tự pyrimidin bao gồm xytarabin (ara C hoặc Arabinosit C), xytosin arabinosit, doxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-floraxil), floxuridin, GEMZAR® (gemxitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluridin troxaxitabin) và chất tương tự.

Các chất tương tự purin bao gồm LANVIS® (thioguanin) và PURI-NETHOL® (mercaptopurin).

Các chất chống gián phân bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxybenzensulfonamit, ixabepilon (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilon, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và chất tương tự.

Các chất ức chế ubiquitin ligaza bao gồm các chất ức chế MDM2, như nutlin, các chất ức chế NEDD8 như MLN4924 và chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được sử dụng làm chất gây cảm thụ bức xạ mà tăng cường hiệu quả của liệu pháp xạ trị. Các ví dụ về các liệu pháp xạ trị bao gồm liệu pháp xạ trị chùm tia ngoài, liệu pháp radi xạ, liệu pháp tia phóng xạ để gần và liệu pháp phóng xạ nguồn kín, không kín và liệu pháp tương tự.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với các chất hóa liệu pháp khác như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (các chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vacxin Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, ARN tổng hợp), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (axit pamidronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-metyl-3,17-dion-androsta-1,4-dien), AVAGE® (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combreastatin) BEC2 (mitumomab), cachectin hoặc cachexin (yếu tố hoại tử khối u), canvaxin (vacxin), CEAVAC® (vacxin ung thư), CELEUK® (xelmoleukin), CEPLENE® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (vacxin papillomavirut người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamit); H: ADRIAMYCIN® (hydroxydoxorubixin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (xyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (các khu vực chuyển vị và xúc

tác của độc tố bạch hầu được dung hợp thông qua đoạn nối His-Ala với yếu tố sinh trưởng nội mô người) hoặc TransMID-107R™ (các độc tố bạch hầu), dacarbazin, dactinomyxin, axit 5,6-dimetylxanthenon-4-axetic (DMXAA), eniluraxil, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (thuốc xức T4N5 liposom), discodermolit, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (vacxin tái tổ hợp papillomavirut người hóa trị bốn (Typ 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacxin tiếp hợp gangliosit), GVAX® (vacxin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamit, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (xintredekin besudotox), IL-13-ngoại độc tố Pseudomonas, interferon-α, interferon-γ, JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylenetetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (điều trị vacxin u melanin), ONCOVAX® (vacxin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (dược chất dạng tế bào chứa kháng thể), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglycon saponin từ nhân sâm chứa 20(S)protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacxin ung thư đang nghiên cứu), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (acitretin), staurosporin (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamit, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, thalidomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazolin dihydroclorua), TNFERADE™ (adenovectơ: chất mang ADN chứa gen cho yếu tố hoại tử khối u -α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrin, TRISENOX® (arsen trioxit), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của các alkaloid từ cây xelandin lớn hơn), vitaxin (kháng thể kháng-alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinium), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (axit zolendronic), zorubixin và chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được dùng với một hoặc nhiều chất với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm, hoặc bệnh tự miễn, trong đó các ví dụ về các chất này bao gồm, như metotrexat, tofacitinib, 6-mercaptopurin, azathioprin sulphasalazin, mesalazin, olsalazin cloquinin/ hydroxycloquin, penxillamin, aurothiomalat (trong cơ và miệng), azathioprin, cochicin, corticosteroit (đường miệng, xông và tiêm khu trú), chất chủ vận thụ thể beta-2 adrenalin (salbutamol, terbutaline, salmeteral), xanthin (theophyllin, aminophyllin), cromoglycat, nedocromil, ketotifen, ipratropium và oxitropium, xyclosporin, FK506, rapamyxin, mycophenolat mofetil, leflunomit, NSAID, ví dụ, ibuprofen, corticosteroit như prednisolon, chất ức chế phosphodiesteraza, chất chủ vận adensosin, các chất kháng chứng huyết khối, các chất ức chế bổ thể, các chất gây tiết adrenalin, các chất gây cản trở sự truyền tín hiệu bởi các xytokin tiền viêm như TNF hoặc IL-1 (ví dụ, NIK, IKK, p38 hoặc các chất ức chế MAP kinaza), các chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1, các chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T như các chất ức chế kinaza, các chất ức chế metalloproteinaza, sulfasalazin, 6-mercaptopurin, các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, các thụ thể xytokin hòa tan và các dẫn xuất của nó (ví dụ các thụ thể TNF p55 hoặc p75 hòa tan và các dẫn xuất p75TNFRIgG (etanercept) và p55TNFRIgG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), các cytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 và TGF), celecoxib, axit folic, hydroxycloquin sulfat, rofecoxib, etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, tocilizumab, abatacept, naproxen, valdecoxib, sulfasalazin, metylprednisolon, meloxicam, metylprednisolon axetat, natri thiomalat vàng, aspirin, triamcinolon axetonit, propoxyphen napsylat/apap, folat, nabumeton, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac natri, oxaprozin, oxycodon HCl, hydrocodon bitartrate/apap, diclofenac natri/misoprostol, fentanyl, anakinra, tramadol HCl, salsalat, sulindac, xyanocobalamin/fa/pyridoxin, axetaminophen, alendronat natri, prednisolon, cortison, betamethason, morphine sulfat, lidocain hydroclorua, indomethaxin, glucosamin sulf/chondroitin, amitriptylin HCl, sulfadiazin, oxycodon HCl/axetaminophen, olopatadin HCl misoprostol, naproxen natri, omeprazol, xyclophosphamit, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, kháng-IL-12, kháng-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-

485, CDC-801, các chất chủ vận S1P1 (như FTY720), các chất ức chế họ PKC (như Ruboxistaurin hoặc AEB-071) và Mesopram. Theo các phương án nhất định, các hỗn hợp chứa metotrexat hoặc leflunomit và trong các trường hợp bệnh viêm khớp dạng thấp nhẹ hoặc nặng, xyclosporin và các kháng thể kháng-TNF như được lưu ý trên đây.

Các ví dụ không giới hạn về các dược chất để điều trị bệnh viêm ruột bằng hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể cùng được dùng bao gồm các dược chất sau: budenosit; yếu tố sinh trưởng nội mô; corticosteroit; xyclosporin, sulfasalazin; aminosalixylat; 6-mercaptopurin; azathioprin; metronidazol; các chất ức chế lipoxygenaza; mesalamin; olsalazin; balsalazit; chất chống oxy hóa; các chất ức chế thromboxan; các chất đối kháng thụ thể IL-1; các kháng thể đơn dòng kháng-IL-1α; các kháng thể đơn dòng kháng-IL-6; các yếu tố sinh trưởng; các chất ức chế elastaza; các hợp chất pyridinyl-imidazol; các kháng thể đối với hoặc các chất đối kháng của các xytokin người khác hoặc các yếu tố sinh trưởng, ví dụ, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF, và PDGF; các phân tử bề mặt tế bào như CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 hoặc các phối tử của chúng; metotrexat; xyclosporin; FK506; rapamyxin; mycophenolat mofetil; leflunomit; NSAID, ví dụ, ibuprofen; corticosteroit như prednisolon; các chất ức chế phosphodiesteraza; các chất chủ vận adenosin; các chất chống huyết khối; các chất ức chế bổ thể; các chất gây tiết adrenalin; các chất gây cản trở truyền tín hiệu bằng các xytokin tiền viêm như TNF hoặc IL-1 (ví dụ các chất ức chế NIK, IKK, hoặc MAP kinaza); các chất ức chế enzyme chuyển hóa IL-1; các chất ức chế enzyme chuyển hóa TNF; các chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T như các chất ức chế kinaza; các chất ức chế metalloproteinaza; sulfasalazin; azathioprin; 6-mercaptopurin; các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin; các thụ thể xytokin hòa tan và các dẫn xuất của nó (ví dụ các thụ thể p55 hoặc p75 TNF hòa tan, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) và các xytokin chống viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 và TGF). Các ví dụ ưu tiên về các dược chất để điều trị bệnh Crohn bằng hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp bao gồm các dược chất sau: các chất đối kháng TNF, ví dụ, các kháng thể kháng TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab), CDP 571, các cấu trúc TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (etanercept) và các chất ức chế

p55TNFRIgG (LENERCEPT™) và các chất ức chế PDE4. Hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với corticosteroit, ví dụ, budenosit và dexamethason; sulfasalazin, axit 5-aminosalicylic; olsalazin; và các chất gây cản trở sự tổng hợp hoặc tác dụng của các xytokin tiền viêm như IL-1, ví dụ, các chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1 và IL-1ra; các chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T, ví dụ, các chất ức chế tyrosin kinaza; 6-mercaptopurin; IL-11; mesalamin; prednison; azathioprin; mercaptopurin; infliximab; metylprednisolone natri sucxinat; diphenoxylate/atrop sulfat; loperamit hydroclorua; methotrexat; omeprazol; folat; xiprofloxaxin/dextroza-nước; hydrocodon bitartrat/apap; tetraxyclin hydroclorua; fluoxinonit; metronidazol; thimerosal/axit boric; cholestyramin/sucroza; xiprofloxaxin hydroclorua; hyoscyamin sulfat; meperidin hydroclorua; midazolam hydroclorua; oxycodon HCl/axetaminophen; promethazin hydroclorua; natri phosphat; sulfametoxazol/trimethoprim; xelecoxib; polycarbophil; propoxyphen napsylat; hydrocortison; đa vitamin; balsalazit dinatri; codein phosphat/apap; colesevelam HCl; xyanocobalamin; axit folic; levofloxaxin; metylprednisolon; natalizumab và interferon-gamma.

Các ví dụ không giới hạn về các dược chất để điều trị bệnh xơ cứng rải rác mà hợp chất có công thức (I) có thể được dùng cùng với chúng bao gồm các dược chất sau: corticosteroit; prednisolon; metylprednisolon; azathioprin; xyclophosphamit; xyclosporin; methotrexat; 4-aminopyridin; tizanidin; interferon-1a (AVONEX®; Biogen); interferon-1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferon -n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferon- (Alfa Wassermann/J&J), interferon 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferon 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolymer 1 (Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxy tăng áp; immunoglobulin trong tĩnh mạch; cladribin; các kháng thể của hoặc các chất đối kháng của các xytokin hoặc các yếu tố sinh trưởng người khác và các thụ thể của nó, ví dụ, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, và PDGF. Hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với các kháng thể của các phân tử bề mặt tế bào như CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 hoặc các phối tử của chúng. Hợp chất có công thức (I) có thể cũng được kết hợp với các chất như metotrexat, xyclosporin, FK506, rapamyxin, mycophenolat mofetil, leflunomit, chất

đối kháng S1P1, NSAID, ví dụ, ibuprofen, corticosteroit như prednisolon, các chất ức chế phosphodiesteraza, các chất chủ vận adensosin, các chất chống huyết khối, các chất ức chế bổ thể, các chất gây tiết adrenalin, các chất gây cản trở truyền tín hiệu bằng các xytokin tiền viêm như TNF□ hoặc IL-1 (ví dụ, NIK, IKK, p38 hoặc MAP các chất ức chế kinaza), các chất ức chế enzyme chuyển hóa IL-1, các chất ức chế TACE, các chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T như các chất ức chế kinaza, các chất ức chế metalloproteinaza, sulfasalazin, azathioprin, 6-mercaptopurin, các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, các thụ thể xytokin hòa tan và các dẫn xuất của nó (ví dụ các thụ thể p55 hoặc p75 TNF hòa tan, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) và các xytokin chống viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-13 và TGF).

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng cùng với các chất, như alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrone, xaliproden hydroclorua, fampridin, glatiramer axetat, natalizumab, sinnabidol, -immunokin NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, các chất đối kháng thụ thể chemokin, BBR-2778, calagualin, CPI-1189, LEM (mitoxantron được bao nang liposom), THC.CBD (chất chủ vận cannabinoit), MBP-8298, mesopram (các chất ức chế PDE4), MNA-715, kháng thể kháng thụ thể-IL-6, neurovax, pirfenidon allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomit, TGF-beta2, tiplimotit, các chất đối kháng VLA-4 (ví dụ, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), các chất đối kháng interferon gamma và các chất chủ vận IL-4 agonists.

Các ví dụ không giới hạn về các dược chất để điều trị bệnh viêm đốt sống dạng thấp mà hợp chất có công thức (I) có thể cùng được dùng cùng với chúng bao gồm các chất sau: ibuprofen, diclofenac, misoprostol, naproxen, meloxicam, indomethacin, diclofenac, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazin, metotrexat, azathioprin, minocyclin, prednison, và các kháng thể kháng TNF, D2E7 (HUMIRA®), CA2 (infliximab), CDP 571, các cấu trúc TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL®) và p55TNFRIgG (LENERCEPT®).

Các ví dụ không giới hạn về các dược chất để điều trị bệnh hen mà hợp chất có công thức (I) có thể được dùng cùng với chúng bao gồm các dược chất sau: albuterol, salmeterol/fluticason, montelukast natri, fluticason propionat, budesonit, prednison, salmeterol xinafoat, levalbuterol HCl, albuterol sulfat/ipratropium, prednisolone natri

phosphat, triamxinolon axetonit, beclomethason dipropionat, ipratropium bromua, azithromyxin, pirbuterol axetat, prednisolon, theophyllin khan, metylprednisolon natri sucxinat, clarithromyxin, zafirlukast, formoterol fumarat, vacxin virut cúm, amoxixillin trihydrat, flunisolit, thuốc tiêm chống dị ứng, cromolyn natri, fexofenadin hydroclorua, flunisolit/menthol, amoxixillin/clavulanat, levofloxaxin, thiết bị trợ giúp xông, guaifenesin, dexamethasone natri phosphat, moxifloxaxin HCl, doxycyclin hyclate, guaifenesin/d-methorphan, p-ephedrin/cod/clorphenir, gatifloxaxin, xetirizin hydroclorua, mometason furoat, salmeterol xinafoat, benzonatat, xephalexin, pe/hydrocodon/clorphenir, cetirizin HCl/pseudoephed, phenylephrin/cod/promethazin, codein/promethazin, cefprozil, dexamethason, guaifenesin/pseudoephedrin, clorpheniramin/hydrocodon, nedocromil natri, terbutalin sulfat, epinephrin, metylprednisolon, kháng thể kháng-IL-13, và metaproterenol sulfat.

Các ví dụ không giới hạn về các dược chất để điều trị COPD mà hợp chất có công thức (I) có thể được dùng cùng với chúng bao gồm các dược chất sau: albuterol sulfat/ipratropium, ipratropium bromua, salmeterol/fluticason, albuterol, salmeterol xinafoat, fluticason propionat, prednison, theophyllin khan, metylprednisolon natri sucxinat, montelukast natri, budesonit, formoterol fumarat, triamxinolon axetonit, levofloxaxin, guaifenesin, azithromyxin, beclomethason dipropionat, levalbuterol HCl, flunisolit, xeftriaxon natri, amoxixillin trihydrat, gatifloxaxin, zafirlukast, amoxixillin/clavulanat, flunisolit/menthol, clorpheniramin/hydrocodon, metaproterenol sulfat, metylprednisolon, mometason furoat, p-ephedrin/cod/clorphenir, pirbuterol axetat, p-ephedrin/loratadin, terbutalin sulfat, tiotropium bromua, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast và roflumilast.

Các ví dụ không giới hạn về các dược chất để điều trị bệnh vảy nến mà hợp chất có công thức (I) có thể được dùng cùng với chúng bao gồm các dược chất sau: calcipotrien, clobetasol propionat, triamcinolon axetonit, halobetasol propionat, tazaroten, metotrexat, fluoxinonit, betamethason diprop augmented, fluocinolon axetonit, acitretin, dầu gội đầu hắc ín, betamethason valerat, mometason furoat, ketoconazol, pramoxin/fluocinolon, hydrocortison valerat, flurandrenolit, urea, betamethason, clobetasol propionat/emoll, fluticason propionat, azithromyxin, hydrocortison, công thức giữ ẩm, axit folic, desonit, pimecrolimus, hắc ín than đá,

diflorason diaxetat, etanercept folat, axit lactic, methoxsalen, hc/bismuth subgal/znox/resor, metylprednisolon axetat, prednison, tránh ánh sáng mặt trời, halxinonit, axit salixylic, anthralin, clocortolon pivalat, dịch chiết than đá, hắc ín than đá/axit salixylic, hắc ín than đá/axit salicylic/lưu huỳnh, desoximetason, diazepam, emollient, fluoxinonit/emollient, dầu vô cơ/dầu thầu dầu /na lact, dầu vô cơ/dầu lạc, dầu mỏ/isopropyl myristat, psoralen, axit salicylic, xà phòng/tribromsalan, thimerosal/axit boric, xelecoxib, infliximab, xyclosporin, alefaxept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazin, ABT-874 và ustekinamab.

Các ví dụ không giới hạn về các dược chất để điều trị bệnh viêm khớp vảy nến mà hợp chất có công thức (I) có thể được dùng cùng với chúng bao gồm các dược chất sau: metotrexat, etanercept, rofecoxib, celecoxib, axit folic, sulfasalazin, naproxen, leflunomit, metylprednisolon axetat, indomethaxin, hydroxycloquine sulfat, prednison, sulindac, betamethason diprop augmented, infliximab, metotrexat, folat, triamcinolon axetonit, diclofenac, dimetylsulfoxit, piroxicam, diclofenac natri, ketoprofen, meloxicam, metylprednisolon, nabumeton, tolmetin natri, calcipotrien, xyclosporin, diclofenac natri/misoprostol, fluocinonit, glucosamin sulfat, natri thiomalat vàng, hydrocodon bitartrat/apap, ibuprofen, risedronat natri, sulfadiazin, thioguanin, valdecoxib, alefacept, D2E7 (adalimumab), và efalizumab.

Các ví dụ ưu tiên về các dược chất để điều trị SLE (Lupus) mà hợp chất có công thức (I) có thể được dùng cùng với chúng bao gồm các dược chất sau: NSAIDS, ví dụ, diclofenac, naproxen, ibuprofen, piroxicam, indomethaxin; chất ức chế COX2, ví dụ, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; thuốc chống sốt rét, ví dụ, hydroxycloquin; steroit, ví dụ, prednison, prednisolon, budenosit, dexamethason; chất gây độc tế bào, ví dụ, azathioprin, xyclophosphamit, mycophenolat mofetil, metotrexat; các chất ức chế PDE4 hoặc chất ức chế sự tổng hợp purin, ví dụ Cellcept®. Hợp chất có công thức (I) có thể cũng được kết hợp với các chất như sulfasalazin, axit 5-aminosalicylic, olsalazin, Imuran® và các chất gây cản trở sự tổng hợp, sự sản xuất hoặc tác dụng của các xytokin tiền viêm như IL-1, ví dụ, chất ức chế caspaza như chất ức chế enzyme chuyển hóa IL-1□ và IL-1ra. Hợp chất có công thức (I) có thể cũng được sử dụng với may các chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T, ví dụ, các chất ức chế tyrosin kinaza; hoặc các phân tử có đích là các phân tử hoạt hóa tế bào T, ví dụ, CTLA-4-IgG hoặc

các kháng thể kháng họ-B7, các kháng thể kháng họ-PD-1. Hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với IL-11 hoặc các kháng thể kháng xytokin, ví dụ, fonotolizumab (kháng thể kháng-IFNg), hoặc các kháng thể thụ thể kháng thụ thể, ví dụ, kháng thể kháng thụ thể-IL-6 và kháng thể đối với các phân tử bề mặt tế bào B. Hợp chất có công thức (I) có thể cũng được sử dụng với LJP 394 (abetimus), các chất làm suy kiệt hoặc bất hoạt tế bào B, ví dụ, Rituximab (kháng thể kháng-CD20), lymphostat-B (kháng thể kháng-BlyS), các chất đối kháng TNF, ví dụ, các kháng thể kháng TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab), CDP 571, các cấu trúc TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (etanercept) và p55TNFRIgG (LENERCEPT^{TM}).

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được dùng với một hoặc nhiều dược chất với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu được sử dụng trong ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh AIDS, trong đó các ví dụ về các chất này bao gồm, các chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV, các chất ức chế proteaza HIV, các chất điều biến miễn dịch, và các dược chất retrovirut khác. Các ví dụ về các chất ức chế enzym phiên mã ngược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abacavir, adefovir, didanosin, dipivoxil delavirdin, efavirenz, emtricitabin, lamivudin, nevirapin, rilpivirin, stavudin, tenofovir, zalcitabin, và zidovudin. Các ví dụ về các chất ức chế proteaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, và tipranavir. Các ví dụ về các dược chất retrovirut khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, elvitegravir, enfuvirtit, maraviroc và raltegravir.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cùng được dùng với một hoặc nhiều chất với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường typ II, bệnh thoái hóa mỡ gan, bệnh kháng insulin, hội chứng chuyển hóa và các rối loạn liên quan, trong đó các ví dụ về các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, insulin và insulin mà đã được cải biến để cải thiện thời gian tác dụng trong cơ thể; các chất kích thích tiết insulin như axetohexamit, clorpropamit, glyburit, glimepirit, glipizit, glicazit, glycopyramit, gliquidon, rapaglinit, nataglinit, tolazamit và tolbutamit; các chất là các chất đối kháng peptit giống glucagon như exanatit, liraglutit và taspoglutit; các chất ức chế dipeptidyl-peptidaza IV như vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, allogliptin và septagliptin; các chất liên kết với các chất tăng

sinh vi thể peroxy –thụ thể gamma hoạt hóa như rosiglitazon và pioglitazon; các chất làm giảm bệnh kháng insulin như metformin; các chất làm giảm sự hấp thu glucoza trong ruột non như acarboza, miglitol và vogliboza.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cùng được dùng với một hoặc nhiều chất với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh thận cấp tính và các bệnh thận mạn tính, trong đó các ví dụ về các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dopamin, các thuốc lợi tiểu như furosemit, bumetanit, thiazit và chất tương tự, mannitol, canxi gluconat, natri bicacbonat, albuterol, paricalxitol, doxercalxiferol, xinacalxet và bardoxalon metyl.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cùng được dùng với một hoặc nhiều chất với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu cho nam giới để cung cấp phương pháp tránh thai cho nam.

Các ví dụ sau đây có thể được sử dụng cho mục đích minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 1a

(E)-2-(5-bromo-2-metoxy-3-nitropyridin-4-yl)-N,N-dimetyletenamin

5-bromo-2-metoxy-4-metyl-3-nitropyridin (15,0g, 60,7mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (300mL), và lithi metanolat (6,07mL, 6,07mmol, 1M) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C. Bổ sung vào hỗn hợp này 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (64,5mL, 486mmol) trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung cẩn thận vào (300mL, tỏa nhiệt). Chất kết tủa thu được được gộp lại bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước, và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,9g, 45,9mmol, hiệu suất 76%).

Ví dụ 1b

4-bromo-7-metoxy-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin

Ví dụ 1a (13,9g, 45,8mmol) và etyl axetat (150mL) được bổ sung vào Ra-Ni 2800 (được rửa trước bằng etanol), bùn nước (6,9g, 118mmol) trong bình nén bằng

thép không rỉ và được khuấy trong 30 phút ở 30 psi và nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và cô. Cặn được nghiền với diclometan, và chất rắn được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,82g). Dịch mẹ được làm bay hơi và cặn được nghiền lại với diclometan và được lọc để thu được thêm 1,63g hợp chất nêu ở đề mục này. Hiệu suất tổng = 7,45g, hiệu suất 72%.

Ví dụ 1c

4-bromo-7-metoxy-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 1b (7,42g, 32,7mmol) trong dimetylformamit (235mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung vào dung dịch này natri hydrua (1,18g, 1,96g hệ phân tán trong dầu 60%, 49,0mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. *P*-toluensulfonyl clorua (9,35g, 49,0mmol) sau đó được bổ sung từng phần, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dội tắt cẩn thận bằng nước và chất rắn màu be thu được được gộp lại bằng cách lọc chân không trên phễu Buchner, và rửa bằng nước. Chất rắn được gộp lại và sấy khô trong lò sấy chân không ở 50°C để thu được 12,4 g (100%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1d

4-bromo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 1c (12,4g, 32,6mmol) trong dioxan (140mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung vào dung dịch này HCl 4M trong dioxan (140mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được nghiền với ete dietyl, lọc, và tráng bằng ete dietyl bổ sung và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,23g, 30,6mmol, hiệu suất 94%) là chất rắn màu be.

Ví dụ 1e

4-bromo-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Natri hydrua (0,875g, 36,5mmol, 1,46g hệ phân tán 60% trong dầu) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất Ví dụ 1d (11,2g, 30,4mmol) trong dimetylformamit (217mL) trong điều kiện nitơ. Sau 30 phút, iodometan (2,27mL, 36,5mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi bổ sung nước (250mL) chất kết tủa được tạo thành. Chất kết tủa này

được gộp lại bằng cách lọc chân không, tráng bằng nước (50mL) và sấy khô trong lò chân không ở 55°C qua đêm để thu được 11,2g hợp chất nêu ở đề mục này (96%).

Ví dụ 1f

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 1e (152mg, 0,40mmol), axit 2-phenoxyphenylboronic (0,111g, 0,520mmol, 1,3 đương lượng), $Pd(PPh_3)_4$ (0,023g, 5 mol%) và xesi florua (0,182g, 1,2mmol) trong DME (3mL) và metanol (1,5mL) được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng (120°C, 30 phút). Bổ sung vào hỗn hợp này kali cacbonat (0,055g, 0,40mmol) và nước (1mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lại trong lò vi sóng ở 120°C trong thêm 2 giờ. Lớp hữu cơ được tách và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat). Nguyên liệu thu được được nghiền với axeton và được lọc để thu được 0,075g hợp chất nêu ở đề mục này (59%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,50 (s, 3 H), 6,21-6,23 (m, 1 H), 6,88 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,99-7,04 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 5 H), 7,36-7,40 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H), 11,98 (s, 1 H), MS (ESI+) m/z 317 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2

6-metyl-4-(5-nitro-2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 2a

4-(2-flo-5-nitrophenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Phương pháp A:

Hợp chất Ví dụ 1e (0,687g, 1,802mmol), axit 2-flo-5-nitrophenylboronic (0,500g, 2,70mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,104g, 0,090mmol) và natri cacbonat (2,70mL, 5,41mmol) được kết hợp trong DME (7mL) và nước (7mL) trong ống vi sóng 20mL, đậy kín, phun nitơ và gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được phân chia giữa EtAOc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy (Na_2SO_4), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-100% etyl axetat trong hexan) để thu được 0,41g (52%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Phương pháp B:

Hợp chất Ví dụ 1e (6,00g, 15,7mmol), axit 2-flo-5-nitrophenylboronic (5,82g, 31,5mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,909g, 0,787mmol) và natri cacbonat (3,34g, 31,5mmol) được kết hợp trong toluen (60mL), etanol (15mL) và nước (15mL) và hỗn hợp này

được loại khí và để trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C qua đêm, và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20-50% etyl axetat trong hexan) để thu được 6,95g (61%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 2b

6-metyl-4-(5-nitro-2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Phenol (0,094g, 0,997mmol), Ví dụ 2a (0,4g, 0,906mmol) và xesi cacbonat (0,325g, 0,997mmol) được kết hợp trong DMSO (4,53mL) và gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước và độ pH được điều chỉnh đến giá trị pH 7. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-4 % metanol trong diclometan) thu được 0,28g (84%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,57 (s, 3 H) 6,28 - 6,34 (m, 1 H) 6,98 (d, J=9,12 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,54 Hz, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,40 - 7,49 (m, 3 H) 8,22 (dd, J=9,12, 2,78 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 12,07 - 12,11 (m, 1 H), MS (ESI+) m/z 362 $[M+H]^+$

Ví dụ 3

4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hợp chất Ví dụ 2b (0,25g, 0,692mmol), bột sắt (0,193g, 3,46mmol), và amoni clorua (0,056g, 1,038mmol) được kết hợp trong tetrahydrofuran (6mL), etanol (6mL) và nước (2mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 95°C cùng với việc khuấy mạnh trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua nút Celite để loại riêng chất rắn. Nút này được tráng đi tráng lại bằng metanol và tetrahydrofuran. Dịch lọc được cô và cặn được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp etyl axetat được rửa bằng nước muối, sấy (Na_2SO_4), lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 1-4 % metanol trong diclometan) thu được 0,21g (82 %) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,43 (s, 3 H) 5,07 (s, 2 H) 6,22 - 6,25 (m, 1 H) 6,59 (dd, J=8,48, 2,71 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=7,80 Hz, 2 H) 6,74 (d, J=2,71 Hz, 1 H) 6,80 - 6,88 (m, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 3 H) 7,24 (t, J=2,71 Hz, 1 H) 11,91 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 362 $[M+H]^+$.

Ví dụ 4

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit

Phương pháp A:

Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (0,064mL, 0,830mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 3 (0,125g, 0,377mmol) và trietylamin (0,131mL, 0,943mmol) trong diclometan (3,0mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô. Cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa dioxan (5mL) và natri hydroxit 1M (2mL) và gia nhiệt trong 1 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và pha loãng bằng etyl axetat, đưa độ pH =7 bằng HCl 1M và phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy (Na_2SO_4), lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-4% metanol trong diclometan) thu được 0,20g (77%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 6,23 - 6,30 (m, 1 H) 6,85 (d, J=7,46 Hz, 2 H) 6,99 (t, J=7,29 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 5 H) 7,39 (d, J=2,71 Hz, 1 H) 9,72 (s, 1 H) 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 410 $[M+H]^+$.

Phương pháp B:

Sản phẩm của Ví dụ 7d (1,127g, 2mmol), kali hydroxit (1,82g, 52,5mmol) và xetyltrimetylamoni bromua (0,036g, 0,100mmol) được kết hợp trong tetrahydrofuran (15,00mL) và nước (5,00mL) và hỗn hợp này gia nhiệt ở 100°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa các thể tích bằng nhau của EtOAc và nước và độ pH được điều chỉnh đến giá trị pH =7 bằng cách bổ sung từ từ HCl đậm đặc. Lớp hữu cơ được tách, rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, sấy (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế bằng cách nghiền trong diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,76g, 93%).

Ví dụ 5

2,2,2-triflo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]etansulfonamit

Bổ sung từng giọt, 2,2,2-trifloetansulfonyl clorua (0,036g, 0,196mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 3 (0,05g, 0,151mmol) và trietylamin (0,053mL, 0,377mmol) trong diclometan (1,0mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-5% metanol

trong diclometan) thu được 0,050g (68%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,49 (s, 3 H) 4,55 (q, J=9,91 Hz, 2 H) 6,28 (t, J=2,38 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=7,54 Hz, 2 H) 6,95 - 7,07 (m, 2 H) 7,20 - 7,31 (m, 5 H) 7,40 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 12,02 (s, 1 H). MS (APCI+) m/z 478 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]axetamit

Ví dụ 6a

6-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 1e (6,55g, 17,2mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (8,73g, 34,4mmol), kali axetat (3,71g, 37,8mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,393g, 0,430mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-PHOS, 0,819g, 1,72mmol) được kết hợp và phun argon trong 1 giờ kèm theo khuấy. Dioxan (86mL) được sục nitơ trong 1 giờ, được chuyển qua ống thông trong môi trường nitơ đến thành phần rắn, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong môi trường argon ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được phân chia giữa etyl axetat và nước, và lọc qua celit. Lớp etyl axetat được rửa hai lần bằng nước muối, sấy (Na_2SO_4), lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 25-80% etyl axetat trong hexan). Nguyên liệu thu được từ sắc ký được nghiền với lượng hexan tối thiểu (30mL) và chất rắn dạng hạt được gộp lại bằng cách lọc, tráng bằng lượng hexan tối thiểu và sấy đến khối lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,4g, 73%).

Ví dụ 6b

N-(3-bromo-4-phenoxyphenyl)axetamit

Hợp chất ở Ví dụ 7b (0,2g, 0,757mmol), và anhydrit axetic (1mL, 10,60mmol) được kết hợp trong ống dùng trong lò vi sóng 5mL, đậy kín và gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 0-50% etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,22g, 95%).

Ví dụ 6c

N-(3-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl)axetamit

Ví dụ 6a (0,07g, 0,163mmol), Ví dụ 6b (0,075g, 0,245mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (9,44mg, 8,17µmol) và natri cacbonat (2,0M, 0,245mL, 0,490mmol) được kết hợp trong DME (0,817mL) và nước (0,817mL) trong ống vi sóng 5mL, đậy kín, phun nitơ và gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 0-5% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,048g, 56%).

Ví dụ 6d

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]axetamit

Ví dụ 6c (0,048g, 0,091mmol) và kali cacbonat (0,044g, 0,318mmol) được kết hợp trong metanol (2mL) và nước (0,200mL) trong ống vi sóng 2mL, đậy kín, và gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được phân chia giữa etyl axetat và nước, điều chỉnh độ pH đến 6 bằng HCl 1M. Lớp hữu cơ được tách và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-4 % metanol trong diclometan) thu được 0,018g (53%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,05 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 6,25 - 6,30 (m, 1 H) 6,80 (d, J=7,46 Hz, 2 H) 6,96 (t, J=7,29 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 4 H) 7,56 (dd, J=8,65, 2,54 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=2,71 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,97 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 374 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7

N-(3-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}-4-phenoxyphenyl)metansulfonamit

Ví dụ 7a

2-bromo-4-nitro-1-phenoxybenzen

2-bromo-1-flo-4-nitrobenzen (2,5g, 11,4mmol), phenol (1,28g, 13,6mmol), và xesi cacbonat (4,44g, 13,6mmol) được kết hợp trong dimetylsulfoxit (140mL) và gia nhiệt đến 110°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và

nước muối. Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 7b

3-bromo-4-phenoxyanilin

Ví dụ 7a (3,43g, 11,7mmol), bột sắt (3,26g, 58,4mmol), và amoni clorua (1,25g, 23,4mmol) được kết hợp trong etanol (50mL),tetrahydrofuran (50mL), và nước (16,7mL), và gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ dưới hồi lưu, lọc chân không qua đất tảo silic, bánh lọc được rửa bằng metanol ấm (3x35mL), và dịch lọc cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được phân chia giữa dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ và etyl axetat (3 x 125mL). Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc trọng lực sau đó cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 7c

N-(3-bromo-4-phenoxyphenyl)metansulfonamit

Ví dụ 7b (2,86g, 10,8mmol) và trietylamin (6,03mL, 43,3mmol) được lọc trong diclometan (48,1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Metansulfonyl clorua (2,53mL, 32,4mmol) được bổ sung từng giọt vào và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, dioxan (24mL) và natri hydroxit (10% khối lượng/thể tích, 12mL, 0,427mmol) được bổ sung vào, và dung dịch này được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Dung dịch này được trung hòa đến độ pH-7 bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl (200mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3x125mL). Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, sau đó cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 0-25% etyl axetat/hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 7d

N-(3-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}-4-phenoxyphenyl)metansulfonamit

Ví dụ 6a (0,670g, 1,564mmol), Ví dụ 7c (0,562g, 1,643mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,036g, 0,039mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamant (0,023g, 0,078mmol) và kali phosphat tribazơ

(1,03g, 4,85mmol) được kết hợp và phun argon trong 30 phút. Dung dịch tỷ lệ 4:1 dioxan/nước (tổng thể tích 10mL) phun nitơ trong 30 phút và được chuyển bằng xilanh vào trong bình phản ứng trong điều kiện argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy (Na_2SO_4), xử lý với silica gel được tạo nhóm chức với 3-mercaptopropyl (Aldrich, 538086-100G) trong 45 phút, lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 20-100% etyl axetat trong hexan) thu được 0,68 g (74%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,38 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 6,52 (d, J=3,39 Hz, 1 H) 6,82 (d, J=7,80 Hz, 2 H) 6,96 - 7,04 (m, 2 H) 7,19 - 7,28 (m, 4 H) 7,41 (d, J=8,14 Hz, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 3 H) 9,73 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 564 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8

N-metyl-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 7d (0,113g, 0,2mmol) và kali cacbonat (0,111g, 0,800mmol) trong metanol (0,9mL) và nước (0,1mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước điều chỉnh độ pH đến 7. Lớp hữu cơ được tách, sấy (Na_2SO_4), lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, 10-100 % CH_3CN/nước (TFA 0,1%)) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,012g, 14%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,99 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,51 (s, 3 H) 6,27 - 6,32 (m, 1 H) 6,93 (d, J=7,80 Hz, 2 H) 6,99 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 4 H) 7,40 (dd, J=8,65, 2,88 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=2,71 Hz, 1 H) 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 424 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9

Etyl 3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzoat

Ví dụ 9a

Etyl 4-flo-3-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoat

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 1e (1,33g, 3,5mmol), axit 5-(etoxycacbonyl)-2-flophenylboronic (1,04g, 4,9mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,20g, 5 mol%), và natri cacbonat (0,742g, 7,0mmol) trong toluen (12mL), etanol (3mL) và nước (3mL) được loại khí và

được khuấy dưới áp suất nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20-50% etyl axetat trong hexan) thu được 1,43g (87%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 9b

Etyl 3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzoat

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 9a (1,43g, 3,05mmol), phenol (,0344g, 3,66mmol) và xesi cacbonat (0,995, 3,05mmol), trong DMSO (15mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 12 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 30-80% etyl axetat/hexan) thu được 0,85g (72%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (t, J=7,02 Hz, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,32 (q, J=7,22 Hz, 2H), 6,23 (t, J=2,29 Hz,1H), 6,97 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,17 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,28 (t, J=2,75 Hz,1H), 7,36-7,51 (m, 3H), 7,94 (dd, J=8,7, 2,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J=2,14 Hz, 1H), 12,02 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 389,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 10

Axit 3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzoic

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 9b (0,23g, 0,59mmol) và natri hydroxit (0,89mL dung dịch trong nước 2,0M) trong dioxan (10mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào trong nước (100mL). Sau khi bổ sung HCl đặc (5mL), hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 40mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được 0,21g (98%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (s, 3H), 6,24-6,25 (m,1H), 6,94 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,05 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,16 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,27 (t, J=2,9 Hz,1H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,92 (dd, J=8,7, 2,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J=2,14 Hz, 1H), 12,03 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 361,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 11

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyridin-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 11a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(pyridin-3-yloxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 11a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế pyridin-3-ol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 11b

4-(5-amino-2-(pyridin-3-yloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 11b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế Ví dụ 11a cho Ví dụ 2b, thu được thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 11c

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyridin-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 11c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay Ví dụ 11b cho Ví dụ 3, và tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitriltrong TFA 0,1%/nước) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,49 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 6,25 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 5H), 7,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 2H), 9,80 (s, 1H), 12,02 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 411,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 12

6-metyl-4-[2-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 12 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1f, bằng cách thay thế axit 2-(morpholinometyl)phenylboronic cho axit 2-phenoxyphenylboronic, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1% trong nước), để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,85 (br, 2H), 3,09 (br, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,74 (br, 2H), 4,26 (br, 2H), 5,89-5,90 (m, 1H), 7,20 (s,1H), 7,29 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 1H),9,73 (br, 1H), 12,12 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 324,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 13

N-etyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit

Ví dụ 13a

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzoyl clorua

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 10 (0,24g, 0,67mmol) trong diclometan (10mL) được xử lý với oxalyl clorua (0,17g, 1,33mmol) và dimetylformamit (5mg, 10mol %). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,25g, định lượng).

Ví dụ 13b

N-etyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 13a (0,040g, 0,11mmol) trong tetrahydrofuran (1mL) được xử lý với etylamin (0,21mL dung dịch 2M trong tetrahydrofuran, 0,42mmol) trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-90% axetonitril trong TFA 0,1% trong nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,025g, 61%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (t, J=7,32 Hz, 3H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,95-6,99 (m,3H), 7,11 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,27 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,84 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,46 (t, J=5,49 Hz, 1H), 11,99 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 388,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 14

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxy-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamit

Ví dụ 14 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách lần lượt thay thế (tetrahydrofuran-2-yl)metanamin cho etylamin, và diclometan cho tetrahydrofuran, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56-1,57 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 3H), 3,26-3,32 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 1H), 6,21-6,22 (m, 1H), 6,93-

6,98 (m,3H), 7,10 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,25 (t, J=2,9 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,84 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2,14 Hz, 1H), 8,52 (t, J=5,8 Hz, 1H), 12,00 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 444,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 15

N-xyclopentyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit

Ví dụ 15 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách lần lượt thay thế xyclopentylamin cho etylamin, và diclometan cho tetrahydrofuran, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49-1,66 (m, 4H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,20-4,26 (m, 1H), 6,20-6,22 (m, 1H), 6,95-6,98 (m,3H), 7,01 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,26 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,85 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1H), 7,99 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,52 (t, J=5,8 Hz, 1H), 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 428,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 16

N-(2,2-difloetyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit

Ví dụ 16 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách lần lượt thay thế 2,2-difloetanamin cho etylamin, và diclometan cho tetrahydrofuran, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 3H), 5,97 (t, J=3,97 Hz, 0,25H), 6,11 (t, J=4,12 Hz, 0,5H), 6,23-6,26 (m, 1,25H), 6,98 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,13 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,27 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 3H), 7,88 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,14 Hz, 1H), 8,85 (t, J=5,8 Hz, 1H), 12,03 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 424,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 17

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxy-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamit

Ví dụ 17 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách lần lượt thay thế thiazol-2-amin cho etylamin, và diclometan cho tetrahydrofuran, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,58 (s, 3H), 6,30-6,31 (m, 1H), 6,23-6,26 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,07

(d, J=7,63 Hz, 2H), 7,17 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,56 (d, J=3,36 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=8,55, 2,44 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,04 (s, 1H), 12,61 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 443,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 18

N-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit

Ví dụ 18 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách lần lượt thay thế 1,1-dioxidotetrahydrothien-3-ylamin cho etylamin, và diclometan cho tetrahydrofuran, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,20-2,23 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 1H), 3,04-3,09 (m, 1H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,66-4,76 (m, 1H), 6,30-6,31 (m, 1H), 6,21-6,22 (m, 1H), 6,99 (dd, J=8,09, 2,59 Hz, 2H), 7,12 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,27 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,87 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1H), 8,02 (d, J=2,14 Hz, 1H), 8,72 (d, J=7,02 Hz, 1H), 12,03 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 19

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit

Ví dụ 19 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế dung dịch amoni hydroxit cho etylamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,54 (s, 3H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,94 (d, J=8,54 Hz, 1H), 6,98-7,00 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,26 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,86 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,01 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 360,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 20

4-[5-(hydroxymetyl)-2-phenoxyphenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 20a

etyl 3-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzoat

Ví dụ 20a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1c, bằng cách thay thế Ví dụ 9b cho Ví dụ 1b để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 20b

4-[5-(hydroxymetyl)-2-phenoxyphenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 20a (0,32g, 0,59mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được làm nguội đến 0°C. Bổ sung vào dung dịch nhôm lithi hydrit 1,0N (0,59mL, 0,59mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dội tắt bằng HCl 2,0N (5mL), và sau đó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 50-100% etyl axetat trong hexan thu được 0,08g (39%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,49 (s, 3H), 4,54 (d, J=5,49 Hz, 2H), 5,21 (t, J=5,8 Hz, 1H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,94 (d, J=7,93 Hz, 2H), 6,97-7,01 (m, 2 H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,32 (dd, J=8,39, 2,29 Hz, 1H), 7,16 (d, J=1,83 Hz, 1H), 11,97 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 347,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 21

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]etansulfonamit

Ví dụ 21 được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,13 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 6,26 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 5H), 7,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 12,02 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 424,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 22

N,N-dimetyl-N'-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]sulfuric diamit

Ví dụ 22 được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế dimetylsulfamoyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,74 (s, 6H), 3,48 (s, 3H), 6,28 - 6,23 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 2H), 7,06 - 6,93 (m, 2H), 7,31 - 7,17 (m,

5H), 7,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,04 - 12,00 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 439,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 23

N-[5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-phenoxypyridin-3-yl]metansulfonamit

Ví dụ 23a

3-bromo-5-nitro-2-phenoxypyridin

Phenol (0,416g, 4,42mmol), 3-bromo-2-clo-5-nitropyridin (Combi-Blocks, CAS [5470-17-7], 1g, 4,21mmol) và xesi cacbonat (1,372g, 4,21mmol) được kết hợp trong DMSO (8mL) và gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký (silica gel, 0-30 % etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,13g, 91%).

Ví dụ 23b

6-metyl-4-(5-nitro-2-phenoxypyridin-3-yl)-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 23b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7d, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 23a cho sản phẩm ở Ví dụ 7c và khuấy ở 60°C trong 24 giờ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 23c

4-(5-amino-2-phenoxypyridin-3-yl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 23c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 23b cho sản phẩm ở Ví dụ 2, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 23d

N-[5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-phenoxypyridin-3-yl]metansulfonamit

Ví dụ 23d được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 23c cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,035g, 36%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,05 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 6,28 - 6,36 (m, 1 H) 7,10 (d, J=7,54 Hz, 2 H) 7,16 (t, J=7,54 Hz, 1

H) 7,28 - 7,41 (m, 3 H) 7,48 (s, 1 H) 7,78 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 9,79 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 411,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 24

N-[3-flo-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit

Ví dụ 24a

4-(2,3-diflo-5-nitrophenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 24a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7d, bằng cách thay thế 1-bromo-2,3-diflo-5-nitrobenzen (Sản phẩm của Oakwood) cho sản phẩm ở Ví dụ 7c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 24b

4-(3-flo-5-nitro-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Phenol (0,043g, 0,457mmol), Ví dụ 24a (0,2g, 0,435mmol) và xesi cacbonat (0,142g, 0,435mmol) được kết hợp trong DMSO (2,177mL) và gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy (Na_2SO_4), lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 24c

4-(5-amino-3-flo-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 24c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 24b cho sản phẩm ở Ví dụ 2, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 24d

N-[3-flo-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit

Ví dụ 24d được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 24c cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13g, 67%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,05 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 6,28 - 6,36 (m, 1 H) 7,10 (d, J=7,54 Hz, 2 H) 7,16 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 3 H) 7,48 (s, 1 H) 7,78 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 9,79 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H).

Ví dụ 25

N-[4-(2-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 25a

2-(2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-nitrophenoxy)benzonitril

Ví dụ 25a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2-hydroxybenzonitril cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 25b

2-(4-amino-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy)benzonitril

Ví dụ 25b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 25a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 25c

N-[4-(2-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 25c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 25b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,07 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,26 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,03 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 435,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 26

N-[4-(4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 26a

4-(2-(4-flophenoxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 26a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 4-flophenol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 26b

4-(5-amino-2-(4-flophenoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 26b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 26a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 26c

N-[4-(4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 26c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 26b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,29 - 6,23 (m, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 7,14 - 6,96 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 12,02 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 428,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 27

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 27a

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 27a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2,4-diflophenol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 27b

4-(5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 27b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 27a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 27c

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 27b (50mg, 0,136mmol) và trietylamin (0,057mL, 0,408mmol) được kết hợp trong CH_2Cl_2 (9mL). Metansulfonyl clorua (0,042mL, 0,544mmol) được bổ sung

từng giọt vào và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm, dioxan (5mL) và natri hydroxit (10% khối lượng/thể tích, 3mL, 0,136mmol) được bổ sung vào và dung dịch này gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó trung hòa bằng NH4Cl bão hòa (100mL) đến độ pH= 8. Lớp hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3x25mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô. Tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, 10-100% axetonitril/nước, TFA 0,1%) thu được 27,5mg (45,4 %) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,01 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 6,29-6,23 (m, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 7,09 (td, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,14 (m, 5H), 9,70 (s, 1H), 12,04 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 28

N-[3-clo-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit

Ví dụ 28a

4-(3-clo-2-flo-5-nitrophenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 28a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế 1,3-diclo-2-flo-5-nitrobenzen (0,176g, 0,841mmol) cho sản phẩm ở Ví dụ 6b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 28b

N-[3-clo-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit

Ví dụ 28b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế các Ví dụ 24b-24d, bằng cách thay thế Ví dụ 28a cho sản phẩm ở Ví dụ 24a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,12 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 6,25 - 6,29 (m, 1 H) 6,63 (d, J=7,93 Hz, 2 H) 6,87 (t, J=7,34 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,39 (s, 2 H) 10,05 (s, 1 H) 12,04 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 444 $(M+H)^+$.

Ví dụ 29

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 29a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Tetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,046g, 0,453mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được xử lý với natri hydrua (0,022g, 0,906mmol, 0,036g hệ phân tán trong dầu 60%) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này, Ví dụ 2a (0,1 g. 0,227mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết hai lần với một lượng etyl axetat nữa. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat thu được 0,055g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 29b

4-(5-amino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 29b (0,055g) và 10% paladi trên cacbon (0,050g) trong etyl axetat (10mL) được xử lý với bóng hydro qua đêm. Chất rắn được loại bằng cách lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,042g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 29c

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 29c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 29b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45-1,51 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2), 3,56 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,45-4,49 (m, 1H), 6,20 (t, J=2,29 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,28-7,29 (m, 3H), 9,45 (s, 1H), 12,01 (s, 1H). (ESI+) m/z 418,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 30

6-metyl-4-[2-phenoxy-5-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 20b (0,04g, 0,115mmol), 1H-pyrazol (0,016g, 0,231mmol), và triphenylphosphin (0,061g, 0,231mmol) trong tetrahydrofuran (1mL) được khuấy trong 2 phút. Bổ sung vào dung dịch này di-*t*-butyl azodicarboxylat (DTBAD, 0,053g, 0,231mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-80% axetonitril/nước với TFA 0,1%) thu được 0,006g hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,49 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 5,21 (t, J=5,8 Hz, 1H), 6,17-6,18 (m, 1H), 6,28 (t, J=1,98 Hz, 1H), 6,86 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,02 (t, J=7,32 Hz, 4H), 7,22-7,29 (m, 5H), 7,39 (d, J=2,14 Hz, 1H), 7,47 (d, J=1,83 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,86 (d, J= 2,44 Hz, 1H), 11,97 (s, 1 H). (ESI+) m/z 397,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 31

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 31a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 31a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế tetrahydrofuran-3-ol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 31b

4-(5-amino-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 31b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 31a cho sản phẩm ở Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 31c

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 31 được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 31b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,84-1,90 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2), 3,56 (s, 3H), 3,62-3,69 (M, 2H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,96-4,98 (m, 1H), 6,17-6,18 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 9,45 (s, 1H), 12,00 (s, 1H). (ESI+) m/z 404,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 32

N-{3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[2-(triflometyl)phenoxy]phenyl}metansulfonamit

Ví dụ 32a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(2-(triflometyl)phenoxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 32a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2-(triflometyl)phenol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 32b

4-(5-amino-2-(2-(triflometyl)phenoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 32b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 32a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 32c

N-{3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[2-(triflometyl)phenoxy]phenyl}metansulfonamit

Ví dụ 32c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 32b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,05 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 6,32 - 6,26 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H), 12,09 - 11,99 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 478,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 33

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 33a

4-(2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-nitrophenoxy)benzonitril

Ví dụ 33a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 4-hydroxybenzonitril cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 33b

4-(4-amino-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy)benzonitril

Ví dụ 33b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 33a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 33c

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 33c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 33b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,07 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 6,27 - 6,21 (m, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 9,87 (s, 1H), 12,03 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 435,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 34

N-[4-(2-clo-4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 34a

4-(2-(2-clo-4-flophenoxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 34a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2-clo-4-flophenol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 34b

4-(5-amino-2-(2-clo-4-flophenoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 34b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 34a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 34c

N-[4-(2-clo-4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 34c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 34b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 6,29 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,05 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 462,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 35

Axit [4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl] axetic

Ví dụ 35a

Etyl 2-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)axetat

Vào dung dịch chứa etyl 2-(4-hydroxyphenyl)axetat (Alfa, 2,70g, 15mmol) trong axit axetic (20mL) được bổ sung từng giọt trong 15 phút dung dịch brom (0,773mL, 15,00mmol) trong axit axetic (15mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút và bốc hơi. Tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 10-20% etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,66g, 94%).

Ví dụ 35b

Etyl 2-(4-(benzyloxy)-3-bromophenyl)axetat

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 35a (2,011mL, 16,90mmol), và kali cacbonat (5,84g, 42,3mmol) trong etanol (100mL) được hồi lưu trong 2 giờ, làm nguội, cô và cặn được phân chia bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối,

sấy (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký (silica gel, 0-20% etyl axetat trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,84g, 98%).

Ví dụ 35c

Etyl 2-(4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)axetat

Ví dụ 35c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7d, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 35b cho sản phẩm ở Ví dụ 7c để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 35d

Axit [4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetic

Ví dụ 35c (0,4g, 0,701mmol), kali hydroxit (0,787g, 14,02mmol) và xetyltrimetylamoni bromua (0,013g, 0,035mmol) được kết hợp trong dioxan (10mL) và nước (5mL) và gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ, làm nguội và được phân chia giữa các thể tích bằng nhau của etyl axetat và nước (mỗi chất 20mL). Độ pH được điều chỉnh đến giá trị pH =2 bằng cách bổ sung từ từ HCl đặc. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sấy (Na_2SO_4), lọc và cô. Nghiền cặn trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27g, 98%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,52 (s, 3 H) 3,55 (s, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 6,14 - 6,21 (m, 1 H) 7,10 - 7,33 (m, 10 H) 11,97 (s, 1 H) 12,25 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 389,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 36

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 36a

2-bromo-1-(2,4-diflophenoxy)-4-nitrobenzen

Hỗn hợp chứa 2-bromo-1-flo-4-nitrobenzen (15g, 68mmol), 2,4-diflophenol (7,82mL, 82mmol), và xesi cacbonat (26,7g, 82mmol) trong dimetylsulfoxit (75mL) được gia nhiệt đến 110°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và nước (1000mL) và dung dịch natri clorua bão hòa (1000mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3x200mL). Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (magie sulfat khan), lọc, và cô

trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,5g, định lượng).

Ví dụ 36b

3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)anilin

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 36a (22,5g, 68,2mmol), bột sắt (19,04g, 341mmol), và amoni clorua (7,30g, 136mmol) trong tetrahydrofuran (117mL), etanol (117mL), và nước (39,0mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ dưới hồi lưu, lọc qua celite, và bánh lọc được rửa bằng metanol ấm (3 x 50mL). Dung dịch thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và sau đó được trung hòa đến độ pH= 8 bằng natri hydrocacbonat bão hòa (150mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat/hexan građient 0-15%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,8g, hiệu suất 82%).

Ví dụ 36c

4-(5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 6a (5,0g, 11,67mmol), Ví dụ 36b (3,85g, 12,84mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,399g, 1,366mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,321g, 0,350mmol), và kali phosphat (6,19g, 29,2mmol) trong dioxan (50mL) và nước (12,5mL) được loại khí và được nạp trở lại bằng nitơ nhiều lần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat thêm ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 60 % etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,40g, hiệu suất 72,3%)

Ví dụ 36d

N-(4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N-(etylsulfonyl)etansulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 36c (4,35g, 8,34mmol) trong diclometan (50mL) được làm nguội đến 0°C. Bổ sung vào dung dịch này etansulfonyl clorua (2,37mL, 25,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi, và cặn được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 80% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,34g, hiệu suất 91%).

Ví dụ 36e

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 36d (5,3g, 7,5mmol), kali hydroxit (8,43g, 150mmol), và N,N,N-trimetylhexadecan-1-aminium bromua (0,137g, 0,375mmol) trong tetrahydrofuran (60mL) và nước (30mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Tetrahydrofuran được loại trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được trung hòa đến độ pH =7 bằng HCl 10%. Lớp nước sau đó được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat). Các phần mong muốn được kết hợp và cô. Cặn được nghiền với 20mL axetonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,82g, hiệu suất 82%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,11 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 6,27 - 6,22 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 - 6,93 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 9,77 (s, 1H), 12,04 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 460,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 37

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetamit

Ví dụ 27b (50mg, 0,136mmol) và trietylamin (56,9µL, 0,408mmol) được kết hợp trong CH_2Cl_2 (10mL). Axetyl clorua (11,6 µL, 0,163mmol) được bổ sung từng giọt vào và dung dịch này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. nước (25mL) và dung dịch bão hòa natri bicacbonat (25mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp

này được chiết bằng CH_2Cl_2 (3x25mL). Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô. Tinh chế cặn bằng HPLC pha đảo (C18, 10-100% axetonitril/nước, TFA 0,1%) thu được 15mg (28%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,04 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 6,29 6,23 (m, 1H), 7,08-6,85 (m, 3H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,07-11,96 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 410,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 38

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-3,3,3-triflopropanamit

Ví dụ 38 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 37, bằng cách thay thế 3,3,3-triflopropanoyl clorua cho axetyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,54-3,46 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 6,27 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14-6,87 (m, 3H), 7,28 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (ddd, J = 11,3, 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 12,03 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 39

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2,2-dimetylpropanamit

Ví dụ 39 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 37, bằng cách thay thế pivaloyl clorua cho axetyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (s, 9H), 3,53 (s, 3H), 6,31-6,25 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08-6,92 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 12,00 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 452,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 40

Etyl 4-(xyclopentylamino)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoat

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 9a (0,094g, 0,2mmol), xyclopentanamine (0,034g, 0,4mmol), và trietylamin (0,081g, 0,8mmol) trong DMSO (2mL) được gia nhiệt ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-80% axetonitril trong TFA 0,1%/nước thu được 0,019g sản phẩm nêu ở đề mục

này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (t, J=7,02 Hz, 3H), 1,32-1,36 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 3H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 1H), 4,22 (q, J=7,02 Hz, 2H), 5,94 (t, J=2,29 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,28 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,63 (d, J=1,83 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=8,54, 2,14, 1H), 12,01 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 380,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 41

4-{5-[(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)metyl]-2-phenoxyphenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 41a

4-(5-(hydroxymetyl)-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Hợp chất ở Ví dụ 41a được tách dưới dạng sản phẩm phụ từ quá trình điều chế hợp chất ở Ví dụ 20b.

Ví dụ 41b

3-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzyl metansulfonat

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 41a (0,15g, 0,3mmol), metansulfonyl clorua (0,069g, 0,6mmol), và trietylamin (0,121g, 1,2mmol) trong diclometan (5mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại, và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 20-40% etyl axetat trong hexan thu được 0,105g sản phẩm nêu ở đề mục này.

Ví dụ 41c

4-{5-[(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)metyl]-2-phenoxyphenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

1,2-thiazolidin 1,1-dioxit (0,031g, 0,259mmol) trong dimetylformamit (1mL) được xử lý với natri hydrua 60% (0,012g, 0,518mmol, 0,021g hệ phân tán 60% trong dầu). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút. Bổ sung vào dung dịch này hợp chất ở Ví dụ 41b (0,05g, 0,086mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. NaOH 2N (1mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl

axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-80% axetonitril trong TFA 0,1% nước) thu được 0,025g (64%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,21-2,25 (m, 2H), 3,15 (t, J=6,97 Hz, 2H), 3,23-3,27 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,25-6,26 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,34 (dd, J=8,39, 2,29, 1H), 7,48 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,00 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 450,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 42

Axit 4-{[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzyl]amino}-4-oxobutanoic

Ví dụ 42 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 41c, bằng cách thay thế pyrolidin-2,5-dion cho 1,2-thiazolidin 1,1-dioxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,37-2,40 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 4,31 (d, J=5,8 Hz, 2H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,84 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,96 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,00 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 5H), 7,40 (d,J= 2,14, 1H), 8,40 (t, J=5,95 Hz, 1H), 11,98 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 43

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 43a

3-clo-N-(3-clopropylsulfonyl)-N-(4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)propan-1-sulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 27b (0,1g, 0,272mmol), 3-clopropan-1-sulfonyl clorua (0,145g, 0,817mmol), và trietylamin (0,165g, 1,633mmol) trong diclometan (3mL) được khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại, và cặn được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 43b

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Natri (0,064g, 2,78mmol) được hòa tan trong etanol (15mL). Bổ sung vào dung dịch này hợp chất Ví dụ 43a (0,18g, 0,278mmol) trong etanol (5mL). Hỗn hợp phản

ứng được gia nhiệt ở 75°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát, dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-80% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) thu được 0,055g hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,37-2,44 (m, 2H), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,76 (t, J=6,56 Hz, 2H), 6,27-6,28 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,00-7,12 (m, 2H), 7,20 (dd, J=8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,28 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 12,05 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 472,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 44

4-[2-(benzyloxy)-5-(2-hydroxyetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 35d (0,039g, 0,1mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được xử lý từng giọt với phức boran-tetrahydrofuran (1M, 0,200mL, 0,200mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 1 giờ, pha loãng bằng 5mL metanol, gia nhiệt ở 50°C trong 30 phút và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 0,5-4% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03g, 79%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,70 (t, J=6,94 Hz, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,57 - 3,64 (m, 2 H) 4,59 - 4,63 (m, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 6,14 - 6,18 (m, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 8 H) 11,95 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 375,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 45

Metyl [4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetat

Ví dụ 45a

2-(4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)axetyl clorua

Ví dụ 35d (0,18g, 0,463mmol) trong tetrahydrofuran (4,63mL) được xử lý với một giọt dimetylformamit sau đó bổ sung từng giọt oxalyl clorua (0,122mL, 1,390mmol), được khuấy trong 20 phút và cô.

Ví dụ 45b

Metyl [4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetat

Ví dụ 45a (0,058g, 0,143mmol) trong tetrahydrofuran (4mL) được xử lý với metanol (5mL, 124mmol), được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 0,5-3% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,048g, 79%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,52 (s, 3 H) 3,62 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 6,15 - 6,20 (m, 1 H) 7,10 - 7,37 (m, 10 H) 11,97 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 403,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 46

2-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-etylaxetamit

Ví dụ 46 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 45b, bằng cách thay thế etylamin cho metanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,039g, 64%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J=7,29 Hz, 3 H) 2,99 - 3,11 (m, 2 H) 3,35 (s, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 5,07 (s, 2 H) 6,14 - 6,21 (m, 1 H) 7,08 - 7,35 (m, 10 H) 7,98 (t, J=5,43 Hz, 1 H) 11,96 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 416,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 47

2-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N,N-dimetylaxetamit

Ví dụ 47 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 45b, bằng cách thay thế dimetylamin cho metanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,058g, 98%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 6,12 - 6,24 (m, 1 H) 7,06 - 7,36 (m, 10 H) 11,96 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 416,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 48

N-[4-(3,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 48a

4-(2-(3,4-diflophenoxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 48a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 3,4-diflophenol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 48b

4-(5-amino-2-(3,4-diflophenoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 48b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 48a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 48c

N-[4-(3,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 48c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 48b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,28-6,23 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 6,97 (ddd, J = 11,9, 6,7, 3,0 Hz, 1H), 6,97 (ddd, J = 11,9, 6,7, 3,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41-7,19 (m, 5H), 9,78 (s, 1H), 12,03 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 49

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 49a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 49a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2,4,6-triflophenol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 49b

4-(5-amino-2-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 49b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 49a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 49c

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 49c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 49b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. 1H^{1}H NMR NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,99 (s, 3H),

3,57 (s, 3H), 6,23 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 2H), 9,66 (s, 1H), 12,07 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 464,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 50

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 50a

Etyl 4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoat

Ví dụ 50a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 9b, bằng cách thay thế 2,4-diflophenol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 50b

Axit 4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoic

Ví dụ 50b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 10, bằng cách thay thế Ví dụ 50a cho Ví dụ 9b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 50c

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 50c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13a, bằng cách thay thế Ví dụ 50b cho Ví dụ 10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 50d

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 50d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 50c cho Ví dụ 13a, và dung dịch amoni hydroxit cho etylamin, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,57 (s, 3H), 6,24-6,25 (m, 1H), 6,83 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 4H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,85 (dd, J=8,54, 2,44, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,04 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 396,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 51

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)benzamit

Ví dụ 51 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 50c cho Ví dụ 13a, và tetrahydrofuran-3-amin cho etylamin, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,87-1,94 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H), 6,22-6,23 (m, 1H), 6,85 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,85 (dd, J=8,85, 2,14, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,14 Hz, 1H), 8,50 (d, J=6,41 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 466,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 52

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)cacbonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 52 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế 1,1-dioxo-1-thiomorpholin cho etylamin và Ví dụ 50c cho Ví dụ 13a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,25-3,28 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 4,45-4,61 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 2H), 6,26-6,27 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,63 (d, J= 2,14, 1H), 12,04 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 514,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 53

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl)benzamit

Ví dụ 53 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 50c cho Ví dụ 13a, và 3-amino-1-metylpyrolidin-2-on cho etylamin, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,87-1,97 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,45-4,61 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H), 6,23-6,24 (m, 1H), 6,87 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,85 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,99 (d, J=2,14 Hz, 1H), 8,73 (d, J=8,85 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 493,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 54

tert-butyl {1-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl}carbamat

Ví dụ 54 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 50c cho Ví dụ 13a, và tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat cho etylamin, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33-1,40 (m, 9H), 1,74-1,83 (m, 1H), 2,01-2,0,3 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,93-4,07 (m, 1H), 6,24 (d, J=2,29 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,0-7,13 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,60 (d, J=16,2 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 565,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 55

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 55 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 50c cho Ví dụ 13a, và pyrolidin cho etylamin, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,82-1,86 (m, 4H), 3,45-3,48 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 6,24-6,26 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,52 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1H), 7,61 (d, J=2,14 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 450,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 56

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(morpholin-4-ylcacbonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 56 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 50c cho Ví dụ 13a, và morpholin cho etylamin, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,56 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 8H), 6,24-6,25 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,40 dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,50 (dd, J=2,14 Hz, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 466,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 57

N-[4-(xyclohexyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 57a

4-(2-(xyclohexyloxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 57a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế xyclohexanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 57b

4-(5-amino-2-(xyclohexyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 57b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 57a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 57c

N-[4-(xyclohexyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 57c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 57b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47-1,10 (m, 6H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,31-4,22 (m, 1H), 6,21 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 9,39 (s, 1H), 11,98 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 416,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 58

N-[4-(xyclopentyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 58a

4-(2-(xyclopentyloxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 58a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế xyclopentanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 58b

4-(5-amino-2-(xyclopentyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 58b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 58a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 58c

N-[4-(xyclopentyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 58c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 58b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,43 (m, 6H), 1,88-1,70 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,78-4,70 (m, 1H), 6,16 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 9,39 (s, 1H), 11,97 (bs, 1H).MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 59

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}metansulfonamit

Ví dụ 59a

4-(2-(4,4-difloxyclohexyloxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 59a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế 4,4-difloxyclohexanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 59b

4-(5-amino-2-(4,4-difloxyclohexyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 59b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 59a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 59c

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}metansulfonamit

Ví dụ 59c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 59b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,95-1,61 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,55-4,46 (m, 1H), 6,22-6,17 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 9,47 (s, 1H), 12,01 (bs, 1H).MS (ESI+) m/z 452,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 60

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 60a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 60a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế tetrahydro-2H-pyran-3-ol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 60b

4-(5-amino-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 60b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 60a cho sản phẩm ở Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 60c

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 60c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 60b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39-1,45 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,41-3,57 (m, 7H), 3,65-3,69 (m, 1H), 6,24-6,26 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 418,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 61

6-metyl-4-[2-(morpholin-4-ylcacbonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 61 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1f, bằng cách thay thế morpholino(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanon cho axit 2-phenoxyphenylboronic, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1% trong nước), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,80-2,83 (m, 2H), 2,91-2,99 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,54-3,57 (m, 5H), 6,17-6,18 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,32 (t, J=2,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,32 Hz, 1H), 7,42-7,53 (m, 3H), 1H), 12,15 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 338,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 62

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 62 được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế Ví dụ 33b cho Ví dụ 3 và thay thế etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua lần lượt để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,09 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,22 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,44-7,27 (m, 5H), 9,72 (s, 1H), 12,06 (bs, 1H).MS (ESI+) m/z 478,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 63

N-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 63a

4-(2-(benzyloxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 63a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế phenylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 63b

4-(5-amino-2-(benzyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 63b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 63a cho sản phẩm ở Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 63c

N-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 63c được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 63b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,94 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,24-6,18 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 8H), 9,45 (s, 1H), 12,00 (bs, 1H).MS (ESI+) m/z 424,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 64

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-floetansulfonamit

Ví dụ 64 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 27c, bằng cách thay thế 2-floetansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, và bỏ qua bước thủy phân natri hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,52 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 6,25-6,19 (m, 1H), 7,08-6,62 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 3H), 11,99-11,92 (m, 1H).MS (ESI+) m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 65

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N'-metylsulfuric diamit

Ví dụ 65 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 27c, bằng cách thay thế metylsulfamoyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,50 (m, 3H dung môi đục), 3,52 (s, 3H), 6,28-6,22 (m, 1H), 7,08-6,86 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,39-7,21 (m, 5H), 9,65 (s, 1H), 12,02 (bs, 1H), MS (ESI+) m/z 461,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 66

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 66 được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 31b cho sản phẩm ở Ví dụ 3, và etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,93-1,80 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H), 3,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,82 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 6,16 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 9,53 (s, 1H), 12,01 (bs, 1H), MS (ESI+) m/z 418,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 67

Metyl 6-metyl-7-oxo-4-(2-phenoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 67a

Etyl 4-bromo-6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Diisopropylamin (0,111g, 1,102mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được xử lý với BuLi (2,5 M, 0,44mL, 1,102mmol) ở -78°C. Dung dịch này được khuấy trong 20 phút ở -78°C, và làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và làm lạnh trở lại lại đến -78°C. Bổ sung vào dung dịch này N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametyletan-1,2-diamin (0,128g, 1,102mmol). Sau đó Ví dụ 1e (0,30g, 0,787mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng qua ống thông trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, ngắn gọn làm ấm đến 0°C, và làm lạnh lại đến -78°C. Bổ sung vào huyền phù này etyl cacbonocloridat (0,205g, 1,889mmol) qua xi lanh. Hỗn hợp phản ứng được để từ từ cho ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này sau đó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 30-50% etyl axetat trong hexan thu được 0,074g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 67b

Metyl 6-metyl-7-oxo-4-(2-phenoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 67b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1f, bằng cách thay thế Ví dụ 67a cho Ví dụ 1e, và bỏ qua việc sử dụng kali cacbonat, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1% trong nước), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,50 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,80-6,82 (m, 3H), 7,00 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,02 Hz, 1H), 7,23-7,32 (m, 4H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,52 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H), 12,85 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 375 $(M+H)^+$.

Ví dụ 68

Metyl 1,6-dimetyl-7-oxo-4-(2-phenoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được là sản phẩm phụ từ quá trình điều chế Ví dụ 67b. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,48 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 6,81-6,84 (m, 3H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,48 (dd, J=7,48, 1,68 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 389 $(M+H)^+$.

Ví dụ 69

Etyl 4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 69a

Etyl 1-benzyl-4-bromo-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 69a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2a (Phương pháp B), bằng cách thay thế Ví dụ 67a cho Ví dụ 1e, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 69b

Etyl 6-metyl-4-(5-nitro-2-phenoxyphenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 69b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế Ví dụ 69a cho Ví dụ 2a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 69c

Etyl 4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 69c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế Ví dụ 69b cho Ví dụ 29a, và tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,27 (q, J=7,12 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,93-7,03 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 12,86 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 404,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 70

Axit 6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 70a

(Z)-etyl 3-(5-bromo-2-metoxy-3-nitropyridin-4-yl)-2-hydroxyacrylate

Vào dung dịch chứa etanol (15mL) và ete (150mL) được bổ sung vào 5-bromo-2-metoxy-4-metyl-3-nitropyridin (14,82g, 60mmol), dietyl oxalate (13,15g, 90mmol), và kali etoxit (6,06g, 72mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 45°C trong 24 giờ. Trong khi phản ứng, bình được lắc bằng tay nhiều lần. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 10-20% etyl axetat trong hexan 9,5g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 46%).

Ví dụ 70b

Etyl 4-bromo-7-metoxy-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 70a (9,5g, 27,4mmol) và sắt (7,64g, 137mmol) trong etanol (60mL) và axit axetic (60mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch này chuyển từ màu đỏ sang xám. Chất rắn được lọc bỏ, và sau đó được rửa thêm bằng etyl axetat. Dung môi được loại trong điều kiện áp suất đến 20% thể tích ban đầu, và nó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat nhiều lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 20-40% etyl axetat trong hexan thu được 6,05g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 70c

Etyl 1-benzyl-4-bromo-7-metoxy-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 70b (0,88g, 2,94mmol) trong dimetylformamit (15mL) được xử lý với natri hydrua 60% (0,106g, 4,41mmol, 0,117g hệ phân tán 60% trong dầu). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này benzyl bromua (0,59g, 3,45mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thêm 2 giờ. Nó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 20-40% etyl axetat trong hexan thu được 1,07g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 70d

Etyl 1-benzyl-4-bromo-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 70d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1d, bằng cách thay thế Ví dụ 70c cho Ví dụ 1c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 70e

Etyl 1-benzyl-4-bromo-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 70e được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1e, bằng cách thay thế Ví dụ 70d cho Ví dụ 1d, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 70f

Etyl 1-benzyl-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 70f được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2a (Phương pháp B), bằng cách thay thế Ví dụ 70e cho Ví dụ 1e, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 70g

Etyl 1-benzyl-6-metyl-4-(5-nitro-2-phenoxyphenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 70g được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế Ví dụ 70f cho Ví dụ 2a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 70h

Etyl 4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-1-benzyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 70h được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế Ví dụ 70g cho Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 70i

Etyl 1-benzyl-6-metyl-4-(5-(N-(metylsulfonyl)metylsulfonamido)-2-phenoxyphenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 70i được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế Ví dụ 70h cho Ví dụ 3, ngoại trừ việc sử dụng NaOH 1M, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 70j

Etyl 6-metyl-4-(5-(N-(metylsulfonyl)metylsulfonamido)-2-phenoxyphenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 70i (0,53g, 0,816mmol), anisol (0,176g, 1,631mmol), và H_2SO_4 đặc (0,5mL) trong TFA (10mL) được gia nhiệt ở 90 °C trong 4 giờ. TFA dư được loại trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat nhiều lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch bão hòa natri bicacbonat, sau đó nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được 0,48g hợp chất nêu ở đề mục này. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 70k

Axit 6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 70j (0,4g, 0,858mmol) trong dioxan (5mL) được xử lý với NaOH 2,0N (1,72mL, 3,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào trong nước (100mL). Sau khi bổ sung HCl đặc (1mL), hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat ba lần (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được 0,36g (93%) hợp chất nêu ở đề mục này. Một lượng nhỏ mẫu được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-70% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (s,

3H), 3,49 (s, 3H), 6,81 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 12,62 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 13,00 (s, br, 1H). MS (ESI+) m/z 454,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 71

Etyl 6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 70k (0,2g, 0,441mmol) trong etanol (10mL) được xử lý với H2SO4 đặc (0,5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Dung môi được loại, và phần còn lại được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat nhiều lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được 0,19g hợp chất nêu ở đề mục này. Một lượng nhỏ sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh sạch để thử nghiệm sinh học. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,26 (q, J=7,22 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 12,86 (s, 1H). (ESI+) m/z 482,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 72

N-etyl-6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 72a

6-metyl-4-(5-(metylsulfonamido)-2-phenoxyphenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-cacbonyl clorua

Ví dụ 72a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13a, bằng cách thay thế Ví dụ 70k cho Ví dụ 10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 72b

N-etyl-6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 72b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 72a cho Ví dụ 13a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H

NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,23-3,30 (M, 2H), 3,49 (s, 3H), 6,81 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 5,34 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 12,22 (s, 1H). (ESI+) m/z 481,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 73

6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 73 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 72a cho Ví dụ 13a, và dung dịch amoni hydroxit cho etyl amin, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,82 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,35 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 12,22 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 453,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 74

Etyl 4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylat

Ví dụ 74a

4-amino-6-clo-2-metylpyridazin-3(2H)-on

Hỗn hợp chứa 4,6-diclo-2-metylpyridazin-3(2H)-on (5,0g, 27,9mmol) và amoni hydroxit (55mL, 1412mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong 2 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại, và cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng 40% etyl axetat trong hexan thu được 3,85 g (87%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 74b

4-amino-6-clo-5-iodo-2-metylpyridazin-3(2H)-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 74a (2,12g, 13,3mmol) và N-iodosucxinimit (5,38g, 23,9mmol) trong axetonitril (30mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được

phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 20-40% etyl axetat trong hexan thu được 3,27g (86%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 74c

Axit 4-clo-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-2-carboxylic

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 74b (0,59g, 2,1mmol), axit pyruvic (0,546g, 6,2mmol), 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan (0,695g, 6,2mmol), và palađi(II)axetat (0,046g, 10 mol%) trong dimetylformamit (8mL) được loại khí và được nạp trở lại bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 105°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được nghiền trong 30% etyl axetat trong hexan thu được 0,25 g (53%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 74d

Etyl 4-clo-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-2-carboxylat

Ví dụ 74c (0,45g, 2,0mmol) trong etanol (15mL) was treated cô sulfuric axit (1mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô thu được 0,45g (89%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 74e

Etyl 4-clo-6-metyl-7-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-2-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 74d (0,41g, 1,6mmol) trong dimetylformamit (15mL) được xử lý với natri hydrua 60% (0,096g, 2,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, và sau đó được xử lý với (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (0,40g, 2,4mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy trong 2 giờ. It được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết

thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel, rửa giải bằng 20% etyl axetat thu được 0,50 g (81%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 74f

Etyl 4-(2-flo-5-nitrophenyl)-6-metyl-7-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-2-carboxylat

Ví dụ 74f được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2a (Phương pháp B), bằng cách thay thế Ví dụ 74e cho Ví dụ 1e, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

Ví dụ 74g

Etyl 6-metyl-4-(5-nitro-2-phenoxyphenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-2-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 74f (0,26g, 0,53mmol), phenol (0,060g, 0,64mmol) và xesi cacbonat (0,21g, 0,63mmol) trong dimetylsulfoxit (5mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 6 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn sau đó được xử lý với 15mL etanol và 1mL H_2SO_4 đặc. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 40-80% etyl axetat thu được 0,14 g (61 %) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 74h

Etyl 4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylat

Ví dụ 74h được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế Ví dụ 74g cho Ví dụ 29a, và etanol cho etyl axetat, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (t, J=7,02 Hz, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,28 (q, J=7,22 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,65 (d, J=7,33 Hz, 2H), 6,74 (dd,

J=8,85, 2,75 Hz, 1H), 6,79 (t, J=2,75 Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,32 Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 13,37 (br s, 1H). MS (ESI+) m/z 405,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 75

Etyl 4-[5-(etylamino)-2-phenoxyphenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylat

Ví dụ 75 thu được là sản phẩm phụ từ quá trình điều chế Ví dụ 74h,^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (t, J=7,17 Hz, 3H), 1,30 (t, J=7,02 Hz, 3H), 3,03-3,08 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,29 (q, J=7,02 Hz, 2H), 5,71 (t, J=5,19 Hz, 1H), 6,65 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,72-6,74 (m, 2H), 6,87 (t, J=7,32 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,99 (d, J=9,16 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 13,47 (br s, 1H). MS (ESI+) m/z 433,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 76

Etyl 4-{5-[etyl(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylat

Ví dụ 76 được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế Ví dụ 75 cho Ví dụ 3, ngoại trừ việc sử dụng NaOH, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (t, J=7,02 Hz, 3H), 1,30 (t, J= 7,17 Hz, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,67-3,72 (m, 5H),4,23 (q, J=7,22 Hz, 2H), 6,93 (d, J=7,93 Hz, 2H), 6,99 (d, J= 2,14 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,85 (d, J=2,75 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 511,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 77

Axit 6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylic

Ví dụ 77 được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế Ví dụ 74h trong Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,04 (s, 3H), 3,66 (s, 3H),6,39-6,40 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,14 (d, J= 8,85 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,43 (d, J=2,75 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 13,35 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 455,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 78

6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit

Ví dụ 78a

6-metyl-4-(5-(metylsulfonamido)-2-phenoxyphenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-cacbonyl clorua

Ví dụ 78a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13a, bằng cách thay thế Ví dụ 77 cho Ví dụ 10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 78b

6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit

Ví dụ 78b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 78a cho Ví dụ 13a, và dung dịch amoni hydroxit cho etylamin, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,85 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 12,95 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 454,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 79

6-metyl-N-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit

Ví dụ 79 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 78a cho Ví dụ 13a, và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanamin cho etylamin, lần lượt, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,67-2,80 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,49 (br, 8 H), 3,67 (s, 3H), 6,82 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 8,50-8,52 (m, 1H), 9,85 (s, 1H), 13,03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 580,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 80

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit

Ví dụ 80a

(E)-4-amino-6-clo-5-(2-etoxyvinyl)-2-metylpyridazin-3(2H)-on

Ví dụ 80a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2a (Phương pháp B), bằng cách thay thế Ví dụ 74b cho Ví dụ 1e, và (E)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan cho axit 2-flo-5-nitrophenylboronic, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 80b

4-clo-6-metyl-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-7(6H)-on

Ví dụ 80a (0,1g, 0,435mmol) trong axit axetic (5mL) được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm thu được 0,071g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 80c

4-clo-6-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-7(6H)-on

Ví dụ 80c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 74e, bằng cách thay thế Ví dụ 80b cho Ví dụ 74c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 80d

4-(2-flo-5-nitrophenyl)-6-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-7(6H)-on

Ví dụ 80d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2a (Phương pháp B), bằng cách thay thế Ví dụ 80c cho Ví dụ 1e, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 80e

6-metyl-4-(5-nitro-2-phenoxyphenyl)-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-7(6H)-on

Ví dụ 80e được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế Ví dụ 80d cho Ví dụ 2a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 80f

4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[3,2-d]pyridazin-7(6H)-on

Ví dụ 80f được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế Ví dụ 80e cho Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 80g

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit

Ví dụ 80g được điều chế theo quy trình sử dụng trong phương pháp A của Ví dụ 4, bằng cách thay thế Ví dụ 80f cho Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (s, 3H), 3,67 (s, 3H),6,39-6,40 (m, 1H),

6,87 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35 (dd, J=8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,42-7,43 (m, 2H), 9,80 (s, 1H), 12,67 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 411,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 81

N-etyl-6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit

Ví dụ 81 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 78a cho Ví dụ 13a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (t, J=7,17 Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,27-3,30 m, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 8,44 (t, J=5,34 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 12,97 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 482,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 82

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on

Ví dụ 82 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1f, bằng cách thay thế Ví dụ 80b cho Ví dụ 1e, ngoại trừ việc sử dụng kali cacbonat, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1% trong nước), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,70 (s, 3H), 6,36-6,37 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,41 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,56 (dd, J=7,63, 1,83 Hz, 1H), 12,65 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 318,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 83

N-etyl-N,6-dimetyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit

Ví dụ 83 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 78a cho Ví dụ 13a, và N-metyletanamin cho etylamin, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (br, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,45 (br, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,88 (d, J=7,93 Hz, 2H), 7,01 (t, J= 7,32 Hz, 1H), 7. 12 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,43 (d, J=2,75 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 13,01 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 496,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 84

4-{4-[(etylsulfonyl)amino]-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy}benzamit

Vào hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 33b (50mg, 0,14mmol) và trietylamin (0,043g, 0,42mmol) trong diclometan (4mL) được bổ sung từng giọt vào etansulfonyl clorua (0,072g, 0,56mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, dioxan (4mL) và natri hydroxit (10% khối lượng/thể tích, 3mL, 0,14mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó trung hòa bằng dung dịch bão hòa amoni clorua (50mL) đến độ pH-7. Lớp hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 25mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (magie sulfat khan), lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril/nước, TFA 0,1%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, 35%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,74 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,42 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 3 H) 7,18 (s, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,23 - 6,28 (m, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 3,15 (q, J = 7,35 Hz, 2 H) 1,21 - 1,29 (m, 3 H). MS (ESI+) m/z 467,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 85

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-phenoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 85a

4-(metylsulfonyl)-2-nitro-1-phenoxybenzen

Ví dụ 85a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 1-flo-4-(metylsulfonyl)-2-nitrobenzen cho Ví dụ 2a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 85b

5-(metylsulfonyl)-2-phenoxyanilin

Ví dụ 85b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế 85a cho Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 85c

2-iodo-4-(metylsulfonyl)-1-phenoxybenzen

Ví dụ 85b (0,27g, 1,025mmol) trong dioxan (1mL) được xử lý với HCl đặc (6mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này natri nitrit (0,085g, 1,23mmol) trong nước (1mL). Phản ứng được khuấy ở 0°C thêm trong 1 giờ. Bổ sung vào dung dịch này kali iodua (0,34g, 1,051mmol) trong nước (2mL). Phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 10-30% etyl axetat trong hexan thu được 0,28g sản phẩm nêu ở đề mục này.

Ví dụ 85d

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-phenoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 85d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1f, bằng cách thay thế 85c cho Ví dụ 1e, và Ví dụ 6a cho axit 2-phenoxyphenylboronic, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril/TFA 0,1% trong nước), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,29-6,30 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,54 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,20 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,30 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,88 (dd, J=8,54, 2,44 Hz, 1H), 8,00 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,07 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 395,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 86

5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 86a

5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonamit

5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua (8,2g) trong metanol (20mL) được làm nguội đến 0°C. Bổ sung vào dung dịch NH_3 7N trong metanol (80mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ở nhiệt độ thấp, và cặn được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô.

Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel thu được 4,2g sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 86b

5-bromo-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 86b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế 86a cho Ví dụ 2a, và tetrahydrofuran-3-ol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 86c

5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 86c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1f, bằng cách thay thế 86b cho Ví dụ 1e, và Ví dụ 6a cho axit 2-phenoxyphenylboronic, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1% trong nước), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91-1,97 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,76 (m, 3H), 3,92-3,95 (m, 1H), 5,63-5,66 (m, 1H), 6,19-6,21 (m, 1H), 7,34 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 8,14 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,54 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,11 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 391,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 87

N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 87 thu được là sản phẩm phụ từ quá trình điều chế Ví dụ 86c. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93-1,98 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,48 (d, J= 5,19 Hz, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,67-3,78 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 1H), 5,65-5,67 (m, 1H), 6,19 (t, J=2,29 Hz, 1H), 7,33 (t, J=2,75 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,55 (q, J=4,88 Hz, 1H), 8,06 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,51 (d, J=2,44 Hz, 1H), 12,13 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 405,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 88

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-2-phenyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

4-bromo-2-iodo-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 88a

Bổ sung dung dịch mới pha chế chứa lithi di-isopropyl amit (1,2 đương lượng) vào dung dịch lạnh (-78°C, bồn đá khô/axeton) chứa hợp chất Ví dụ 1e (0,2g, 0,525mmol) trong tetrahydrofuran (6mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 45 phút. Dung dịch chứa iot (0,054mL, 1,049mmol) trong tetrahydrofuran (0,5mL) được bổ sung vào ở -78°C. Bồn làm lạnh được bỏ ra, và hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dội tắt bằng cách bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa (20mL). Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Các lớp được tách, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 1-100% etyl axetat/hexan). Nguyên liệu thu hồi được được tinh chế tiếp bằng HPLC pha đảo (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, 21%).

Ví dụ 88b

4-bromo-6-metyl-2-phenyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 88a (0,1g, 0,197mmol), axit phenylboronic (0,024g, 0,197mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,011g, 0,0096mmol), và natri bicacbonat (0,041g, 0,493mmol) trong dimetylformamit (2mL) và nước (0,6mL) được gia nhiệt ở 85°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 30% etyl axetat thu được 0,084g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 88c

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-2-phenyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 88c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1f, bằng cách thay thế hợp chất 88b cho Ví dụ 1e, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1% trong nước), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,53 (s, 3H), 6,67 (d, J=1,22 Hz, 1H), 6,93 (d, J=7,63 Hz, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 5H), 7,36-7,43 (m, 3H), 7,56 (dd,

J=7,48, 1,68 Hz, 1H), 7,89 (d, J=7,32 Hz, 1H), 12,31 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 393,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 89

N-{3-[2-(hydroxymetyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-4-phenoxyphenyl}metansulfonamit

Ví dụ 89 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 20b, bằng cách thay thế Ví dụ 71 cho Ví dụ 20a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,19 (d, J=1,83 Hz, 1H), 6,82 (d, J=7,63 Hz, 2H), 6,99 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,85 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 4H), 7,38 (d, J=2,75 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,60 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 440,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 90

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 90a

4-(2-bromo-4-nitrophenoxy)benzonitril

Ví dụ 90a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7a, bằng cách thay thế 4-hydroxybenzonitril cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 90b

4-(4-amino-2-bromophenoxy)benzonitril

Bổ sung hợp chất ở ví dụ 90a (3,21g, 10,1mmol), platin (IV) oxit (0,642g, 2,83mmol) và tetrahydrofuran (70mL) vào chai áp lực bằng thép không rỉ dung tích 250ml trong dòng nitơ. Phản ứng flask được nạp hydro tại 30 psi và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp này được lọc qua màng nilông. Dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat/hexan tỷ lệ 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,75g, hiệu suất 60%).

Ví dụ 90c

4-(4-amino-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)benzonitril

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 90b (1,75g, 6,05mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (3,07g, 12,1mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-

2,4,8-trioxa-6-phosphaadamant (0,159g, 0,545mmol), kali axetat (1,31g, 13,3mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,166g, 0,182mmol) trong dioxan (30mL) được loại khí và được sục lại khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 20 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô và cặn được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0g, hiệu suất 98%).

Ví dụ 90d

4-(4-amino-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy)benzonitril

Ví dụ 90d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1f, bằng cách thay thế Ví dụ 90c cho axit 2-phenoxyphenylboronic, tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1% trong nước), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 90e

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 90e được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4, Phương pháp A, bằng cách thay thế etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, và Ví dụ 90d cho Ví dụ 3, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 - 12,05 (m, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H) 7,43 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 4 H) 6,86 - 6,93 (m, 2 H) 6,22 (dd, J = 2,75, 2,14 Hz, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 3,16 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 1,25 (t, J = 7,32 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 449,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 91

2-flo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 91a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 91a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế tetrahydrofuran-3-ol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 91b

4-(5-amino-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 91b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế Ví dụ 91a cho Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 91c

2-flo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Vào hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 91b (80,0mg, 0,246mmol) và trietylamin (74,6mg, 0,738mmol) trong diclometan (4mL), bổ sung từng giọt 2-floetansulfonyl clorua (144mg, 0,984mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch bão hòa amoni clorua (50mL) và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa solution, sấy (magie sulfat khan), lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-80% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,0mg, hiệu suất 6,5%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,54 (bs, 1H), 7,45 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H) 6,67 (dd, J = 3,1, 8,8 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 2,0, 2,7 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,85-3,62 (m, 8H), 2,97 (bs, 1H), 2,24-1,85 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 436,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 92

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit

Ví dụ 92 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4, (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 91b cho Ví dụ 3 và thay thế propan-1-sulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,63 (bs, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,46

6,35 (m, 2H), 4,88 (bs, 1H), 4,01 3,66 (m, 7H), 3,12 3,03 (m, 2H), 2,2 (bs, 1 H), 2,19 1,80 (m, 4H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 93

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]propan-1-sulfonamit

Ví dụ 93 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4, (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 33b cho Ví dụ 3 và thay thế propan-1-sulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 12,03 (bs, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32-7,17 (m, 4H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 2H), 1,92-1,65 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 463,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 94

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]propan-1-sulfonamit

Ví dụ 94a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 94a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2,4,6-triflophenol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 94b

4-(5-amino-2-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 94b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế Ví dụ 94a cho Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 94c

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]propan-1-sulfonamit

Ví dụ 94c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4, (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 94b cho Ví dụ 3 và thay thế propan-1-sulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,07 (bs, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,44 7,33 (m, 2H), 7,33

7,28 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,24 6,19 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,11 3,02 (m, 2H), 1,78 1,62 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 492,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 95

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzensulfonamit

Ví dụ 95a

3-nitro-4-phenoxybenzensulfonamit

Phenol (1,282g, 13,63mmol) trong dimetylformamit (20mL) được xử lý với natri hydrua 60% (0,545g, 13,63mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,75g, 3,41mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được trung hòa bằng HCl 10% và chiết với etyl axetat thêm hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat/hexan tỷ lệ 1:1) trên silica gel thu được 0,96g sản phẩm nêu ở đề mục này.

Ví dụ 95b

3-amino-4-phenoxybenzensulfonamit

Ví dụ 95b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế 95a cho Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 95c

3-iodo-4-phenoxybenzensulfonamit

Ví dụ 95c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 85c, bằng cách thay thế hợp chất 95b cho Ví dụ 85b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 95d

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzensulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 6a (0,086g, 0,20mmol), Ví dụ 95c (0,083g, 0,22mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,012g, 5 mol%) và xesi florua (0,091g, 0,6mmol) trong dimetoxyetan (2mL) và metanol (1mL) được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng (110°C,

30 phút). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và chia thành các phần giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách và làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, hiệu suất 61%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 5H), 7,16 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 3H), 6,28 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 396,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 96

6-(xyclohexylamino)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 96a

5-bromo-6-(xyclohexylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 86a (0,136g, 0,5mmol) và xyclohexanamin (0,198g, 2,0mmol) trong dioxan (2mL) được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng (140°C, 1 giờ). Dung môi được loại, và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (3:2 etyl axetat/hexan) trên silica gel thu được 0,164 g sản phẩm nêu ở đề mục này.

Ví dụ 96b

6-(xyclohexylamino)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 96b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 96a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 6,04 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,81-1,82 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 3H), 1,01-1,33 (m, 5H) MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 97

6-(xyclohexylamino)-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 97 được tách là sản phẩm rất ít trong quá trình điều chế Ví dụ 96b. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (q, J = 4,88 Hz, 1H),

6,02 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,42 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 1,80-1,82 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 3H), 1,01-1,33 (m, 6H) MS (ESI+) m/z 416,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 98

N-metyl-N'-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]sulfuric diamit.

Bổ sung từng giọt metylsulfamoyl clorua (103mg, 0,792mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 94b (76,3mg, 0,198mmol) và trietylamin (60,1mg, 0,594mmol) trong diclometan (4mL), , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được phối hợp với dioxan (5mL) và dung dịch natri hydroxit 1M (3mL, 0,2mmol) và gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó trung hòa bằng dung dịch bão hòa amoni clorua (50mL) và phần nước được chiết với etyl axetat (3x50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (magie sulfat khan), lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-80% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 11%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 6H), 7,32-7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,57 (bs, 3H), 2,35 (d, J = 4,9 Hz, 3H).). MS (ESI+) m/z 479,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 99

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit

Ví dụ 99a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Vào dung dịch chứa tetrahydro-2H-pyran-4-ol (231mg, 2,265mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung vào natri hydrua (181mg, 4,53mmol) từng giọt. Sau khi khuấy trong 10 phút, Ví dụ 2a (500mg, 1,133mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được dội tắt bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL), pha loãng bằng dung dịch natri

clorua 50% (80mL) và chiết với etyl axetat (75mL, 2 X 50mL). Phần hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 0,5-4% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (220mg, hiệu suất 52,6%).

Ví dụ 99b

4-(5-amino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 99b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế Ví dụ 99a cho Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 99c

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit

Ví dụ 99c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 99b cho Ví dụ 3 và propan-1-sulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua ngoại trừ là hỗn hợp phản ứng ban đầu được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ với sự có mặt của natri hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,14 (s, 2H), 6,19 (t, J = 2,37 Hz, 1H), 4,39-4,53 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,39-1,54 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,46 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 100

2,2,2-triflo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 99b (43,2mg, 0,127mmol) trong diclometan (2mL), bổ sung 2,2,2-trifloetansulfonyl clorua (0,015mL, 0,140mmol) và trietylamin (0,053mL, 0,382mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 0,5-5% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20,8mg, hiệu suất 33,7%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,14-7,20 (m, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 4,36-4,55 (m,

3H), 3,52-3,68 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,39-1,57 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 486,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 101

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}etansulfonamit

Ví dụ 101a

4-(2-(4,4-difloxyclohexyloxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 101a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 99a, bằng cách thay thế 4,4-difloxyclohexanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 101b

4-(5-amino-2-(4,4-difloxyclohexyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 101b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế Ví dụ 101a cho Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 101c

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}etansulfonamit

Ví dụ 101c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 101b cho Ví dụ 3 và etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua ngoại trừ là hỗn hợp phản ứng ban đầu được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ với sự có mặt của natri hydroxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,24-7,34 (m, J = 4,36 Hz, 3H), 7,17 (s, 2H), 6,15-6,23 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,49-3,61 (m, 3H), 3,05 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 1,62-1,88 (m, 8H), 1,22 (t, J = 7,34 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 466,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 102

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}propan-1-sulfonamit

Ví dụ 102 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 101b cho Ví dụ 3 và propan-1-sulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua ngoại trừ là hỗn hợp phản ứng ban đầu được khuấy trong18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ với sự có mặt của natri hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,17 (s, 2H), 6,14-6,22 (m, 1H), 4,44-4,56 (m, J = 2,78 Hz, 1H), 3,51-3,57 (m, 3H), 2,96-3,08 (m, 2H), 1,61-1,89 (m, 10H), 0,95 (t, J = 7,54 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 480,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 103

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}-2,2,2-trifloetansulfonamit

Ví dụ 103 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 100, bằng cách thay thế Ví dụ 101b cho Ví dụ 99b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,19 (s, 2H), 6,17-6,24 (m, 1H), 4,36-4,60 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,60-1,88 (m, J = 4,07 Hz, 8H). MS (ESI+) m/z 520,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 104

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}-N'-metylsulfuric diamit

Ví dụ 104 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 100, bằng cách thay thế Ví dụ 101b cho Ví dụ 99b và metylsulfamoyl clorua cho 2,2,2-trifloetansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,98 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,06-7,17 (m, 3H), 6,15-6,24 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,59-1,86 (m, 8H). MS (ESI+) m/z 467,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 105

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 105a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 105a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 99a, bằng cách thay thế tetrahydro-2H-pyran-3-ol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 105b

4-(5-amino-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 105b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29b, bằng cách thay thế Ví dụ 105a cho Ví dụ 29a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 105c

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 105c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 105b cho Ví dụ 3 và etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua ngoại trừ là hỗn hợp phản ứng ban đầu được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong trong 1 giờ với sự có mặt của natri hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 6,23 (t, J = 2,18 Hz, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 11,70, 2,58 Hz, 1H), 3,37-3,59 (m, 6H), 3,04 (q, J = 7,54 Hz, 2H), 1,85-2,00 (m, 1H), 1,51-1,73 (m, 2H), 1,33-1,49 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,34 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 106

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit

Ví dụ 106 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 105b cho Ví dụ 3 và propan-1-sulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua ngoại trừ là hỗn hợp phản ứng ban đầu được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C cho trong 1 giờ với sự có mặt của natri hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,23 (t, J = 2,18 Hz, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 11,50, 2,78 Hz, 1H), 3,36-3,59 (m,

6H), 2,96-3,07 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 1H), 1,52-1,79 (m, 4H), 1,32-1,50 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,54 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 107

2,2,2-triflo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 107 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 100, bằng cách thay thế Ví dụ 105b cho Ví dụ 99b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, J = 1,59 Hz, 2H), 6,26 (t, J = 2,38 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 9,92 Hz, 2H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 11,50, 2,38 Hz, 1H), 3,39-3,59 (m, 6H), 1,86-2,01 (m, 1H), 1,53-1,73 (m, 2H), 1,36-1,49 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 486,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 108

N-metyl-N'-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]sulfuric diamit

Ví dụ 108 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 100, bằng cách thay thế Ví dụ 105b cho Ví dụ 99b và metylsulfamoyl clorua cho 2,2,2-trifloetansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,99 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, J = 2,54, 2,54 Hz, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,22-6,27 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 11,53, 2,37 Hz, 1H), 3,37-3,59 (m, 6H), 2,50-2,53 (m, J = 1,70 Hz, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,50-1,71 (m, 2H), 1,35-1,47 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 433,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 109

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 109 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 99b cho Ví dụ 3 và etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua ngoại trừ là hỗn hợp phản ứng ban đầu được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ với sự có mặt của natri hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,14 (s, 2H), 6,19 (t, J = 2,37 Hz,

1H), 4,39-4,53 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,39-1,54 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,46 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 432,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 110

N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 110a

5-bromo-6-clo-N,N-dimetylpyridin-3-sulfonamit

5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua (1,455g, 5mmol) trong metanol (20mL) được xử lý với dimetylamin 2,0N (6,25mL, 12,50mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Dung môi được loại, và chất rắn được rửa bằng nước nhiều lần. Chất rắn sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat 15% trong hexan thu được 0,8g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 110b

5-bromo-N,N-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 110b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế 110a cho Ví dụ 2a, và tetrahydrofuran-3-ol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 110c

N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 110c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 110b cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 6,17 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,38, 4,58 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,07 Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,69 (s, 6H), 2,54-2,56 (m, 5H), 2,17-2,24 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 419,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 111

5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(phenylamino)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 111a

5-bromo-6-(phenylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 86a (0,136g, 0,5mmol), anilin (0,186g, 2,0mmol), và natri hydrua 60% (0,12g, 3,0mmol) trong dioxan (2mL) được khuấy và gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được trung hòa bằng HCl 10% và chiết với etyl axetat thêm hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (2:3 etyl axetat/hexan) để thu được 0,095g sản phẩm nêu ở đề mục này.

Ví dụ 111b

5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(phenylamino)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 111b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 111a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 5H), 6,99 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 396,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 112

N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(phenylamino)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 112 được tách ở dạng sản phẩm thứ yếu trong quá trình điều chế Ví dụ 111b. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,00 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,46 (d, J = 4,88 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 410,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 113

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-floetansulfonamit

Ví dụ 33b (50mg, 0,140mmol) và trietylamin (42,6mg, 0,421mmol) được kết hợp trong diclometan (4mL). 2-floetansulfonyl clorua (82mg, 0,561mmol) được bổ

sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết với dung dịch natri clorua bão hòa, để tách, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100% axetonitril/nước, TFA 0,1%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,4mg, hiệu suất 2%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 11,98-11,92 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,25 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82-6,70 (m, 4H), 6,24-6,13 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H) 3,45 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 467,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 114

2-flo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 114 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 91c, bằng cách thay thế Ví dụ 94b cho Ví dụ 91b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 12,00-11,94 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,63-6,47 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 6,3, 5,7, 6,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,3, 6,0 Hz, 2H), 3,55 (bs, 3H). MS (ESI+) m/z 496,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 115

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]propan-1-sulfonamit

Ví dụ 115 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 27c, bằng cách thay thế propan-1-sulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 12,04 (bs, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 4H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,13-6,94 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,24 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,13-3,04 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 474,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 116

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 50b (24mg, 0,06mmol) trong ống 4mL được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (1,0mL), sau đó bổ sung 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-

propenylamin (65µL, 0,48mmol). Nó được đậy nắp lại và đặt vào lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch chứa pyrimidin-2-amin (9mg, 0,09mmol) trong tetrahydrofuran khan (0,3mL) được bổ sung vào, sau đó dung dịch chứa 4-(dimetylamino)pyridin (37mg, 0,3mmol) trong tetrahydrofuran khan (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 16 giờ, làm mát, và cô đến khô. Cặn được hòa tan trong DMSO/MeOH tỷ lệ 1:1 và tinh chế bằng HPLC pha đảo (10-80% axetonitril trong TFA 0,1% nước). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O,Nhiệt độ =25°C) δ ppm 8,73 (d, J = 4,88 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,27 (t, J = 4,88 Hz, 1 H) 7,11 - 7,17 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 6,32 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H); (ESI) m/z 474 $(M+H)^+$.

Ví dụ 117

4-(2,4-diflophenoxy)-N-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 117 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế 2,6-dimetoxypyridin-3-amin clohydric cho pyrimidin-2-amin, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O,Nhiệt độ =25°C)δ ppm 8,08 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 7,74 - 7,78 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 6,91 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,43 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,29 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,88 (d, J = 9,46 Hz, 6 H) 3,60 (s, 3 H); (ESI) m/z 533 $(M+H)^+$.

Ví dụ 118

4-(2,4-diflophenoxy)-N-(1H-indazol-6-yl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 118 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế 1H-indazol-6-amin cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O,Nhiệt độ =25°C)δ ppm 8,22 (s, 1 H) 8,12 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,97 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 3 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 6,93 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,31 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,61 (s, 3 H); (ESI) m/z 512 $(M+H)^+$.

Ví dụ 119

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-{[4-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 119 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế piperazin-1-yl(pyrolidin-1-yl)metanon cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O,Nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,51 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 - 7,34 (m, J = 2,90, 2,90 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 3,56 - 3,58 (m, 4 H) 3,40 - 3,55 (m, 2 H) 3,18 - 3,33 (m, J = 6,41, 6,41 Hz, 8 H) 1,75 (t, J = 6,26 Hz, 4 H); (ESI) m/z 562 $(M+H)^+$.

Ví dụ 120

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[4-(dimetylamino)phenyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 120 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế N^1,N^1-dimetylbenzen-1,4-diamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O,Nhiệt độ =25°C) δ ppm 8,09 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 9,16 Hz, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,26 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,29 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,06 (s, 6 H); (ESI) m/z 515 $(M+H)^+$.

Ví dụ 121

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-4-ylmetyl)benzamit

Ví dụ 121 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế pyridin-4-ylmetanamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O,Nhiệt độ =25°C) δ ppm 8,79 (d, J = 6,41 Hz, 2 H) 8,05 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 3 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 6,91 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); (ESI) m/z 487 $(M+H)^+$.

Ví dụ 122

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]benzamit

Ví dụ 122 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế 1-(2-aminoetyl)pyrolidin-2-on cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,91 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 7,32 - 7,36 (m, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,27 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,33 - 3,46 (m, 6 H) 2,19 (t, J = 8,09 Hz, 2 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H); (ESI) m/z 507 $(M+H)^+$.

Ví dụ 123

4-(2,4-diflophenoxy)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 123 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế 1-amino-2-metylpropan-2-ol cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O,Nhiệt độ =25°C)δ ppm 7,98 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,26 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,58 - 3,60 (m, 3 H) 3,27 (s, 2 H) 1,11 (s, 6 H); (ESI) m/z 468 $(M+H)^+$.

Ví dụ 124

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[2-(5-metoxy-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 124 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế 2-(5-metoxy-1H-indol-3-yl)etanamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,93 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,30 - 7,33 (m, 2 H) 7,26 - 7,30 (m, 1 H) 7,24 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,03 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,72 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1 H) 6,24 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 3,53 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,92 (t, J = 7,32 Hz, 2 H); (ESI) m/z 569 $(M+H)^+$.

Ví dụ 125

N-(3,4-diflobenzyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 125 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế (3,4-diflophenyl)metanamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 8,00 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 7,26 - 7,46 (m, 6 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,26 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,45 (s, 2 H) 3,58 (s, 3 H); (ESI) m/z 522 $(M+H)^+$.

Ví dụ 126

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-[4-(triflometoxy)benzyl]benzamit

Ví dụ 126 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế (4-(triflometoxy)phenyl)metanamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 8,01 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 3 H) 7,35 (s, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 4 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,26 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,50 (s, 2 H) 3,58 (s, 3 H); (ESI) m/z 570 $(M+H)^+$.

Ví dụ 127

2-{4-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]piperazin-1-yl}-N,N-dimetylaxetamit

Ví dụ 127 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế N,N-dimetyl-2-(piperazin-1-yl)axetamit cho pyrimidin-2-amin, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,56 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 2,99 - 3,71 (m, 11 H) 2,92 (d, J = 5,49 Hz, 6 H); (ESI) m/z 550 $(M+H)^+$.

Ví dụ 128

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzamit

Ví dụ 128 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế pyridin-3-ylmetanamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 8,78 (s, 1 H) 8,72 (d, J = 5,19 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,33 (t, J = 3,36 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 - 7,14 (m, 1 H) 6,89 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,26 (d, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); (ESI) m/z 487 $(M+H)^+$.

Ví dụ 129

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)benzamit

Ví dụ 129 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế pyridin-2-ylmetanamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 8,68 (d, J = 5,49 Hz, 1 H) 8,23 - 8,29 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,69 - 7,73 (m, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 6,27 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); (ESI) m/z 487 $(M+H)^+$.

Ví dụ 130

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(3,4,5-trimetoxybenzyl)benzamit

Ví dụ 130 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế (3,4,5-trimetoxyphenyl)metanamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 8,00 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,11 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,66 (s, 2 H) 6,26 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 3,75 (s, 6 H) 3,63 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H); (ESI) m/z 576 $(M+H)^+$.

Ví dụ 131

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 131 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế N^1,N^1-dimetyletan-1,2-diamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,97 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,25 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,62 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 3,26 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 2,84 (s, 6 H); (ESI) m/z 467 $(M+H)^+$.

Ví dụ 132

N-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]-4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 132 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etanamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,92 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,31 - 7,34 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 1 H) 6,80 - 6,87 (m, 3 H) 6,70 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 6,25 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 5,94 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 3,44 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,76 (t, J = 7,32 Hz, 2 H); (ESI) m/z 544 $(M+H)^+$.

Ví dụ 133

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit

Ví dụ 133 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế 2-(1H-indol-3-yl)etanamin cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 8,65 (t, J = 5,49 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,32 - 7,34 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 6,98 (t, J = 7,32 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,25 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,48 - 3,58 (m, 2 H) 2,96 (t, J = 7,48 Hz, 2 H); (ESI) m/z 539 $(M+H)^+$.

Ví dụ 134

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-{[4-(furan-2-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 134 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế furan-2-yl(piperazin-1-yl)metanon cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,82 (s, 1 H) 7,55 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 7,25 - 7,37 (m, 3 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,05 (d, J = 3,36 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,64 (dd, J = 3,36, 1,83 Hz, 1 H) 6,29 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 3,41 - 3,70 (m, 7 H); (ESI) m/z 559 $(M+H)^+$.

Ví dụ 135

tert-butyl {1-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}carbamat

Ví dụ 135 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,45 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 1 H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,27 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 4,31 (s, 1 H) 3,42 - 3,69 (m, 5 H) 2,85 - 3,24 (m, 2 H) 1,77 (s, 2 H) 1,21 - 1,47 (m, 11 H); (ESI) m/z 579 $(M+H)^+$.

Ví dụ 136

tert-butyl 4-{[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]amino}piperidin-1-carboxylat

Ví dụ 136 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,95 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 2 H) 7,24 - 7,51 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,24 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,87 - 4,08 (m, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 2,91 (d, J = 85,75 Hz, 2 H) 1,78 (d, 2 H) 1,34 - 1,45 (m, 11 H); (ESI) m/z 579 $(M+H)^+$.

Ví dụ 137

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-{[4-(etylsulfonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 137 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 116, bằng cách thay thế 1-(etylsulfonyl)piperazin cho pyrimidin-2-amin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, nhiệt độ =25°C) δ ppm 7,53 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,43 - 3,70 (m, 7 H) 3,25 (s, 4 H) 3,07 (q, J = 7,43 Hz, 2 H) 1,22 (t, J = 7,32 Hz, 3 H); (ESI) m/z 557 $(M+H)^+$.

Ví dụ 138

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 138a

4-(2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 6a (0,642g, 1,5mmol), 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen (0,380g, 1,500mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,051g, 0,176mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,041g, 0,045mmol), và kali phosphat (0,796g, 3,75mmol) trong dioxan (10mL) và nước (2,500mL) được loại khí và được nạp trở lại bằng nitơ nhiều lần. Phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng 30% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,63g, 1,328mmol, hiệu suất 89%).

Ví dụ 138b

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 138a (0,05g, 0,105mmol), 2,4-diflophenol (0,016g, 0,126mmol), và xesi cacbonat (0,069g, 0,211mmol) trong DMSO (1mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và

cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-80% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,036g, 0,084mmol, hiệu suất 79%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,40-7,56 (m, 3H), 7,31 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,28-6,30 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 431,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 139

4-[2-(4-clobenzoyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 139 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế (2-bromophenyl)(4-clophenyl)metanon cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,96 (s, 1H), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,21 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,05-6,06 (m, 1H), 3,39 (s, 3H). MS (DCI+) m/z 363,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 140

4-{2-[(4-clophenyl)(hydroxy)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 139 (0,05g, 0,138mmol) và natri tetrahydroborat (2) (5,21mg, 0,138mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Dung môi được loại, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-80% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,042g, 0,115mmol, hiệu suất 84%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,70 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,94 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,47 (s, 3H). MS (DCI+) m/z 365,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 141

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyrimidin-5-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 141a

6-metyl-4-(5-nitro-2-(pyrimidin-5-yloxy)phenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 141a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế pyrimidin-5-ol cho phenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 141b

4-(5-amino-2-(pyrimidin-5-yloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 141b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế Ví dụ 141a cho Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 141c

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyrimidin-5-yloxy)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 141c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 141b cho Ví dụ 3 và thay thế etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 4H), 6,25-6,20 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,17 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 462,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 142

N-{3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}etansulfonamit

Ví dụ 142a

6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy)-5-nitrophenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 142a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 142b

4-(5-amino-2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 142b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế Ví dụ 142a cho Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 142c

N-{3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}etansulfonamit

Ví dụ 142c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 142b cho Ví dụ 3 và thay thế etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,32-7,14 (m, 6H), 6,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,04 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 442,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 143

N-{4-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}etansulfonamit

Ví dụ 143a

4-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 143a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế (1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 143b

4-(5-amino-2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 143b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế Ví dụ 143a cho Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 143c

N-{4-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}etansulfonamit

Ví dụ 143c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 143b cho Ví dụ 3 và thay thế etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04-11,99 (m, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,29-7,13 (m, 5H), 6,12-

6,07 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,04 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 456,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 144

N-[4-(2,2-dimetylpropoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 144a

6-metyl-4-(2-(neopentyloxy)-5-nitrophenyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 144a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế 2,2-dimetylpropan-1-ol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 144b

4-(5-amino-2-(neopentyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 144b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế Ví dụ 144a cho Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 144c

Ví dụ 144c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 144b cho Ví dụ 3 và thay thế etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 7,26-7,33 (m, 3 H) 7,15 (dd, J = 2,71, 8,82 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 6,17-6,22 (m, 1 H) 3,59 (s, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,03 (q, J = 7,23 Hz, 2 H) 1,21 (t, J = 7,29 Hz, 3 H) 0,84 (s, 9 H). MS (ESI+) m/z 416,5 $(M-H)^+$.

Ví dụ 145

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 145a

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-nitrophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 145a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 145b

4-(5-amino-2-(xyclopropylmetoxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 145b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế Ví dụ 145a cho Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 145c

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 145c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 145b cho Ví dụ 3 và thay thế etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02-11,97 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,21-6,16 (m, 1H), 3,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,50-0,39 (m, 2H), 0,27 0,18 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 146

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 146a

4-(2,4-diflophenoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa 2,4-diflophenol (5,39g, 41,4mmol) trong N,N-dimetylformamit (34,5mL) được làm nguội đến 10°C và được xử lý từng phần với natri hydrua (1,66g, 41,4mmol). Sau khi khuấy 15 phút, 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (2,28g, 10,36mmol) được bổ sung từng phần vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ, pha loãng trong dung dịch etyl axetat và dội tắt bằng HCl 0,5M đến độ pH=6. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục rop (3,24g, 95%).

Ví dụ 146b

3-amino-4-(2,4-diflophenoxy)benzensulfonamit

Ví dụ 146a (3,24g, 9,81mmol), sắt (2,74g, 49,1mmol), và amoni clorua (0,787g, 14,72mmol) được lọc trong hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (21mL), etanol (21mL) và nước (7mL) ở 95°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua màng nilông và cô. Cặn được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,81g, 95%).

Ví dụ 146c

4-(2,4-diflophenoxy)-3-iodobenzensulfonamit

Vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 146b (2,8g, 9,32mmol) trong dioxan (20mL) ở 0°C, bổ sung axit clohydric đặc (40mL, 9,32mmol). Hỗn hợp này được khuấy 15 phút và dung dịch chứa natri nitrit (0,772g, 11,19mmol) trong nước (10mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Dung dịch chứa kali iodua (3,10g, 18,7mmol) trong nước (10mL) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng saturated natri thiosulfat, nước, và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 0-60% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,24g, hiệu suất 58,4%).

Ví dụ 146d

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Huyền phù chứa hợp chất Ví dụ 146c (111mg, 0,270mmol), Ví dụ 6a (150mg, 0,351mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (31,2mg, 0,027mmol) và xesi florua (123mg, 0,810mmol) trong hỗn hợp chứa 1,2 dimetoxyetan (4,6mL) và metanol (2,3mL) được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 150°C trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat (75mL) và dung dịch natri clorua 50% (75mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Vào dung dịch chứa cặn trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa lithi hydroxit hydrat (113mg, 2,7mmol) trong nước (1mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat (75mL) và nước (75mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được

tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 0,5-10% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (74mg, hiệu suất 63,5%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,82, 2,37 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,08-7,18 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 147

4-[2-(xyclohexylamino)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 147a

2-bromo-N-xyclohexyl-4-(metylsulfonyl)anilin

Hỗn hợp chứa 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen (0,05g, 0,198mmol) và xyclohexanamin (0,059g, 0,593mmol) trong dioxan (1mL) trong lọ nhỏ được đậy nắp và gia nhiệt ở 110°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng 40% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,044g, 0,132mmol, hiệu suất 67,0%).

Ví dụ 147b

4-[2-(xyclohexylamino)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 147b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 147a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 4,83 (br, s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,35-3,44 (m, 1H), 1,84-1,87 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 3H), 1,27-1,37 (m, 2H), 1,03-1,12 (m, 3H). MS (APCI+) m/z 400,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 148

4-[5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on

Ví dụ 148a

Ví dụ 148a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2-bromo-1-flo-4-nitrobenzen cho Ví dụ 2a, và 2,4-diflophenol cho phenol, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 148b

3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)anilin

Ví dụ 148b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế Ví dụ 148a cho Ví dụ 2b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 148c

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin

Ví dụ 148c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6a, bằng cách thay thế Ví dụ 148b cho Ví dụ 1e, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 148d

4-[5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on

Ví dụ 148d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 80b cho Ví dụ 95c và Ví dụ 148c cho Ví dụ 6a, lần lượt, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,69 (s, 1H), 7,44 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 3,37-6,39 (m, 1H), 3,70 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 369,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 149

4-[2-(2-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 149 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-flophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 4H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 413$(M+H)^+$.

Ví dụ 150

4-[2-(3-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 150 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3-flophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,34 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,96 (dddd, J = 26,2, 21,5, 8,3, 2,2 Hz, 3H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 413$(M+H)^+$.

Ví dụ 151

4-[2-(4-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 151 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 4-flophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 413$(M+H)^+$.

Ví dụ 152

4-[2-(2-clophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 152 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-clophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,21 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 429$(M+H)^+$.

Ví dụ 153

4-[2-(3-clophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 153 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3-clophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 – 7,88 (m, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,35 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 7,08 – 6,93 (m, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 429$(M+H)^+$.

Ví dụ 154

4-[2-(4-clophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 154 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 4-clophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 3H), 7,34 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 3H), 6,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 429$(M+H)^+$.

Ví dụ 155

3-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]benzonitril

Ví dụ 155 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3-xyanophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,68 – 7,49 (m, 3H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 420$(M+H)^+$.

Ví dụ 156

4-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]benzonitril

Ví dụ 156 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 4-xyanophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,38 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,17 –

7,03 (m, 2H), 6,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,29 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 420$(M+H)^+$.

Ví dụ 157

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[3-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 157 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3-triflormetylphenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 463$(M+H)^+$.

Ví dụ 158

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Xyclopropylmetanol (0,014g, 0,19mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được xử lý với natri hydrua 60% (10,11mg, 0,253mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Bổ sung vào dung dịch này Ví dụ 138a (0,03g, 0,063mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Dung môi được loại, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-80% CH_3CN/nước (TFA 0,1%)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,012g, 0,032mmol, hiệu suất 51,0%). ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,88 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 6,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,17 – 1,06 (m, 1H), 0,52 – 0,41 (m, 2H), 0,34 – 0,24 (m, 2H).MS (ESI+) m/z 373 $(M+H)^+$.

Ví dụ 159

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 159 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 148d cho Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,72 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,45 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,89-

7,03 (m, 1H), 6,39-6,40 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,02 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 447,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 160

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 160 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 148d cho Ví dụ 3, và etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,72 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,45 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,38-6,39 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,11 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 461,1 $(M+H)^+$.

h sử dụng d

4-[2-(isoquinolin-5-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 161 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế isoquinolin-5-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445 $(M+H)^+$.

Ví dụ 162

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(quinolin-6-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 162 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế quinolin-6-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9,03 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,74 (dt, J = 3,7, 2,5 Hz, 2H), 7,45

(s, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,30 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446 $(M+H)^+$.

Ví dụ 163

4-{2-[2-clo-5-(triflometyl)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 163 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-clo-5-triflometylphenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 16,2, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 496 $(M+H)^+$.

Ví dụ 164

4-{2-[2-flo-5-(triflometyl)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 164 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-flo-5-triflometylphenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 480 $(M+H)^+$.

Ví dụ 165

2-{4-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]phenyl}axetamit

Ví dụ 165 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-(4-hydroxyphenyl)axetamit cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 3H), 7,09 – 7,00 (m, 3H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 452$(M+H)^+$.

Ví dụ 166

4-[2-(3-aminophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 166 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3-aminophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,70 – 6,62 (m, 2H), 6,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 410$(M+H)^+$.

Ví dụ 167

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylamino)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 167a

N-(2-bromo-4-(metylsulfonyl)phenyl)tetrahydrofuran-3-amin

Ví dụ 167a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 147a, bằng cách thay thế tetrahydrofuran-3-amin cho xyclohexanamin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 167b

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylamino)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 167b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 167a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,68 (q, J = 7,32, Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 9, 3,51 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,12-2,19 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 388,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 168

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 168a

(3-bromo-4-flophenyl)(etyl)sulfan

Hỗn hợp chứa 3-bromo-4-flobenzenthiol (3,89g, 18,79mmol) và natri hydroxit (3,95mL, 19,73mmol) trong MeOH được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này iodoetan (1,803mL, 22,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ. Dung môi được loại, và cặn được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng addition etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,35g, 18,50mmol, hiệu suất 98%). Hợp chất thu đượcđược sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 168b

2-bromo-4-(etylsulfonyl)-1-flobenzen

Ví dụ 168a (4,4g, 18,71mmol) trong diclometan (250mL) được làm nguội đến 0°C. Vào dung dịch, xử lý từng phần với mCPBA (10,15g, 41,2mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ. Chất rắn từ hỗn hợp phản ứng được loại bằng cách lọc. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch bão hòa natri bicacbonat nhiều lần. Lớp nước sau đó được chiết với diclometan thêm ba lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat 15% /hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,4g, 16,47mmol, hiệu suất 88%).

Ví dụ 168c

4-(5-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 168c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138a, bằng cách thay thế Ví dụ 168b cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 168d

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 168d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế Ví dụ 168c cho Ví dụ 138a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd,

J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,27-6,28 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,38 (q, J = 7,32, Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 445,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 169

4-{2-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 169 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168c cho Ví dụ 138a, và 4,4-difloxyclohexanol cho xyclopropylmetanol, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,32, Hz, 2H), 1,70-1,87 (m, 8H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 451,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 170

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 170 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168c cho Ví dụ 138a, và 1-metylpiperidin-4-ol cho xyclopropylmetanol, lần lượt, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,12 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,32, Hz, 2H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,04-3,10 (m,1H), 2,25-2,29 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 430,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 171

4-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 171 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế benzo[c][1,2,5]thiadiazol-5-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 7,5 Hz,

1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI^+) m/z 453$(M+H)^+$.

Ví dụ 172

4-[2-(isoquinolin-7-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 172 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế isoquinolin-7-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 – 8,04 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,95 – 7,76 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 20,3, 11,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446$(M+H)^+$.

Ví dụ 173

4-[2-(2,5-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 173 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2,5-diflophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,08 – 7,98 (m, 1H), 7,97 – 7,83 (m, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H) MS (ESI+) m/z 431$(M+H)^+$.

Ví dụ 174

4-[2-(3,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 174 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3,4-diflophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 11,4, 6,8, 2,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 431$(M+H)^+$.

Ví dụ 175

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 175 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 4-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,89 – 2,82 (m, 1H), 2,65 – 2,59 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 449$(M+H)^+$.

Ví dụ 176

4-[2-(3,5-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 176 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3,5-diflophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 5,7, 2,8 Hz, 2H), 6,98 (tt, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,83 – 6,62 (m, 2H), 6,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 431$(M+H)^+$.

Ví dụ 177

6-metyl-4-[2-(4-metylphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 177 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 4-metylphenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 3H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 409$(M+H)^+$.

Ví dụ 178

4-[2-(2-metoxyphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 178 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-metoxyphenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 2H), 7,26 – 7,13 (m, 2H), 7,03 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 425$(M+H)^+$.

Ví dụ 179

6-metyl-4-{2-[(2-metylpyridin-3-yl)oxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 179 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-metylpyridin-3-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 410$(M+H)^+$.

Ví dụ 180

4-{2-[3-(dimetylamino)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 180 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3-(dimetylamino)phenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,52 – 6,43 (m, 2H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,90 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 438$(M+H)^+$.

Ví dụ 181

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 181 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on cho 2,4-diflophenol, để thu được

hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 6,9, 5,8 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 1H), 6,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,00 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,62 – 2,58 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 449(M+H)

Ví dụ 182

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 182 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 6-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 2,69 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 449$(M+H)^+$.

Ví dụ 183

2-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]benzonitril

Ví dụ 183 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-xyanophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 420$(M+H)^+$.

Ví dụ 184

4-[2-(3-clo-2-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 184 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-flo-3clophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,23

(m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 447$(M+H)^+$.

Ví dụ 185

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(naphthalen-1-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 185 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế naphthalen-1-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,96 – 7,87 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,44 (m, 4H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445$(M+H)^+$.

Ví dụ 186

4-[2-(2-flo-5-metylphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 186 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-flo-5metylphenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 427$(M+H)^+$.

Ví dụ 187

4-[2-(5-flo-2-metylphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 187 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 5-flo-2-metylphenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,11 – 7,96 (m, 1H), 7,91 (dt, J = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,07 – 6,91 (m, 2H), 6,91 – 6,81 (m, 1H), 6,31 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 427$(M+H)^+$.

Ví dụ 188

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(quinolin-7-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 188 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế quinolin-7-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 12,8, 5,7 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 4H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,50 (d, J = 16,9 Hz, 3H), 3,30 (d, J = 9,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446$(M+H)^+$.

Ví dụ 189

4-[2-(4-clo-3-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 189 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3-flo-4-clophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,01 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 10,3, 2,7 Hz, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 1H), 6,29 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 447$(M+H)^+$.

Ví dụ 190

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 190 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế pyridin-3-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 1H), 6,36 – 6,24 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 395$(M+H)^+$.

Ví dụ 191

4-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 191 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2,3-dihydro-1H-inden-5-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,88 – 2,79 (m, 4H), 2,03 (p, J = 7,4 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 435$(M+H)^+$.

Ví dụ 192

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[4-(propan-2-yl)phenoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 192 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 4-isopropylphenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 3H), 6,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,89 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H) MS (ESI+) m/z 437$(M+H)^+$.

Ví dụ 193

4-[2-(isoquinolin-8-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 193 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế isoquinolin-8-ol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,34 (bs, 1H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446$(M+H)^+$.

Ví dụ 194

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(3,4,5-triflophenoxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 194 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 3,4,5-triflophenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94

(dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 449$(M+H)^+$.

Ví dụ 195

4-(2-benzylphenyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 195 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế 1-benzyl-2-bromobenzen cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,92-6,93 (m, 3H), 5,95 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 315,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 196

4-(biphenyl-2-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 196 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế biphenyl-2-ylboronic axit cho Ví dụ 6a và Ví dụ 1e cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,88 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,08 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,77-5,78 (m, 1H), 3,38 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 301,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 197

4-[2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yloxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 197 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168c cho Ví dụ 138a, và 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol cho xyclopropylmetanol, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,6,12-6,13 (m, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 3,79-3,34 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,26-3,31 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 1H), 1,67-1,99 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 3H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 473,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 198

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 198 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168c cho Ví dụ 138a để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,13-6,14 (m, 1H), 3,99 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,11-1,14 (m, 4H), 0,45-,048 (m, 2H), 0,26-0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 199

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(4-oxoxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 197 (0,192g, 0,406mmol) được xử lý với 4,0 N hydro clorua trong dioxan (1,016mL, 4,06mmol), tetrahydrofuran (10mL), và nước (2mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Dung môi được loại, và cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, 10-80% CH_3CN/nước (TFA 0,1%)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,154g, 0,359mmol, hiệu suất 88%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 4,97-4,99 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,30 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,96-2,24 (m, 8H), 1,15 (t, J = 7,48 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 429,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 200

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 200a

2-bromo-N-(xyclopropylmetyl)-4-(etylsulfonyl)anilin

Ví dụ 200a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 147a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanamin cho xyclohexanamin, và Ví dụ 168b cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 200b

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 200b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 200a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H

NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,14 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86 (J = 8,85 Hz, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 5,50 (br s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (q, J = 7,12 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,48 Hz, 3H), 0,97-1,04 (m, 1H), 0,36-0,41 (m, 2H), 0,14-0,18 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 386,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 201

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 201a

2-bromo-4-(etylsulfonyl)-N-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)anilin

Ví dụ 200a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 147a, bằng cách thay thế (tetrahydrofuran-3-yl)metanamin cho xyclohexanamin, và Ví dụ 168b cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 201b

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 201b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 201a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,84 (J = 8,85 Hz, 1H), 5,95-5,97 (m, 1H), 5,70 (br s, 1H), 3,55-3,70 (m, 7H), 3,38 (dd, J = 8,54, 4,88 Hz, 2H), 3,10 (m, 5H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,47-1,55 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 402,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 202

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 199 (0,052g, 0,121mmol) và natri tetrahydroborat (6,89mg, 0,182mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Dung môi được loại, và chất rắn được xử lý với MeOH và vài giọt TFA. Dung dịch thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-80% CH_3CN/nước (TFA 0,1%)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (đỉnh rửa giải thứ

hai, 0,036g, 0,084mmol, hiệu suất 68,9%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14-6,16 (m, 1H), 4,62-4,63 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 5H), 3,25-3,31 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 431,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 203

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (đỉnh rửa giải thứ nhất) được tách là sản phẩm rất ít trong quá trình điều chế Ví dụ 202. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,09-6,11 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 4H), 1,27-1,38 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 431,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 204

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on

Ví dụ 204a

2-bromo-1-(xyclopropylmetoxy)-4-(etylsulfonyl)benzen

Ví dụ 204a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168b cho Ví dụ 138a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 204b

2-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Ví dụ 204b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6a, bằng cách thay thế Ví dụ 204a cho Ví dụ 1e, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 204c

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on

Ví dụ 204c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 80b cho Ví dụ 95c, và Ví dụ 204b cho Ví dụ 6a, lần lượt, để thu

được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,67 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,29-6,30 (m, 1H), 4,02 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,12 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,01-1,08 (m, 1H), 0,40-0,45 (m, 2H), 0,21-0,25 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 388,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 205

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 205 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế tetrahydrofuran-3-ol cho xyclopropylmetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,12 (m, 1H), 5,17-5,20 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,85-,1,91 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 389,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 206

4-{2-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 206 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế (3-flooxetan-3-yl)metanol cho xyclopropylmetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,16-6,17 (m, 1H), 4,52-4,64 (m, 8H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 407,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 207

6-(xyclopropylmetoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 207a

5-bromo-6-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 207a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế 86a cho Ví dụ 2a, và xyclopropylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 207b

6-(xyclopropylmetoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 207b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 207a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,44-7,45 (m, 3H), 7,33 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,22-6,24 (m, 1H), 4,23 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,14-1,24 (m, 1H), 0,47-0,52 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 374,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 208

6-(xyclopropylmetoxy)-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tách là sản phẩm rất ít trong quá trình điều chế Ví dụ 207b. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,53 (q, J = 4,88 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,21-6,22 (m, 1H), 4,25 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,47 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 1,14-1,24 (m, 1H), 0,47-0,52 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 389,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 209

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 209a

5-bromo-6-(xyclopropylmetylamino)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 209a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 96a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanamin cho xyclohexanamin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 209b

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 209b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 209a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H

NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,05-6,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,22 (d, J = 3,97 Hz, 2H), 1,06-1,10 (m, 1H), 0,34-0,38 (m, 2H), 0,15-0,17 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 374,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 210

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tách là sản phẩm rất ít trong quá trình điều chế Ví dụ 209b. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,21 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,04-6,05 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,22 (d, J = 5,19 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 2,75 Hz, 3H), 1,05-1,12 (m, 1H), 0,34-0,39 (m, 2H), 0,15-0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 386,7 $(M+H)^+$.

Ví dụ 211

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 199 (0,052g, 0,121mmol) trong tetrahydrofuran được xử lý với metylmagie bromua 3,0M trong tetrahydrofuran (0,485mL, 0,485mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Dung môi được loại, và chất rắn được xử lý với MeOH và vài giọt TFA. Dung dịch thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (C18, 10-80% CH_3CN/nước (TFA 0,1%)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (đỉnh rửa giải thứ nhất, 0,018g, 0,040mmol, hiệu suất 33,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,77 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,12 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,39-1,76 (m, 8H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 212

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (đỉnh rửa giải thứ hai) được tách là sản phẩm rất ít trong quá trình điều chế hợp chất Ví dụ 211. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

12,04 (s, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,23-1,26 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 445,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 213

4-[2-(xyclobutyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ống 4mL được nạp bằng một thanh khuấy, dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 138a (30mg, 0,063mmol) trong tetrahydrofuran (1mL), dung dịch chứa xyclobutanol (32mg,7 đương lượng,0,46mmol) trong tetrahydrofuran (1mL) và natri hydrua nguyên chất (19mg, 7 đương lượng, 0,46mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Nguyên liệu thô được lọc, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, 10-100% CH_3CN/nước (TFA 0,1%)) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,98 – 7,75 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,82 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,19 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 1,96 (p, J = 9,6 Hz, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,57 (m, 1H).). MS (ESI+) m/z 373 $(M+H)^+$.

Ví dụ 214

4-[2-(xyclopentylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 214 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế xyclopentylmetanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,93 – 7,81 (m, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,18 (dt, J = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 1,59 (dt, J = 17,2, 8,5 Hz, 2H), 1,44 (dd, J = 10,1, 4,8 Hz, 4H), 1,31 – 1,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 401 $(M+H)^+$.

Ví dụ 215

4-[2-(xyclohexyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 215 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế xyclohexanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,85 (dt, J = 4,1, 2,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 17,3, 5,9 Hz, 3H), 6,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,54 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,50 – 1,28 (m, 5H), 1,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 401 $(M+H)^+$.

Ví dụ 216

4-[2-(xyclopentyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 216 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế xyclopentanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,88 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,3, 7,4 Hz, 3H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,53 (dd, J = 3,5, 1,7 Hz, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 2H), 1,56 – 1,46 (m, 4H) MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ví dụ 217

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 217 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế (tetrahydrofuran-3-yl)metanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,90 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 9,4, 7,5 Hz, 1H), 3,58 (s, 5H), 3,62 – 3,52 (m, 6H), 3,40 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,63 – 1,51 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 403 $(M+H)^+$.

Ví dụ 218

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 218 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế 1-(2-hydroxyetyl)imidazolidin-2-on cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,90 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz,

2H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,35 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (s, 4H). MS (ESI+) m/z 431 $(M+H)^+$.

Ví dụ 219

4-[2-(2-xyclopropyletoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 219 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế 2-xyclopropyletanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,93 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,54 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 0,72 – 0,60 (m, 1H), 0,39 – 0,29 (m, 2H) MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ví dụ 220

4-[2-(xycloheptyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 220 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế xycloheptanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,57 – 1,30 (m, 8H). MS (ESI+) m/z 415 $(M+H)^+$.

Ví dụ 221

6-metyl-4-[2-(2-metylpropoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 221 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế 2-metylpropan-1-ol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 375 $(M+H)^+$.

Ví dụ 222

6-metyl-4-[2-{[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 222 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế (S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,96 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 3H), 6,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,9, 8,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 3H), 3,07 – 2,95 (m, 1H), 2,32 – 2,09 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 1H), 1,85 – 1,62 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$.

Ví dụ 223

6-metyl-4-{2-[(2-metylxyclopropyl)metoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 223 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế (2-metylxyclopropyl)metanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,94 – 7,79 (m, 2H), 7,41 – 7,28 (m, 3H), 6,16 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,19 (s, 3H), 0,91 (t, J = 11,4 Hz, 3H), 0,89 – 0,75 (m, 1H), 0,77 – 0,63 (m, 1H), 0,48 – 0,36 (m, 1H), 0,29 – 0,19 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ví dụ 224

4-[2-(xyclohexylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 224 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế xyclohexylmetanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,65 – 1,57 (m, 5H), 1,28 – 0,85 (m, 5H). MS (ESI+) m/z 415 $(M+H)^+$.

Ví dụ 225

6-metyl-4-{2-[2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 225 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,93 (dd, J = 8,7, 2,4

Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,4, 7,7 Hz, 3H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 – 3,42 (m, 1H), 3,19 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 3,04 (dt, J = 9,9, 5,0 Hz, 1H), 2,93 (dt, J = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 2,53 (dt, J = 3,5, 1,7 Hz, 2H), 2,34 – 2,19 (m, 1H), 2,06 (dtd, J = 12,9, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 1,96 – 1,72 (m, 3H), 1,51 (ddd, J = 16,7, 13,2, 9,3 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 430 $(M+H)^+$.

Ví dụ 226

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-{[(2R)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 226 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế (R)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,91 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 3H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,08 (qd, J = 9,9, 4,2 Hz, 2H), 3,81 (dt, J = 28,2, 14,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 2,09 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,66 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$.

Ví dụ 227

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 227 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế 2-morpholinoetanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,97 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 – 3,36 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,18 (s, 1H), 3,10 – 2,68 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 432 $(M+H)^+$.

Ví dụ 228

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 228 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế (S)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,88 (tt, J = 15,3, 7,7 Hz, 2H), 7,46 – 7,27 (m, 3H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,08 (qd, J = 9,9, 4,2 Hz,

2H), 3,83 (dd, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 2H), 1,85 – 1,69 (m, 2H) MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$.

Ví dụ 229

4-{2-[(1-tert-butoxypropan-2-yl)oxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 229 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế 1-tert-butoxypropan-2-ol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,92 – 7,80 (m, 2H), 7,45 – 7,24 (m, 3H), 6,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 8,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 433 $(M+H)^+$.

Ví dụ 230

4-{2-[(1S,4R)-bixyclo[2,2,1]hept-2-ylmetoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 230 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế (1S,4R)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-ylmetanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,43 – 7,28 (m, 3H), 6,14 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 4,01 – 3,78 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,18 – 2,00 (m, 2H), 1,50 – 1,34 (m, 2H), 1,32 – 1,15 (m, 3H), 1,14 – 0,95 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 427 $(M+H)^+$.

Ví dụ 231

6-metyl-4-{2-[(1-metylxyclopropyl)metoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 231 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế (1-metylxyclopropyl)metanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,90 – 7,83 (m, 2H), 7,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,48 – 0,41 (m, 2H), 0,31 – 0,25 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ví dụ 232

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 232 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế 1-(2-hydroxyetyl)pyrolidin-2-on cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,91 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,23 – 3,16 (m, 3H), 3,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,08 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,67 (p, J = 7,5 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 430 $(M+H)^+$.

Ví dụ 233

6-metyl-4-{2-[(4-metylxyclohexyl)oxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 233 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế 4-metylxyclohexanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 3H), 6,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,78 – 4,71 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,57 – 1,45 (m, 2H), 1,41 – 1,22 (m, 3H), 0,96 – 0,82 (m, 2H), 0,68 (d, J = 6,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 415 $(M+H)^+$.

Ví dụ 234

4-[2-(xyclobutylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 234 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 213, bằng cách thay thế xyclobutylmetanol cho xyclobutanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,94 – 7,80 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 13,2, 5,7 Hz, 3H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,19 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,99 – 1,62 (m, 6H). MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ví dụ 235

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]xyclopropansulfonamit

Ví dụ 235 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 27c cho Ví dụ 3, và xyclopropansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,7, 2,59 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,61-2,66 (m, 1H), 0,90-0,98 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 472,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 236

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-metoxyetansulfonamit

Ví dụ 236 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4, Phương pháp A, bằng cách thay thế Ví dụ 27b cho Ví dụ 3, và 2-metoxyetansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 490,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 237

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[trixyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-yloxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 237 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế 2-adamantanol cho xyclopropylmetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,85,2,44, HZ, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,18-6,19 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,06 (s, 2H), 1,80 (s, 5H), 1,62-1,65 (m, 5H), 1,34 (d, J = 11,29 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 453,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 238

4-[(xyclopropylmetyl)amino]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 238a

3-bromo-4-(xyclopropylmetylamino)benzensulfonamit

Ví dụ 238a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 96a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanamin cho xyclohexanamin, và 3-bromo-4-flobenzensulfonamit cho Ví dụ 86a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 238b

4-[(xyclopropylmetyl)amino]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 238b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 238a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,97 (br s, 2H), 6,80 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 0,97-1,03 (m, 1H), 0,35-0,39 (m, 2H), 0,13-0,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 373,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 239

4-[(xyclopropylmetyl)amino]-N-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tách là sản phẩm rất ít trong quá trình điều chế hợp chất Ví dụ 238b. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 4,58 Hz, 3H), 0,99-1,18 (m, 1H), 0,36-0,40 (m, 2H), 0,13-0,17 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 240

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 240a

2-bromo-1-((2,2-difloxyclopropyl)metoxy)-4-(etylsulfonyl)benzen

Ví dụ 240a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168b cho Ví dụ 138a, và (2,2-difloxyclopropyl)metanol cho xyclopropylmetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 240b

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 240b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 240a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 1H), 1,44-1,46 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 423,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 241

4-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 241a

4-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Sản phẩm từ Ví dụ 6a (0,2g, 0,467mmol), 4-bromo-1-iodo-2-metoxybenzen (0,16g, 0,514mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,013g, 0,014mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamant (0,014g, 0,047mmol) và kali phosphat tribazơ (0,347g, 1,634mmol) được kết hợp và sục argon trong 15 phút. Trong lúc đó, dung dịch chứa 4:1 dioxan/nước (7,5mL) được sục nitơ trong 15 phút và được chuyển bằng xilanh vào trong bình phản ứng trong điều kiện argon. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (Na_2SO_4), xử lý với silica gel được tạo nhóm chức với 3-mercaptopropyl trong 20 phút, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 10-80% etyl axetat trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,2g, 88%)

Ví dụ 241b

4-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Sản phẩm từ Ví dụ 241a (0,2g, 0,410mmol), kali hydroxit (0,460g, 8,21mmol) và xetyltrimetylamoni bromua (7,48mg, 0,021mmol) được kết hợp trong dioxan (8mL) và nước (4mL) và gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa các thể tích bằng nhau giữa etyl axetat và nước và độ pH được điều chỉnh đến giá trị độ pH= 7 bằng cách bổ sung từ từ HCl đặc. Lớp hữu cơ được tách và

rửa ba lần bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (Na_2SO_4), lọc, và cô. Tinh chế bằng cách nghiền trong diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,1g, 73%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,97 (s, 1 H) 7,05 - 7,42 (m, 5 H) 5,87 - 6,09 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 333/335 $(M+H)^+$.

Ví dụ 242

6-(2,4-diflophenoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 242a

5-bromo-6-(2,4-diflophenoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 86a (0,543g, 2mmol), 2,4-diflophenol (0,390g, 3,00mmol), và xesi cacbonat (1,955g, 6,00mmol) trong DMSO (10mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được trung hòa bằng HCl 10% và chiết với etyl axetat thêm hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (3:2 etyl axetat/hexan) trên silica gel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,53g, 1,451mmol, hiệu suất 72,6%).

Ví dụ 242b

6-(2,4-diflophenoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 242b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 242a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,19 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,35 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,34 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 433,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 243

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 243a

(3-bromo-4-flophenyl)(triflometyl)sulfan

3-bromo-4-flobenzenthiol (2,071g, 10mmol) trong dimetylformamit (10mL) được xử lý với natri hydrua 60% (0,480g, 12,00mmol). Dung dịch này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Trifloiodometan (2,74g, 14,00mmol) được giải phóng vào trong bóng với van 3 chiều. Sau đó, bóng này được đặt lên trên bình nón và trifloiodometan được giải phóng vào phản ứng. Sau 1 giờ, tất cả chất bên trong bóng đi ra hết. và bóng được nạp lại với 2,74g trifloiodometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước, và chiết với etyl axetat nhiều lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Chất dầu thu được được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 243b

2-bromo-1-flo-4-(triflometylsulfonyl)benzen

Ví dụ 243a (2,75g, 10,00mmol) trong axetonitril (4mL), cacbon tetraclorua (4,00mL), và nước (16,00mL) được xử lý với natri periodat (6,42g, 30,0mmol) và ruteni(III) clorua hydrat (0,023g, 0,100mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Diclometan (100mL) được bổ sung vào vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được lọc qua miếng đệm chứa tác nhân lọc. Dịch lọc được xử lý với natri bicacbonat bão hòa (50mL). và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước sau đó được chiết ba lần nữa với diclometan. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat 5% trong hexan để thu được 2,14g hợp chất nêu ở đề mục này (7,85mmol, hiệu suất 79%).

Ví dụ 243c

2-bromo-1-(xyclopropylmetoxy)-4-(triflometylsulfonyl)benzen

Ví dụ 243c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 243b cho Ví dụ 138a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 243d

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 243d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 243c cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H

NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,09 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,48-0,50 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 427,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 244

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 244a

Ví dụ 244a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 96a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanamin cho xyclohexanamin, và Ví dụ 243b cho Ví dụ 86a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 244b

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 244b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 244a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,96-5,97 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 1,01-1,06 (m, 1H), 0,39-0,43 (m, 2H), 0,16-0,20 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 426,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 245

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 245a

5-bromo-6-(xyclopropylmetylamino)-N,N-dimetylpyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 245a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 96a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanamin cho xyclohexanamin, và Ví dụ 110a cho Ví dụ 86a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 245b

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 245b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 245a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 2H), 6,69 (t, J = 5,34 Hz, 1H), 6,03-6,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,62 (s, 6H), 1,05-1,12 (m, 1H), 0,34-0,39 (m, 2H), 0,15-0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 246

6-(2,4-diflophenoxy)-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tách là sản phẩm rất ít trong quá trình điều chế hợp chất Ví dụ 242b. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,19 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,60 (q, J = 4,78 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,36 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,34-6,35 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,50 (d, J = 4,88 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 477,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 247

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-6-metylphenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 247a

2-bromo-1-(xyclopropylmetoxy)-3-metylbenzen

Bình nón thể tích 250mL với thanh khuấy được nạp 2-bromo-3-metylphenol (2,86g, 15,3mmol), (bromometyl)xyclopropan (1,80mL, 18,6mmol) và xesi cacbonat (7,46g, 22,9mmol) trong dimetylformamit (50mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được phân chia giữa etyl axetat (200mL) và dung dịch natri clorua bão hòa (200mL). Phần hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,7g, 100%).

Ví dụ 247b

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-6-metylphenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 247b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7d, bằng cách thay thế, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 247a cho sản phẩm ở Ví dụ 7c và khuấy ở 65°C trong 2,5 giờ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 247c

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-6-metylphenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 247c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4b, bằng cách thay thế, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 247b cho sản phẩm ở Ví dụ 4a để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,91 (bds, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H) 0,99 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS (DCI+) m/z 309,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 248

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 248a

2-bromo-4-(etylsulfonyl)-1-(4-metoxyxyclohexyloxy)benzen

4-metoxyxyclohexanol (hỗn hợp chứa 70% đồng phân cis và 30% đồng phân trans) (0,521g, 4,00mmol) trong dioxan (20mL) được xử lý với natri hydrua (0,240g, 6,00mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này hợp chất Ví dụ 168b (0,534g, 2mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat thêm hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 70:30 etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,29g, hiệu suất 38,4%).

Ví dụ 248b

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 248b (đỉnh rửa giải thứ hai) được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 248a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,78-7,80 (m,

2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,63-4,66 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,65-1,72 (m, 6H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,32, 3H). MS (ESI+) m/z 445,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 249

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 249a

3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)benzensulfonamit

Ví dụ 249a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế 3-bromo-4-flobenzensulfonamit cho Ví dụ 2a, và xyclopropylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 249b

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 249b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 249a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 3H), 6,15-6,16 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,08-1,13 (m, 1H), 0,44-0,49 (m, 2H), 0,25-0,28 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 374,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 250

4-(xyclopropylmetoxy)-N-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tách là sản phẩm rất ít trong quá trình điều chế hợp chất Ví dụ 249b. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 6,14 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,41 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 1,07-1,15 (m, 1H), 0,45-0,50 (m, 2H), 0,26-0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 388,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 251

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 251a

2-bromo-1-(xyclopropylmetoxy)-3-metyl-4-nitrobenzen

Ví dụ 251a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 247a, bằng cách thay thế 2-bromo-3-metyl-4-nitrophenol cho 2-bromo-3-metylphenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 251b

4-(6-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-3-nitrophenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 251b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7d, bằng cách thay thế, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 251a cho sản phẩm ở Ví dụ 7c và khuấy ở 65°C trong 2,5 giờ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 251c

4-(3-amino-6-(xyclopropylmetoxy)-2-metylphenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 251c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 251b cho sản phẩm ở Ví dụ 2b để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 251d

N-(4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)etansulfonamit

Ví dụ 251d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 251c cho Ví dụ 3, và etansulfonyl clorua cho metansulfonyl clorua, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (bds, 1H), 8,89 (bds, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,27 (m, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 416,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 252

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 252a

1-(2,4-diflophenoxy)-4-(metylsulfonyl)-2-nitrobenzen

Hỗn hợp chứa 1-flo-4-(metylsulfonyl)-2-nitrobenzen (20g, 91mmol), 2,4-diflophenol (11,87g, 91mmol) và kali cacbonat (12,6g, 91mmol) trong DMSO (90mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dội tắt bằng nước và chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat/hexan tỷ lệ 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28g, hiệu suất 89%).

Ví dụ 252b

2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)anilin

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 252a (10,0g, 30,4mmol) trong tetrahydrofuran (150mL) được bổ sung vào 10% Pd/C (1,616g, 15,18mmol) trong bình 250mL và hỗn hợp này được khuấy cho 24 giờ dưới áp suất 30 psi hydro ở 40°C. Hỗn hợp này được lọc qua màng nilông và cô. Cặn được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 70:30 etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,6g, hiệu suất 55%).

Ví dụ 252c

1-(2,4-diflophenoxy)-2-iodo-4-(metylsulfonyl)benzen

Ví dụ 252b (5,00g, 16,7mmol) trong dioxan (30mL) được xử lý với HCl đặc (150mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này natri nitrit (1,383g, 20,05mmol) trong nước (6mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Bổ sung vào dung dịch này kali iodua (5,55g, 33,4mmol) trong nước (20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 10°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (magie sulfat khan), lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký

nhanh (silica gel, 2:3 etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,9g, hiệu suất 89%)

Ví dụ 252d

Etyl 1-benzyl-6-metyl-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 70e (2g, 5,14mmol), bis(pinacolato)diboron (2,61g, 10,3mmol), kali axetat (1,11g, 11,3mmol tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,235g, 0,257mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,245g, 0,514mmol) trong dioxan (50mL) được khuấy ở 90°C trong 16 giờ dưới áp suất argon. Hỗn hợp này được lọc qua celit, được rửa bằng etyl axetat nhiều lần và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient etyl axetat 50-75%/ete dầu mỏ) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,15g, hiệu suất 40%).

Ví dụ 252e

Etyl 1-benzyl-4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 252d (2,3g, 5,27mmol), Ví dụ 252c (2,270g, 5,54mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,154g, 0,527mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,121g, 0,132mmol) và kali phosphat (1,119g, 5,27mmol) được kết hợp và phun argon trong 30 phút. Hỗn hợp chứa dioxan đã đuổi khí (30mL) và nước (7,5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (natri sulfat khan), lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20-100% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,77g, hiệu suất 33,4%).

Ví dụ 252f

Etyl 4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 252e, anisol (1,585mL, 14,51mmol) và cô sulfuric axit (4,3mL, 81mmol) trong axit trifloaxetic (20mL, 260mmol) được gia nhiệt ở 90°C trong 4 giờ. Axit trifloaxetic dư được loại trong điều kiện áp suất giảm, và cặn

được phân chia giữa nước (100mL) và etyl axetat (200mL). Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch bão hòa natri bicacbonat (100mL), sau đó dung dịch natri clorua bão hòa (100mL), làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được thu lấy trong metanol (50mL) và chất rắn thu được được lọc, tráng bằng metanol, và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,1g, hiệu suất 63%).

Ví dụ 252g

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylic axit

Ví dụ 252f (1,1g, 2,2mmol) trong dioxan (60mL) được xử lý với 2,0 M aqueous lithi hydroxit (4,38mL, 8,76mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước (50mL) và độ pH được điều chỉnh đến 5 bằng HCl (3M). Chất rắn thu được được lọc và hòa tan trong etyl axetat (200mL). Dung dịch này được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,85g, hiệu suất 77%).

Ví dụ 252h

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Bổ sung oxalyl clorua (0,037mL, 0,42mmol) và dimetylformamit (0,816µl, 10,5 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 252g (0,10g, 0,21mmol) trong diclometan khan (5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô. Cặn được hòa tan lại trong trong diclometan (5mL) và xử lý với amoni hydroxit (2mL, 92mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước (15mL) và etyl axetat (25mL). Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat (2 x 15mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được nghiền với etyl axetat và chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng diclometan và sấy trong điều kiện chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, hiệu suất 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,33 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,98-7,88 (m, 1H),

7,82 (s, 1 H), 7,56-7,40 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,59 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 474,1 $(M+H)^+$

Ví dụ 253

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-N-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 253 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 252h, bằng cách thay thế etanamin cho amoni hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,32 (s, 1 H), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,21 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,59 (s, 3 H), 3,30-3,23 (m, 5 H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 502,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 254

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-N-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 254 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 252h, bằng cách thay thế 2,2,2-trifloetanamin cho amoni hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,56 (s, 1 H), 8,94 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1 H), 7,98-7,89 (m, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 1 H), 7,03-7,00 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,26 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 556,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 255

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(morpholin-4-ylcacbonyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 255 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 252h, bằng cách thay thế morpholin cho amoni hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (s, 1 H), 7,88 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1 H), 7,59-7,42 (m, 3 H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,59 (s, 3 H), 3,55 (m, 8H), 3,27 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 544,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 256

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 256 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 252h, bằng cách thay thế 1-metylpiperazin cho amoni hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,60 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,38 (m, 4 H), 2,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 557,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 257

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-N-(1,3-thiazol-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 257 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 252h, bằng cách thay thế thiazol-2-amin cho amoni hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s, 1 H), 12,49 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,92 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,45 (m, 4 H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3 H), 3,28 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 557,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 258

Etyl 4-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

Ví dụ 258 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế etyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat cho xyclopropylmetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,41 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 3,98 (q, J = 7,02 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,43-1,55 (M, 2H), 1,13 (t, J = 7,02 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 474,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 259

4-[2-etoxy-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được tách ở dạng sản phẩm thứ yếu trong quá trình điều chế hợp chất Ví dụ 258. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,28 (t,

J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,17 (q, J = 6,92 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,02 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 347,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 260

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (đỉnh rửa giải thứ nhất) được tách ở dạng sản phẩm thứ cấp trong quá trình điều chế hợp chất Ví dụ 248b. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,14-3,18 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,32, 3H). MS (ESI+) m/z 445,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 261

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 261a

(3-bromo-4-flophenyl)(isopropyl)sulfan

Ví dụ 261a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 168a, bằng cách thay thế 2-iodopropan cho iodoetan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 261b

2-bromo-1-flo-4-(isopropylsulfonyl)benzen

Ví dụ 261b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 168b, bằng cách thay thế Ví dụ 261a cho Ví dụ 168a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 261c

2-bromo-N-(xyclopropylmetyl)-4-(isopropylsulfonyl)anilin

Ví dụ 261c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 147a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanamin cho xyclohexanamin, và Ví dụ 261b cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 261d

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 261d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 261c cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 5,98-5,99 (m, 1H), 5,61 (br s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,03 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 7,02 Hz, 6H), 0,98-1,14 (m, 1H), 0,36-0,41 (m, 2H), 0,14-0,18 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 400,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 262

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 262 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 251c cho Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,13 (m, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 263

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit

Ví dụ 263a

1-bromo-2-(xyclopropylmetoxy)-4-metyl-5-nitrobenzen

Ví dụ 263a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 247a, bằng cách thay thế 2-bromo-5-metyl-4-nitrophenol cho 2-bromo-3-metylphenol để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 263b

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-4-metyl-5-nitrophenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 263b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7d, bằng cách thay thế, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 263a cho sản phẩm ở Ví dụ 7c và khuấy ở 65°C trong 2,5 giờ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 263c

4-(5-amino-2-(xyclopropylmetoxy)-4-metylphenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 263c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 3, bằng cách thay thế, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 263b cho sản phẩm ở Ví dụ 2b để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 263d

N-(4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)metansulfonamit

Ví dụ 263d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp A), bằng cách thay thế Ví dụ 263c cho Ví dụ 3, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,11 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 264

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yloxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 264a

4-(2-bromo-4-(etylsulfonyl)phenoxy)tetrahydro-2H-thiopyran

Ví dụ 264a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168b cho Ví dụ 138a, và tetrahydro-2H-thiopyran-4-ol cho xyclopropylmetanol, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 264b

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yloxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 264b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 264a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,77 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,69-4,72 (m, 1H),

3,58 (s, 3H), 3,28 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,13 (d, J = 7,32 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 433,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 265

4-{2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 265 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 168b, bằng cách thay thế 264b cho Ví dụ 168a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,09 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,30 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 3,01-3,04 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 465,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 266

6-(2,4-diflophenoxy)-N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 266a

5-bromo-6-(2,4-diflophenoxy)-N,N-dimetylpyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 242a (0,365g, 1mmol) trong dimetylformamit (5mL) được xử lý với natri hydrua 60% (0,120g, 3,00mmol). Dung dịch này được khuấy trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này iodometan (0,355g, 2,500mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat thêm hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,365g, 0,928mmol, hiệu suất 93%).

Ví dụ 266b

6-(2,4-diflophenoxy)-N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 266b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 266a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,18 (d, J

= 2,44 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,35 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,33-6,34 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,71 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 461,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 267

4-[2-(xyclopropylamino)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 267a

2-bromo-N-xyclopropyl-4-(etylsulfonyl)anilin

Ví dụ 267a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 147a, bằng cách thay thế xyclopropylamin cho xyclohexanamin, và Ví dụ 168b cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 267b

4-[2-(xyclopropylamino)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 267b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 267a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,32 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 2,63-2,67 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 0,95-0,97 (m, 2H), 0,62-0,68 (m 2H). MS (ESI+) m/z 372,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 268

4-(5-(etylsulfonyl)-2-(cis-4-metoxy-4-metylxyclohexyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 268a

8-(2-bromo-4-(etylsulfonyl)phenoxy)-1,4-dioxaspiro[4,5]decane

Ví dụ 268a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168b cho Ví dụ 138a, và 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol cho xyclopropylmetanol, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 268b

4-(2-bromo-4-(etylsulfonyl)phenoxy)xyclohexanon

Ví dụ 268b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 199, bằng cách thay thế Ví dụ 268a cho Ví dụ 197, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 268c

(cis)-4-(2-bromo-4-(etylsulfonyl)phenoxy)-1-metylxyclohexanol

Ví dụ 268b (0,95g, 2,63mmol) trong THF (15mL) được làm nguội đến 0°C. Dung dịch này được xử lý với metylmagie bromua 3,0M (2,63mL, 7,89mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dội tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa và được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat/hexan tỷ lệ 1:1 để thu được hai phân đoạn. Ví dụ 268c là phân đoạn thứ nhất rửa giải từ cột này.

Ví dụ 268d

2-bromo-4-(etylsulfonyl)-1-((cis)-4-metoxy-4-metylxyclohexyloxy)benzen

Ví dụ 268c (0,43g, 1,140mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được xử lý với natri hydrua 60% (0,182g, 4,5mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này iodometan (2) (0,65g, 4,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat thêm hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,356g, 0,910mmol, hiệu suất 80%).

Ví dụ 268e

4-(5-(etylsulfonyl)-2-(cis-4-metoxy-4-metylxyclohexyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 268e được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 268d cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,69-1,78 (m, 4H), 1,46-1,53 (m, 2H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 459,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 269

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-N,N,6-trimetyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 269 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 252h, bằng cách thay thế dimetylamin cho amoni hydroxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,72 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,12 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 502,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 270

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[4-(metylsulfonyl)phenoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 270 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 4-(metylsulfonyl)phenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, J -= 8,54 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 6,24-6,25 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,17 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 471,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 271

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 271a

2-bromo-1-(2,4-diflophenoxy)-4-(isopropylsulfonyl)benzen

Ví dụ 271a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế Ví dụ 261b cho Ví dụ 138a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 271b

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 271b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 271a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,31 (t, J = 2,75 Hz,

1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,54, Hz, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3.,44-3,48 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,02 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 459,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 272

6-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dietyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 272a

5-bromo-6-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dietylpyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 272a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 266a, bằng cách thay thế Ví dụ 207a cho Ví dụ 242a, và etyl iodua cho iodometan, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 272b

6-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dietyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 272b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 272a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,15-6,16 (m, 1H), 4,24 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,21 (q, J = 7,02 Hz, 4H), 1,17-1,20 (m, 4H), 1,08 (t, J = 7,02 Hz, 6H), 0,47-0,51 (m, 2H), 0,29-0,32 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 431,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 273

4-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dimetyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 273a

3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dimetylbenzensulfonamit

Ví dụ 273a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 266a, bằng cách thay thế Ví dụ 249a cho Ví dụ 242a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 273b

4-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dimetyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 273b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 273a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H

NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,12-6,13 (m, 1H), 3,98 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 3,21 (q, J = 7,02 Hz, 4H), 1,11-1,15 (m, 1H), 0,46-0,49 (m, 2H), 0,27-0,30 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 274

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-flophenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 274a

2-bromo-1-(xyclopropylmetoxy)-4-flobenzen

Bổ sung xyclopropanmetanol (0,209mL, 2,62mmol), triphenylphosphin (0,687g, 2,62mmol), và DIAD (0,509mL, 2,62mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-4-flophenol (0,50g, 2,6mmol) trong tetrahydrofuran (13mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nghiền với hexan. Hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc chứa sản phẩm được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (400mg, hiệu suất 62%).

Ví dụ 274b

Axit (2-(xyclopropylmetoxy)-5-flophenyl)boronic

Bổ sung nBuLi (0,180mL dung dịch 2,5M trong hexan, 0,449mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 274a (0,1g, 0,408mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) ở -20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, sau đó làm nguội đến -40°C. 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,092mL, 0,449mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được dội tắt bằng axit xitric 1M ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó chiết với etyl axetat. Các lớp được tách, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 10-33% etyl axetat/hexan građient) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất 20%).

Ví dụ 274c

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-flophenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Nitơ được sục qua dung dịch dimetoxyetan/etanol tỷ lệ 4:1 trong 20 phút. Ống dùng trong lò vi sóng được nạp hợp chất Ví dụ 1e (0,05g, 0,131mmol), Ví dụ 274b (0,046g, 0,144mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (7,58mg, 6,56µmol), và xesi florua (0,060g, 0,393mmol). Ống này được đậy kín và sục nitơ. Hỗn hợp dimetoxyetan/etanol tỷ lệ 4:1 (0,5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 120°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 20-80% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, hiệu suất 23%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,98 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,26 (t, J = 2,71 Hz, 1 H), 7,05 - 7,18 (m, 3 H), 6,14 (dd, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H), 3,80 (d, J = 6,78 Hz, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 0,98 - 1,09 (m, 1 H), 0,39 - 0,46 (m, 2 H), 0,17 - 0,22 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 313,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 275

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(triflometyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 275a

2-bromo-1-(2,4-diflophenoxy)-4-(triflometyl)benzen

Hỗn hợp chứa 3-bromo-4-flobenzotriflorua (0,5mL, 3,52mmol), 2,4-diflophenol (0,337mL, 3,52mmol), và kali cacbonat (0,486g, 3,52mmol) trong dimetylformamit (7mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 0-10% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g, hiệu suất 80%).

Ví dụ 275b

Axit (2-(2,4-diflophenoxy)-5-(triflometyl)phenyl)boronic

Bổ sung 0,5mL dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 275a (1,099g, 3,11mmol) trong tetrahydrofuran (1,5mL) vào huyền phù chứa magie (0,083g, 3,42mmol) trong tetrahydrofuran (1,00mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm (khoảng 40-50°C) cho đến

khi phản ứng bắt đầu. Dung dịch còn lại chứa bromua bắt đầu được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Dung dịch thu được được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa trimetyl borat (0,696mL, 6,23mmol) trong tetrahydrofuran (1,5mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, dội tắt bằng nước đá và sau đó trung hòa bằng 2 M HCl. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 10-33% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (650mg, hiệu suất 66%).

Ví dụ 275c

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(triflometyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 275c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 274c, bằng cách thay thế ví dụ 275b cho ví dụ 274b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,49 (td, J = 11,36, 8,65, 3,05 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 1 H), 7,28 (t, J = 2,71 Hz, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 421,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 276

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(hydroxymetyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Bổ sung lithi nhôm hydrua (1M trong tetrahydrofuran, 0,398mL, 0,398mmol) vào huyền phù chứa hợp chất Ví dụ 252f (0,20g, 0,40mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) khuấy ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và cặn được phân chia giữa etyl axetat (30mL) và nước (20mL). Hỗn hợp này được lọc để loại các nguyên liệu không hòa tan. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được nghiền với diclometan và chất rắn thu được được lọc và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10g, hiệu suất 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,91 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz,

1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,38 (m, 3 H), 7,20-7,15 (m, 1H),6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,11 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3 H), 3,16 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 461,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 277

4-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 277 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế 2,3-dihydro-1H-inden-2-ol cho xyclopropylmetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,97 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 5,41-5,44 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,97 (dd, J = 16,94, 1,98 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 435,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 278

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(1-hydroxyetyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 278a

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carbaldehyt

Vào dung dịch chứa hợp chất Ví dụ 276 (1,0g, 2,2mmol) trong diclometan (50mL) ở 0°C, bổ sung Dess-MartinPeriodinane (1,84g, 4,34mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch chứa natri bisulfit (0,9g, 9mmol) trong dung dịch bão hòa natri bicacbonat (5mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút và chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô (natri sulfat khan), lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,80g, hiệu suất 70%).

Ví dụ 278b

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(1-hydroxyetyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Vào dung dịch chứa hợp chất Ví dụ 278a (0,20g, 0,44mmol) trong tetrahydrofuran (6mL) ở 0°C, bổ sung metylmagie bromua (1,0M trong

tetrahydrofuran, 0,873mL, 0,873mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và sau đó dung dịch HCl 1M (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được cô và được phân chia giữa dung dịch natri clorua bão hòa (10mL) và etyl axetat (2 x 30mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa (30mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (silica gel, diclometan/metanol, 15/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51mg, hiệu suất 24 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,55-7,50 (m, 1 H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 3,57 (s, 3 H), 3,25 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 475,1 $(M+1)^+$.

Ví dụ 279

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(dimetylamino)metyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Bổ sung kẽm clorua (0,059g, 0,436mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 278a (0,20g, 0,44mmol) và dimetylamin hydroclorua (0,071g, 0,873mmol) trong metanol (6mL), ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, và sau đó natri xyanoborohydrua (0,055g, 0,873mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 ngày. Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng metanol (10mL), và chất rửa giải được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (silica gel, diclometan/metanol,15/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75mg, hiệu suất 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1H), 7,25-7,06 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,71 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,28 (s, 6 H). MS (ESI+) m/z 488,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 280

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 280 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 279, bằng cách thay thế morpholin cho dimetylamin hydroclorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,98 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1

H), 7,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56-7,50 (m, 1 H), 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (s, 2 H), 3,49-3,47 (m, 4 H), 3,26 (s, 3H), 2,31 (m, 4 H). MS (ESI+) m/z 530,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 281

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 281 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 279, bằng cách thay thế 1-metylpiperazin cho dimetylamin hydroclorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,94 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,55-7,49 (m, 1 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,52 (s, 2 H), 3,26 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 8 H), 2,09 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 543,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 282

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(phenylamino)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 282 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 279, bằng cách thay thế anilin cho dimetylamin hydroclorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,95 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,29-7,28 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,31 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 536,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 283

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(1,3-thiazol-2-ylamino)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 283 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 279, bằng cách thay thế thiazol-2-amin cho dimetylamin hydroclorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,99 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,86-7,83 (m, 2 H), 7,51-7,45 (m, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,94 (m,

1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 543,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 284

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(tetrahydrofuran-3-ylamino)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 284 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 279, bằng cách thay thế tetrahydrofuran-3-amin cho dimetylamin hydroclorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,86 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,87-7,85 (m, 2 H), 7,54-7,39 (m, 3 H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,57-3,53 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 3,14-3,13 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1 H), 1,58-1,57 (m, 1 H). MS (ESI+) m/z 530,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 285

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(phenylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 285a

1-(xyclopropylmetoxy)-4-(phenylsulfonyl)benzen

Ví dụ 285a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế 1-flo-4-(phenylsulfonyl)benzen cho Ví dụ 138a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 285b

2-bromo-1-(xyclopropylmetoxy)-4-(phenylsulfonyl)benzen

Ví dụ 285a (0,087g, 0,3mmol) trong axit axetic (5mL) được làm nguội đến 0°C. Bổ sung vào dung dịch này 1-bromopyrolidin-2,5-dion (2) (0,059g, 0,330mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat thêm hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,032g, 0,087mmol, hiệu suất 29%).

Ví dụ 285c

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(phenylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 285c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 285b cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,80 (s, 1H), 7,63-7,74 (m, 4H), 7,36-7,46 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,04-7,06 (m, 2H), 5,80-5,81 (m, 1H), 3,72 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 0,82-0,89 (m, 1H), 0,29-0,24 (m, 2H), 0,00-0,04 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 434,9 $(M-H)^+$.

Ví dụ 286

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 286a

4-(3-bromo-4-flophenylsulfonyl)morpholin

3-bromo-4-flobenzen-1-sulfonyl clorua (0,44g, 1,609mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được xử lý với morpholin (0,294g, 3,38mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại, và cặn được nạp lên trên cột silica gel và rửa giải bằng 20% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,45g, 1,388mmol, hiệu suất 86%).

Ví dụ 286b

4-(3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)phenylsulfonyl)morpholin

Ví dụ 286b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 286a cho Ví dụ 138a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 286c

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 286c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 286b cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,11-6,13 (m, 1H), 3,97 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,62-3,65 (m, 4H), 3,57 (s, 3H),

2,86-2,88 (m, 4H), 0,45-0,48 (m, 2H), 0,27-0,29 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 444,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 287

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 287a

3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)benzaldehyt

Hỗn hợp chứa 3-bromo-4-flobenzaldehyt (4,06g, 20mmol), 2,4-diflophenol (2,60g, 20mmol) và xesi cacbonat (7,17g, 22mmol) trong dimetyl sulfoxit (20mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa hai lần, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,94g, 95%).

Ví dụ 287b

(3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)phenyl)metanol

Vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 287a (3,76g, 12mmol) trong hỗn hợp chứa etanol (10mL) và tetrahydrofuran (10mL), bổ sung natri borohydrit (0,136g, 3,60mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được phân chia bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,72g, 98%).

Ví dụ 287c

2-bromo-4-(bromometyl)-1-(2,4-diflophenoxy)benzen

Bổ sung từng giọt phospho tribromua (1,11mL, 11,7mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 287b (3,70g, 11,74mmol) trong diclometan (20mL),. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ, và rót vào trong nước đá. Độ pH được điều chỉnh đến giá trị pH bazơ bằng cách thận trọng bổ sung dung dịch bão hòa natri bicacbonat và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,15g, 93%).

Ví dụ 287d

(3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)benzyl)(metyl)sulfan

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 287c (1,512g, 4,00mmol) và natri thiometoxit (0,280g, 4,00mmol) trong dimetylformamit (8mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa hai lần, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,38g, 100%).

Ví dụ 287e

2-bromo-1-(2,4-diflophenoxy)-4-(metylsulfonylmetyl)benzen

Bổ sung oxon (5,16g, 8,40mmol) trong nước (15mL) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất Ví dụ 287d (1,38g, 4,00mmol) trong metanol (15mL) được. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 đến 40% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,49g, 98%).

Ví dụ 287f

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonylmetyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 287e (94mg, 0,25mmol), Ví dụ 6a (107mg, 0,250mmol), kali phosphat (186mg, 0,875mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (6,9mg, 7,5 µmol) và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamant (6,6mg, 0,023mmol) được kết hợp trong ống vi sóng và làm sạch bằng nitơ trong 15 phút. Hỗn hợp chứa dioxan (2mL) và nước (0,5mL) được làm sạch bằng nitơ trong 15 phút và chuyển sang ống vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, xử lý với silica gel được tạo nhóm chức với 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 1 đến 2% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (62mg, 41%).

Ví dụ 287g

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 287f (59,9mg, 0,100mmol), kali hydroxit (84mg, 1,5mmol) và xetyltrimetylamoni bromua (1,8mg, 5,0 µmol) được kết hợp vàp hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (4mL) và nước (2mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C cho 44 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Bổ sung vào hỗn hợp này nước, và độ pH được điều chỉnh đến giá trị độ pH 7 bằng cách bổ sung HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa hai lần, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 2 đến 4% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (31mg, 70%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm12,04 (s, 1 H) 7,57 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 7,26 - 7,48 (m, 4 H) 7,16 - 7,26 (m, 1 H) 7,00 - 7,11 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 6,23 - 6,33 (m, 1 H) 4,51 (s, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 2,94 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 445 $(M+H)^+$.

Ví dụ 288

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 288a

2-flo-5-(metylthio)pyridin

Hỗn hợp chứa 5-bromo-2-flopyridin (2,05g, 11,7mmol) và N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametyletan-1,2-diamin (2,27mL, 15,1mmol) được làm sạch bằng nitơ trong 45 phút. Toluen (116mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C. N-butyllithi (2,5 M trong hexan, 5,59mL, 14,0mmol) được bổ sung từng giọt vào trong 6 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Dimetyl disulfit (1,26mL, 14,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C, sau đó dội tắt ngay lập tức bằng dung dịch bão hòa amoni clorua. Các lớp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat 10%/heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,00g, 60%).

Ví dụ 288b

2-flo-5-(metylsulfonyl)pyridin

Bổ sung từng phần axit 3-clobenzoperoxoic (7,15g, 31,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 288a (2,17g, 15,2mmol) trong diclometan (50,5mL) trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Sử dụng thêm axit 3-clobenzoperoxoic (2,62g, 15,16mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dội tắt bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-10% metanol/diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,81g, 68 %).

Ví dụ 288c

5-(metylsulfonyl)pyridin-2(1H)-on

Ví dụ 288b (0,679g, 3,88mmol) được xử lý với axit axetic (35,2mL) và nước (3,52mL) ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,700g, 100%).

Ví dụ 288d

3-bromo-5-(metylsulfonyl)pyridin-2(1H)-on

Bổ sung từng giọt brom (0,201mL, 3,91mmol) ở dạng dung dịch trong axit axetic (1,7mL) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 288c (0,671g, 3,87mmol) và natri axetat (0,318g, 3,87mmol) trong axit axetic (8,50mL)brom. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Brom (0,05mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và dội tắt bằng 100mL dung dịch natri thiosulfat 10%. Huyền phù thu được được lọc, và chất rắn được gộp lại và sấy trong 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,64g, 66%).

Ví dụ 288e

3-bromo-2-clo-5-(metylsulfonyl)pyridin

Ví dụ 288d (0,6395g, 2,54mmol) được xử lý với phospho oxyclorua (12,7mL) ở 110°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và rót lên trên đá. Huyền phù thu được được lọc và tráng bằng nước, và chất rắn màu

trắng đục được gộp lại và sấy trong lò sấy chân không 60°C trong 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,244g, 35%).

Ví dụ 288f

3-bromo-2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)pyridin

Ví dụ 288f được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2,4-diflophenol cho phenol, và Ví dụ 288e cho Ví dụ 2a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 288g

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 288g được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4a, bằng cách thay thế Ví dụ 288f cho Ví dụ 7c để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 288h

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 288h được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4b, bằng cách thay thế Ví dụ 288g cho Ví dụ 4a để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 12,16 (s, 1H) 8,59 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,48 (m, 2H) 7,34 (t, J = 2,71 Hz, 1H) 7,16 (m, 1H) 6,36 (dd, J = 2,71, 2,03 Hz, 1H) 3,61 (s, 3H) 3,35 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 432,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 289

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(pyridin-3-yloxy)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 289a

2-(clometyl)-4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 276 (0,50g, 1,09mmol) và thionyl clorua (5,0mL, 69mmol) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm và cặn được sấy trong điều kiện chân không trong 1 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 289b

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(pyridin-3-yloxy)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Bổ sung natri hydrua (16mg, 0,407mmol) vào dung dịch chứa pyridin-3-ol (0,039g, 0,407mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Bổ sung vào dung dịch này Ví dụ 289a (0,25g, 0,204mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong hỗn hợp chứa etyl axetat (30mL) và dung dịch natri clorua bão hòa (20mL). Lớp nước được chiết với etyl axetat (20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, nước (10 mM NH_4HCO_3):axetonitril, građient 25-50%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, hiệu suất 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,52 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,56 - 7,38 (m, 5 H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,58 (s, 3 H), 3,25 (s, 3H).). MS (ESI+) m/z 538,1 $(M+1)^+$.

Ví dụ 290

4-[5-(xyclopropylsulfonyl)-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 290a

(3-bromo-4-flophenyl)(xyclopropyl)sulfan

Ví dụ 290a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 168a, bằng cách thay thế bromoxyclopropan cho iodoetan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

Ví dụ 290b

2-bromo-4-(xyclopropylsulfonyl)-1-flobenzen

Ví dụ 290b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 168b, bằng cách thay thế Ví dụ 290a cho Ví dụ 168a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 290c

2-bromo-4-(xyclopropylsulfonyl)-1-(2,4-diflophenoxy)benzen

Ví dụ 290c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế Ví dụ 290b cho Ví dụ 138a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 290d

4-[5-(xyclopropylsulfonyl)-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 290d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 290c cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 7,42-7,55 (m, 3H), 7,32 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,28-6,29 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 1H), 1,12-1,15 (m, 2H), 1,03-1,09 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 457,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 291

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Bổ sung metylmagie bromua (0,498mL, 0,498mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 252f (0,10g, 0,20mmol) trong tetrahydrofuran (6mL) khuấy ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và sau đó dung dịch nước HCl (1 M, 2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được cô và được phân chia giữa dung dịch natri clorua bão hòa (10mL) và etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa (30mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng -HPLC pha đảo (C18 građient 40-90% axetonitril:nước (0,1% TFA)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, hiệu suất 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,36 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 471,1 $(M+1)^+$.

Ví dụ 292

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(phenoxymetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 292 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 289b, bằng cách thay thế phenol cho pyridin-3-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,32 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1 H), 7,55 - 7,50 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,26 -

7,16 (m, 3H), 6,98 - 6,89 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,59 (s, 3 H), 3,23 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 537,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 293

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 293a

4-((3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)phenyl)sulfonyl)morpholin

Ví dụ 293a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế Ví dụ 286a cho Ví dụ 138a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 293b

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 293b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 293a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 2,44 Hz, 1H), 7,42-7,54 (m, 3H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,25-6,27 (m, 1H), 3,64-3,66 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 502,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 294

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)pyridin-3-yl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 294a

3-bromo-2-clo-5-(etylsulfonyl)pyridin

Natri sulfit (1,755g, 13,92mmol) và natri bicacbonat (1,231g, 14,65mmol) được hòa tan trong nước (37mL) để thu được dung dịch không màu. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 75°C. 3-bromo-2-clopyridin-5-sulfonyl clorua (2,132g, 7,33mmol) được bổ sung từng phần trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 75°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và N,N-dimetylformamit (13,88mL) được bổ sung vào. Natri bicacbonat (1,231g, 14,65mmol) và iodoetan (0,589mL, 7,33mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 75°C trong 2 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp

hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-100% etyl axetat/heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 294b

4-(2-clo-5-(etylsulfonyl)pyridin-3-yl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 294b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4a, bằng cách thay thế Ví dụ 294a cho Ví dụ 7c để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 294c

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)pyridin-3-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 294c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2,4-diflophenol cho phenol, và Ví dụ 294b cho Ví dụ 2a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,17 (bs, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54–7,43 (m, 2H), 7,34 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,21–7,12 (m, 1H), 6,35 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 446,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 295

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)etansulfonamit

Ví dụ 295a

4-(5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 295a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138a, bằng cách thay thế Ví dụ 1e cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen, và Ví dụ 148c cho Ví dụ 6a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 295b

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)etansulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 295a, 2-cloetansulfonyl clorua (0,098g, 0,600mmol), và trietylamin (0,081g, 0,800mmol) trong diclometan (3mL) được khuấy

ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Dung môi được loại, và cặn được hòa tan lại trong MeOH (5mL). Bổ sung vào dung dịch này morpholin (0,697g, 8,00mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Bổ sung vào dung dịch này 2,0 N natri hydroxit (2,00mL, 4,00mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 85°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và HCl 1,0N. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat nhiều lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (10-80% axetonitril trong TFA 0,1% nước) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (0,077g, 0,117mmol, hiệu suất 58,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,30-7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,28-6,29 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 11H), 3,24 (br s, 4H). MS (ESI+) m/z 545,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 296

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-[2-(dimetylamino)etyl]etansulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 36e (0,15g, 0,326mmol), 2-(dimetylamino)etanol (0,029g, 0,326mmol), và triphenylphosphin (0,128g, 0,490mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này (E)-di-tert-butyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,113g, 0,490mmol). Dung dịch này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (10-80% axetonitril trong dung dịch TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,055g, 0,104mmol, hiệu suất 31,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,17 (q, J = 7,32 Hz, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,25 (q, J = 7,48 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 531,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 297

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(etylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 297a

(3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)benzyl)(etyl)sulfan

Ví dụ 297a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287d, bằng cách thay thế natri etanthiolat cho natri thiometoxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,04g, 99%).

Ví dụ 297b

2-bromo-1-(2,4-diflophenoxy)-4-(etylsulfonylmetyl)benzen

Ví dụ 297b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287e, bằng cách thay thế Ví dụ 297a cho Ví dụ 287d, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,01g, 89%).

Ví dụ 297c

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonylmetyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 297c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287f, bằng cách thay thế Ví dụ 297b cho Ví dụ 287e. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0 đến 2% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (63mg, 51%).

Ví dụ 297d

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(etylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 297d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287g, bằng cách thay thế Ví dụ 297c cho Ví dụ 287f, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34mg, 75%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1 H) 7,56 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 7,15 - 7,48 (m, 5 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 6,25 - 6,35 (m, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 3,07 (q, J = 7,23 Hz, 2 H) 1,23 (t, J = 7,46 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 459 $(M+H)^+$.

Ví dụ 298

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[2-(etylsulfonyl)propan-2-yl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 298a

2-bromo-1-(2,4-diflophenoxy)-4-(2-(etylsulfonyl)propan-2-yl)benzen

Bổ sung natri hydrua 60% trong dầu khoáng (240mg, 6,00mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 297b (469mg, 1,20mmol) trong tetrahydrofuran (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong điều kiện nitơ trong 10 phút. Iodometan (0,750mL, 12,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 đến 40% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (442mg, 88%).

Ví dụ 298b

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(2-(etylsulfonyl)propan-2-yl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 298b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287f, bằng cách thay thế Ví dụ 298a cho Ví dụ 287e. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0 đến 2% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (80mg, 62%).

Ví dụ 298c

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[2-(etylsulfonyl)propan-2-yl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 298c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287g, bằng cách thay thế Ví dụ 298b cho Ví dụ 287f và thời gian phản ứng là 16 giờ thay vì 44 giờ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (52mg, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 12,06 (s, 1 H) 7,71 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,19 - 7,31 (m, 2 H) 7,02 - 7,12 (m, 1 H) 6,85 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,29 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,90 (q, J = 7,43 Hz, 2 H) 1,77 (s, 6 H) 1,06 (t, J = 7,48 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 487 $(M+H)^+$.

Ví dụ 299

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 299a

1-((3-bromo-4-flophenyl)sulfonyl)pyrolidin

Bổ sung pyrolidin (0,635mL, 7,68mmol) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-flobenzen-1-sulfonyl clorua (1,0g, 3,66mmol) trong 20mL diclometan ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng dung dịch HCl 1% và nước, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,86g, hiệu suất 76%)

Ví dụ 299b

1-((3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)phenyl)sulfonyl)pyrolidin

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 299a (250mg, 0,811mmol), 2,4-diflophenol (106mg, 0,811mmol) và xesi cacbonat (317mg, 0,973mmol) trong 5mL dimetylsulfoxit được gia nhiệt ở 110°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (2X), dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (278mg, hiệu suất 82%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 299c

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 299b (100mg, 0,239mmol), Ví dụ 6a (102mg, 0,239mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (13,81mg, 0,012mmol) và xesi florua (109mg, 0,717mmol) trong 2mL dimethxoyetan và 1mL metanol được gia nhiệt ở 120°C trong lò vi sóng (Biotage Initiator) trong 40 phút. Hỗn hợp này sau đó được xử lý với NaOH 4 N (1mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2X). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradient 60-100% etyl axetat/heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75mg, hiệu suất 64,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,47 (ddd, J = 11,5, 8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 17,8, 10,4, 6,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,09 (m,

1H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 6,98 – 6,93 (m, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 6,24 (ddd, *J* = 23,2, 2,6, 2,2 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,22 – 3,09 (m, 4H), 3,19 – 3,11 (m, 4H), 1,72 – 1,64 (m, 4H), 1,75 – 1,61 (m, 4H), 1,17 (dd, *J* = 18,8, 11,7 Hz, 1H), 0,87 – 0,74 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 464,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 300

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-(dimetylamino)etansulfonamit

Ví dụ 300 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 295b, bằng cách thay thế N, N-dimetylamin cho morpholin, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,07 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,86 (br s, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,54, 2,75 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 2,29 Hz, 1H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,83 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 503,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 301

Etyl 4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

Ví dụ 301a

Etyl 4-(2-bromo-4-(etylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-carboxylat

Ví dụ 301a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, lần lượt, bằng cách thay thế Ví dụ 138a cho Ví dụ 168b, và etyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat cho xyclopropylmetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 301b

Etyl 4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

Ví dụ 301b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 301a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 3,99 (q, J = 7,02 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,24-3,39 (m, 6H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,12-1,16 (M, 6H). MS (ESI+) m/z 488,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 302

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 302a

1-((3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)phenyl)sulfonyl)pyrolidin

Bổ sung natri hydrua (78mg, 1,947mmol) vào dung dịch chứa xyclopropylmetanol (115 µL, 1,460mmol) trong dioxan (8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, hợp chất Ví dụ 299a (300mg, 0,973mmol) được bổ sung vào ở dạng chất rắn. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 65°C qua đêm. Nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước (2X), dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 0-50% etyl axetat/heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (156mg, hiệu suất 44,5%)

Ví dụ 302b

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 302a (84mg, 0,233mmol), Ví dụ 6a (100mg, 0,233mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (13,49mg, 0,012mmol) và xesi florua (106mg, 0,700mmol) trong 2mL dimetoxyetan và 1mL metanol được làm sạch bằng khí nitơ và gia nhiệt ở 130°C trong điều kiện vi sóng (Biotage Initiator) trong 40 phút. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý với NaOH 4 N (1mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được hấp thu trên silica gel và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient từ 0-10% metanol/diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (64mg, hiệu suất 64,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 – 11,92 (m, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 6,9, 4,1 Hz, 2H), 6,17 – 6,03 (m, 1H), 3,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 1,71 – 1,64 (m, 4H), 1,15 – 1,08 (m, 1H), 0,50 – 0,44 (m, 2H), 0,30 – 0,24 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 482,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 303

4-{2-[(1-axetylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 303a

1-(4-(2-bromo-4-(etylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-yl)etanon

Ví dụ 303a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168b cho Ví dụ 138a, và thay thế 1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)etanon cho xyclopropylmetanol, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 303b

4-{2-[(1-axetylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 303b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 303a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,80-7,84 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 4,81-4,84 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24-3,39 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,12-1,16 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 458,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 304

4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]benzonitril

Ví dụ 304 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế Ví dụ 168c cho Ví dụ 138a, và 4-xyanophenol cho 2,4-diflophenol, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,09 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,54, 2,54 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 6,22-6,23 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 434,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 305

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 305a

1-(3-bromo-4-flophenylsulfonyl)indolin

Dung dịch chứa 3-bromo-4-flobenzen-1-sulfonyl clorua (Aldrich) (2,53g, 8,33mmol), indolin (0,99g, 8,33mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,60mL, 9,16mmol) và tetrahydrofuran (20mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết hai lần với etyl axetat thêm nữa. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô thu được chất dầu màu nâu sẽ hóa rắn khi để yên. Sản phẩm thô được kết tinh lại từ ete/heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,99g, 5,59mmol, hiệu suất 67%).

Ví dụ 305b

1-(3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)phenylsulfonyl)indolin

Ví dụ 305b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol và thay thế Ví dụ 305a cho Ví dụ 2a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 305c

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(indolin-1-ylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 305c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 305b cho Ví dụ 6b thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 305d

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(indolin-1-ylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 305d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 305c cho Ví dụ 6c thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,24 (tt, J = 13,4, 6,6 Hz, 2H) 0,35 - 0,50 (m, 2H) 1,01 - 1,18 (m, 1H) 2,90 (t, J = 8,3 Hz, 2H) 3,54 (s, 3H) 3,90 (t, J = 8,4 Hz, 2H) 3,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H) 5,80-5,86 (m, 1H) 7,04 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H) 7,14-7,36 (m, 5H) 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,77 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H) 12,02 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 476 $[M+H]^+$.

Ví dụ 306

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(phenylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 306a

(3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)benzyl)(phenyl)sulfan

Ví dụ 306a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287d, bằng cách thay thế natri thiophenoxit cho natri thiometoxit, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (815mg, 100%).

Ví dụ 306b

2-bromo-1-(2,4-diflophenoxy)-4-(phenylsulfonylmetyl)benzen

Ví dụ 306b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287e, bằng cách thay thế Ví dụ 306a cho Ví dụ 287d, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (867mg, 99%).

Ví dụ 306c

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(phenylsulfonylmetyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 306c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287f, bằng cách thay thế Ví dụ 306b cho Ví dụ 287e. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0 đến 2% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51mg, 52%).

Ví dụ 306d

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(phenylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 306d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 287g, bằng cách thay thế Ví dụ 306c cho Ví dụ 287f, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, 80%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 12,02 (s, 1 H) 7,69 - 7,81 (m, 3 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 7,34 - 7,46 (m, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 6,98 - 7,18 (m, 4 H) 6,80 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 6,09 (dd, J = 2,37, 1,70 Hz, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 3,52 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 507 $(M+H)^+$.

Ví dụ 307

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 307a

1-((3-bromo-4-((2,2-difloxyclopropyl)metoxy)phenyl)sulfonyl)pyrolidin

Ví dụ 307a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 302a, bằng cách thay thế (2,2-difloxyclopropyl)metanol cho xyclopropylmetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 307b

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 307b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 302b, bằng cách thay thế 307a cho 302a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 7,76 (tt, J = 6,9, 3,5 Hz, 2H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 7,30 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 4,21 (dt, J = 18,8, 9,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 3,15 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 1H), 1,74 – 1,57 (m, 5H), 1,77 – 1,57 (m, 5H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 1,53 – 1,38 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 464,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 308

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 308a

1-((3-bromo-4-flophenyl)sulfonyl)-3,3-difloazetidin

Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (2,80mL, 16,1mmol) vào huyền phù chứa axit 3,3-difloazetidin clohydric (0,947g, 7,31mmol) trong 20mL diclometan ở 0°C sau đó bổ sung dung dịch chứa 3-bromo-4-flobenzen-1-sulfonyl clorua (2,0g, 7,3mmol) trong 4mL diclometan. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó gia nhiệt ở 55°C trong 5 giờ, pha loãng bằng diclometan, rửa bằng nước, làm khô trên magie sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 10-50% etyl axetat/heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,5g, hiệu suất 62,1%)

Ví dụ 308b

1-((3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)phenyl)sulfonyl)-3,3-difloazetidin

Ví dụ 308b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 302a, bằng cách thay thế Ví dụ 308a cho Ví dụ 299a để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 308c

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 308c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 302b, bằng cách thay thế Ví dụ 308b cho Ví dụ 302a để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,12 – 6,08 (m, 1H), 4,26 (t, J = 12,7 Hz, 4H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,14 – 1,08 (m, 1H), 0,50 – 0,43 (m, 2H), 0,30 – 0,25 (m, 2H). MS (DCI+) m/z 491,4 $(M+CH3CN)^+$.

Ví dụ 309

4-{2-[2-(2-hydroxyetyl)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 304 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, bằng cách thay thế 2-(2-hydroxyetyl)phenol cho 2,4-diflophenol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,63, 1,53 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,54 Hz,1H), 6,29-6,31 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,46 (t, J = 7,02 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,02 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 439,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 310

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-{[3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]sulfonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 310a

1-(3-bromo-4-flophenylsulfonyl)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin

Dung dịch chứa 3-bromo-4-flobenzen-1-sulfonyl clorua (Combi-blocks) (250mg, 0,91mmol), N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (218mg, 1,9mmol) trong tetrahydrofuran (5,7mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Dung môi

được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, diclometan /gradient với MeOH) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (220mg, hiệu suất 69%).

Ví dụ 310b

1-(3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)phenylsulfonyl-N,N-dimetyl-3-amin

Ví dụ 310b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol và thay thế Ví dụ 310a cho Ví dụ 2a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 310c

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 310c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 310b cho Ví dụ 6b, thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 310d

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 310d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 310c cho Ví dụ 6c, thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 0,25-0,31 (m, 2 H) 0,44-0,51 (m, 2 H) 1,06-1,17 (m, 1 H) 1,45-1,59 (m, 1 H) 1,86-1,97 (m, 1 H) 2,04 (s, 6 H) 2,52-2,57 (m, 1 H) 2,82-2,90 (m, 1 H) 3,07-3,18 (m, 1 H) 3,25-3,28 (m, 1 H) 3,34-3,42 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,98 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 6,12 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,28-7,33 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,71-7,79 (m, 2 H) 12,04 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 471 $[M+H]^+$.

Ví dụ 311

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]pyridin-3-yl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 311a

Axit 5-bromo-6-(2,4-diflophenoxy)nicotinic

Axit 5-bromo-6-clonicotinic (3g, 12,69mmol), 2,4-diflophenol (3,30g, 25,4mmol) và xesi cacbonat (16,54g, 50,8mmol) được kết hợp trong DMSO (25,4mL), gia nhiệt ở 100°C trong 6 giờ, làm mát, pha loãng bằng 150mL nước đá và độ pH được điều chỉnh đến giá trị pH= 3 với HCl 12M. Chất rắn thu được được gộp

lại bằng cách lọc, được rửa bằng nước lạnh và sấy đến khối lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,84g, 64%).

Ví dụ 311b

(5-bromo-6-(2,4-diflophenoxy)pyridin-3-yl)metanol

Sản phẩm từ Ví dụ 311a (1,0g, 3,03mmol) và phức boran tetrahydrofuran (6,06mL, 6,06mmol) được kết hợp trong tetrahydrofuran (15,15mL) và gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ, làm mát, xử lý với 10mL metanol, gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ, làm mát và cô. Cặn được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (Na_2SO_4), lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 0-50% etyl axetat trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,73g, 76%).

Ví dụ 311c

3-bromo-5-(bromometyl)-2-(2,4-diflophenoxy)pyridin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 311b (0,73g, 2,309mmol) trong diclometan (11,55mL) trong điều kiện nitơ được xử lý từng giọt với tribromophosphin (0,218mL, 2,309mmol), được khuấy trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng và rót vào trong nước đá và độ pH được điều chỉnh đến giá trị pH= 9 bằng cách bổ sung natri bicacbonat rắn bổ sung từng phần. Nhũ tương tạo ra được loại riêng bằng cách lọc bằng cách lọc. Lớp nước được chiết bằng diclometan và phần hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (Na_2SO_4) lọc, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,75g, 86%).

Ví dụ 311d

3-bromo-2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylthiometyl)pyridin

Sản phẩm từ Ví dụ 311c (0,75g, 1,979mmol) và natri thiometoxit (0,139g, 1,979mmol) được kết hợp trong dimetylformamit (3,96mL), được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và phân chia vào trong etyl axetat và nước lạnh. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (Na_2SO_4), lọc, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,66g, 96%).

Ví dụ 311e

3-bromo-2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonylmetyl)pyridin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 311d (0,66g, 1,906mmol) ở 0°C trong metanol (7,33mL) được xử lý với dung dịch chứa Oxon (2,461g, 4,00mmol) trong nước (7,33mL), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (Na_2SO_4), lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 0-5% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,433g, 60%).

Ví dụ 311f

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-((metylsulfonyl)metyl)pyridin-3-yl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Sản phẩm từ Ví dụ 311e (0,075g, 0,198mmol), sản phẩm từ Ví dụ 6a (0,085g, 0,198mmol),), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (5,45mg, 5,95 µmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamant (5,80mg, 0,020mmol) và kali phosphat (0,126g, 0,595mmol) được kết hợp và phun argon trong 15 phút. Trong khi dung dịch chứa 4:1 dioxan/nước (2mL) được sục nitơ trong 15 phút và được chuyển bằng xilanh vào trong bình phản ứng trong điều kiện argon. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 60°C và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (Na_2SO_4), xử lý với silica gel được tạo nhóm chức với 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế bằng cách nghiền trong diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,083g, 70%).

Ví dụ 311g

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]pyridin-3-yl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Sản phẩm từ Ví dụ 311f (0,083g, 0,138mmol), kali hydroxit (0,194g, 3,46mmol) và N,N,N-trimetylhexadecan-1-aminium bromua (2,52mg, 6,92µmol) được kết hợp trong dioxan (1,8mL) /nước (0,9mL) và gia nhiệt ở 100°C trong 4 giờ, làm mát, và phân chia vào trong etyl axetat điều chỉnh độ pH đến 7 bằng HCl 1 M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (Na_2SO_4), lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 0-4% metanol trong diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,035g, 57%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,14 (s, 1 H) 8,03 (dd, J = 22,74, 2,29 Hz, 2 H) 7,30 - 7,51 (m, 4 H) 7,03 - 7,17 (m, 1 H) 6,39 (d,

J = 2,14 Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 446 $[M+H]^+$.

Ví dụ 312

tert-butyl 4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

Ví dụ 312a

tert-butyl 4-(2-bromo-4-(etylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-carboxylat

Ví dụ 312a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 158, bằng cách thay thế Ví dụ 168b cho Ví dụ 138a, và tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat cho xyclopropylmetanol, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 312b

tert-butyl 4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

Ví dụ 312b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 95d, bằng cách thay thế Ví dụ 312a cho Ví dụ 95c, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 1H), 7,79-7,842 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 6,10-6,11 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,14-3,32 (m, 6H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,12 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 515,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 313

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-phenylbenzensulfonamit

Ví dụ 313a

3-bromo-4-flo-N-phenylbenzensulfonamit

Ví dụ 313a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 305a, bằng cách thay thế anilin cho indolin. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng etyl axetat 10% trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này

Ví dụ 313b

3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)-N-phenylbenzensulfonamit

Ví dụ 313b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol và thay thế Ví dụ 313a cho Ví dụ 2a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 313c

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-phenylbenzensulfonamit

Ví dụ 313c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 313b cho Ví dụ 6b thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 313d

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-phenylbenzensulfonamit

Ví dụ 313d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 313c cho Ví dụ 6c thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,25 (tt, J = 15,6, 7,6 Hz, 2H) 0,39 - 0,50 (m, 2H) 1,01 - 1,18 (m, 1H) 3,55 (s, 3H) 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H) 5,91 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H) 7,01-7,15 (m, 3H) 7,15-7,34 (m, 5H) 7,65-7,72 (m, 2H) 10,12 (s, 1H) 12,02 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 450 $[M+H]^+$.

Ví dụ 314

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 314a

4-bromo-1-(xyclopropylmetoxy)-2-iodobenzen

Hỗn hợp chứa 4-bromo-2-iodophenol (5,00g, 16,7mmol), bromometylxyclopropan (2,26g, 16,7mmol) và xesi cacbonat (6,54g, 20,1mmol) trong 15mL dimetylformamit được khuấy ở 50°C qua đêm. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,84g, hiệu suất 99%).

Ví dụ 314b

4-(5-bromo-2-(xyclopropylmetoxy)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 6a (1,1g, 2,57mmol), Ví dụ 314a (0,907g, 2,57mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,060g, 0,21mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,094g, 0,103mmol), và kali phosphat (1,635g, 7,70mmol) trong 15mL dioxan và 5mL nước được làm sạch bằng khí nitơ và sau đó gia nhiệt ở 55°C trong 3 giờ. Dung dịch natri clorua bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2X). Pha hữu cơ gộp lại được làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-80% etyl axetat/heptan građient) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,24g, hiệu suất 92%).

Ví dụ 314c

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 314b (100mg, 0,190mmol), kali triflo(pyrolidin-1-ylmetyl)borat (36,2mg, 0,190mmol), palađi(II) axetat (2,55mg, 0,011mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (10,85mg, 0,023mmol), và xesi cacbonat (185mg, 0,569mmol) trong 4mL dioxan/nước (9:1) được làm sạch bằng khí nitơ và sau đó gia nhiệt trong điều kiện vi sóng (Biotage Initiator) ở 140°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được xử lý với 2mL NaOH 4N và gia nhiệt trong lò vi sóng (Biotage Initiator) ở 100°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 2-14% metanol/diclometan građient) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,0mg, hiệu suất 11%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,43 (s, 4H), 1,68 (s, 4H), 1,13 – 0,98 (m, 1H), 0,48 – 0,36 (m, 2H), 0,26 – 0,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 378,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 315

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyridin-3-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Huyền phù chứa hợp chất Ví dụ 314b (100mg, 0,190mmol), axit pyridin-3-ylboronic (23,31mg, 0,190mmol), natri cacbonat (60,3mg, 0,569mmol), và

tris(dibenzylidenaxeton)-dipalađi(0) (15,48mg, 0,019mmol) trong 4mL dioxan-nước (3:1) được gia nhiệt trong điều kiện nitơ trong điều kiện vi sóng (Biotage Initiator) ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 1mL dung dịch NaOH 4N và gia nhiệt lại ở 120°C trong điều kiện vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết với etyl axetat (2X), được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 0-10% metanol/diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (53mg, hiệu suất 75%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,95 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,56 – 8,49 (m, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,45 (ddd, J = 7,9, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,15 – 1,04 (m, 1H), 0,49 – 0,42 (m, 2H), 0,28 – 0,21 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 372,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 316

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 316 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 314c, bằng cách thay thế kali triflo(morpholinometyl)borat cho kali triflo(pyrolidin-1-ylmetyl)borat thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,01 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,21 – 6,14 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,17 – 1,02 (m, 1H), 0,51 – 0,42 (m, 2H), 0,28 – 0,21 (m, 2H).). MS (ESI+) m/z 394,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 317

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[3-(hydroxymetyl)phenoxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 317 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138b, lần lượt, bằng cách thay thế 3-(hydroxymetyl)phenol cho 2,4-diflophenol, và Ví dụ 168c cho Ví dụ 138a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 2,29 Hz, 1H), 7,42 (s,

1H), 7,35 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 2 H), 6,97 (dd, J = 7,93, 2,14 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 2,44 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,34 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 439,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 318

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 318 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 315, bằng cách thay thế 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol cho axit pyridin-3-ylboronic thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 6,3, 0,6 Hz, 1H), 7,48 (q, J = 2,2 Hz, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,21 – 6,05 (m, 1H), 3,83 (d, J = 4,9 Hz, 5H), 3,56 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,06 – 1,02 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 2H), 0,24 – 0,19 (m, 2H).). MS (ESI+) m/z 375,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 319

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 319a

1-(3-bromo-4-(2,4-diflophenoxy)phenylsulfonyl)indolin

Ví dụ 319a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 2b, bằng cách thay thế 2,4-diflophenol cho phenol và thay thế Ví dụ 305a cho Ví dụ 2a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 319b

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(indolin-1-ylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 319b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 319a cho Ví dụ 6b, thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 319c

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 319c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, và thay thế Ví dụ 319b cho Ví dụ 6c thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 2,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H) 3,55 (s, 3H) 3,93 (t, J = 8,3 Hz, 2H) 5,98 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H) 6,91 (dd, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H) 6,98-7,29 (m, 6H) 7,34-7,58 (m, 3H) 7,74-7,91 (m, 2H) 12,08 (bs, 1H). MS (ESI+) m/z 534 $[M+H]^+$.

Ví dụ 320

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 320a

5-bromo-1,4-dimetyl-3-nitropyridin-2(1H)-on

Ví dụ 320a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 1e, bằng cách thay thế Ví dụ 1d cho 5-bromo-4-metyl-3-nitropyridin-2-ol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 320b

3-amino-5-bromo-1,4-dimetylpyridin-2(1H)-on

Ví dụ 320b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7b, bằng cách thay thế Ví dụ 320a cho Ví dụ 7a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 320c

4-bromo-6-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 320b (1g, 4,61mmol), anhydrit axetic (1,304mL, 13,82mmol), và kali axetat (0,543g, 5,53mmol) được lọc trong toluen (25mL) trong 18 giờ. Isoamyl nitrit (0,930mL, 6,91mmol) được bổ sung từng giọt vào và dung dịch này gia nhiệt ở 80°C trong 24 giờ. Dung dịch này được làm nguội, nước được bổ sung, và phần nước được chiết với etyl axetat. Phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy (magie sulfat khan), lọc, và cô. Cặn được nghiền với 30% etyl axetat trong hexan thu được 0,415g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 320d

4-bromo-6-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 320c (0,228g, 1,000mmol) trong dimetylformamit (5mL) được xử lý với natri hydrua (0,060g, 1,500mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi

trường trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (0,200g, 1,200mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient etyl axetat/heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,301g, 0,840mmol, hiệu suất 84 %).

Ví dụ 320e

4-(5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl)-6-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 320e được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138a, bằng cách thay thế Ví dụ 320d cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen, và Ví dụ 148c cho Ví dụ 6a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 320f

N-(4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N-(etylsulfonyl)etansulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 320e (0,1g, 0,201mmol), etansulfonyl clorua (0,077g, 0,602mmol), và trietylamin (0,081g, 0,802mmol) trong diclometan được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại, và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (etyl axetat/hexan tỷ lệ 4:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,11g, 0,161mmol, hiệu suất 80%).

Ví dụ 320g

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 320f trong diclometan (3mL) được xử lý với axit 2,2,2-trifloaxetic (1,837g, 16,11mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại, và cặn được đặt trong điều kiện chân không cao trong 1 giờ. Sau đó nó được xử lý với dioxan (5mL) và 2,0 N natri hydroxit (1,611mL, 3,22mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 85°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa HCl 0,1% và etyl axetat. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri

clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (10-80% axetonitril trong TFA 0,1% nước) thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (0,055g, 0,119mmol, hiệu suất 74,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,80 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,85 Hz,1H), 3,56 (s, 3H), 3,13 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 461,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 321

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on

Ví dụ 321a

2-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-((metylsulfonyl)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Ví dụ 287e (1,13g, 3mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,52g, 6mmol), kali axetat (1,18g, 12mmol), và bis(triphenylphosphin)palađi(II) clorua (0,126g, 0,18mmol) được kết hợp trong ống vi sóng 20-mL và sục nitơ trong 30 phút. Bổ sung vào hỗn hợp này dioxan được sục nitơ (15mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C cho 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý với silica gel được tạo nhóm chức với 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0 đến etyl axetat 10% trong diclometan) và sau đó nghiền với heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,64g, 50%).

Ví dụ 321b

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-((metylsulfonyl)metyl)phenyl)-6-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 320d (0,04g, 0,112mmol), Ví dụ 321a (0,052g, 0,123mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,0031g, 3,35 µmol), (1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-tetrametyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphaadamantan (0,0033g, 0,011mmol) và natri cacbonat (0,051g, 0,48mmol) được kết hợp trong ống vi sóng 5-mL và sục nitơ trong 30 phút. Bổ sung vào hỗn hợp này dioxan đã được sục nitơ (0,8mL) và nước (0,2mL).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C cho 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, xử lý với silica gel được tạo nhóm chức với 3-mercaptopropyl, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0 đến 10% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06g, 93%).

Ví dụ 321c

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on

Ví dụ 321b (0,06g, 0,104mmol) được xử lý với axit 2,2,2-trifloaxetic (2mL, 26,1mmol), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, CH_3CN/nước (0,1%TFA), 20-80%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,29 (m, J = 9,23, 9,23, 5,65 Hz, 1H), 7,09 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 322

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on

Ví dụ 322a

etyl(4-flophenyl)sulfan

Trietylamin (5,44mL, 39mmol) được bổ sung vào vào dung dịch chứa 4-flobenzenthiol (5g, 39mmol) và iodoetan (3,78mL, 46,8mmol) trong tetrahydrofuran (50mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sau đó lọc. Dịch lọc được cô, nghiền với hexan, và sấy trong điều kiện chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,8g, 76%).

Ví dụ 322b

1-(etylsulfonyl)-4-flobenzen

Ví dụ 322a (5g, 32mmol) trong diclometan (200mL) được xử lý với axit 3-cloperoxybenzoic (14,3g, 70,4mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Chất rắn tạo ra trong quá trình hỗn hợp phản ứng được loại bằng cách lọc và được

rửa bằng diclometan bổ sung. Dịch lọc gộp lại được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 10% (50mL, hai lần) và dung dịch bão hòa natri bicacbonat, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat 15% trong ete dầu mỏ) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,6g, 76%).

Ví dụ 322c

2-bromo-4-(etylsulfonyl)-1-flobenzen

Ví dụ 322b (1g, 5,31mmol) trong axit sulfuric (6mL, 113mmol) được xử lý với *N*-bromosucxinimit (1,04g, 5,84mmol), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ và sau đó ở 50°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá và chất rắn thu được được gộp lại bằng cách lọc, được rửa bằng nước lạnh ba lần, và sấy khô trong lò chân không trong 16 giờ. Sau đó, chất rắn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 9-20% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,1g, 78%).

Ví dụ 322d

2-(5-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,665g, 2,62mmol), Ví dụ 322c (0,5g, 1,9mmol), kali axetat (0,367g, 3,74mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopalađi(II) (0,041g, 0,056mmol) được kết hợp trong hỗn hợp được phun argon chứa dioxan (10mL)/dimetyl sulfoxit (0,3mL) và gia nhiệt ở 90°C trong điều kiện argon trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước và lọc qua nút Celite để loại thành phần palađi. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý với silica gel được tạo nhóm chức với 3-mercaptopropyl trong 15 phút, lọc, và cô. Cặn được nghiền trong lượng tối thiểu của heptan/dietyl ete (20:1) và lọc để thu được sản phẩm thô. Nguyên liệu này sau đó được hòa tan trong etyl axetat, được xử lý lại với silica gel được tạo nhóm chức với 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Cặn được kết tinh lại từ heptan/etyl axetat (9:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,3g, 77%).

Ví dụ 322e

4-(5-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)-6-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 322e được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 321b, bằng cách thay thế Ví dụ 322d cho Ví dụ 321a, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0635g, 55%).

Ví dụ 322f

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 322e (0,0635g, 0,136mmol), 2,4-diflophenol (0,021g, 0,164mmol) và xesi cacbonat (0,089g, 0,273mmol) được kết hợp trong ống 4-mL với dimetyl sulfoxit (1,5mL), được khuấy ở 60°C cho 8 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0 đến 8% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0574g, 73%).

Ví dụ 322g

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 322g được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 321c, bằng cách thay thế Ví dụ 322f cho Ví dụ 321b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0299g, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1H), 7,54 (m, 3 H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,35 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 446,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 323

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on

Ví dụ 323a

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-on

Xyclopropylmetanol (0,018g, 0,25mmol) trong dioxan (0,75mL) được xử lý với natri hydrua (hệ phân tán trong dầu 60%) (0,023g, 0,587mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 322e (0,0683g,

0,147mmol) trong dioxan (0,75mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 8 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Xyclopropylmetanol thêm nữa (0,018g, 0,249mmol) và natri hydrua (hệ phân tán trong dầu 60%) (0,023g, 0,587mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C cho 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0 đến 30% etyl axetat trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0685g, 90%).

Ví dụ 323b

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 323b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 321c, bằng cách thay thế Ví dụ 323a cho Ví dụ 321b, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0302g, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14,07 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,29 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,27 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 388,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 324

N-[2-xyano-4-(2,4-diflophenoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 324a

Axit 4-bromo-5-(2,4-diflophenoxy)-2-nitrobenzoic

Ví dụ 324a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7a, bằng cách thay thế axit 4-bromo-5-flo-2-nitrobenzoic cho 2-bromo-1-flo-4-nitrobenzen (Combi Blocks) và thay thế 2,4-diflophenol cho phenol thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 324b

Metyl 4-bromo-5-(2,4-diflophenoxy)-2-nitrobenzoat

Oxalyl clorua (1,4mL, 16,6mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù 0°C chứa hợp chất Ví dụ 324a (5,47g, 14,6mmol) và diclometan (65mL). 3 giọt dimetylformamit được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Sau khi để nguội đến 0°C, metanol (12mL, 296mmol) được bổ sung từng giọt vào. Dung dịch này được khuấy trong 15 phút ở 0°C và trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng nước, dung dịch bão hòa natri bicacbonat, dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,42g, hiệu suất 96%).

Ví dụ 324c

Metyl 2-amino-4-bromo-5-(2,4-diflophenoxy)benzoat

Ví dụ 324c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7b, bằng cách thay thế Ví dụ 324b cho Ví dụ 7a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 324d

Axit 4-bromo-5-(2,4-diflophenoxy)-2-(etylsulfonamido)benzoic

Ví dụ 324d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7c, bằng cách thay thế Ví dụ 324c cho Ví dụ 7b thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 324e

4-bromo-5-(2,4-diflophenoxy)-2-(etylsulfonamido)benzamit

Oxalyl clorua (0,046mL, 0,54mmol) được bổ sung từng giọt vào vào huyền phù chứa hợp chất Ví dụ 324d (214mg, 0,49mmol) và diclometan (2,2mL). 1 giọt dimetylformamit được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được sấy (trong chân không). Clorua axit thu được được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (1,0mL) và được làm nguội đến 0°C là amoni hydroxit (0,65mL, 4,7mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào và dung dịch này được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradient 1-8 % metanol/diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (176mg, hiệu suất 82 %).

Ví dụ 324f

N-(5-bromo-2-xyano-4-(2,4-diflophenoxy)phenyl)etansulfonamit

Vào huyền phù chứa hợp chất Ví dụ 324e (230mg, 0,53mmol) và dioxan (1,5mL), bổ sung pyridin (0,14mL, 1,7mmol) sau đó anhydrit 2,2,2-trifloaxetic (0,14mL, 0,99mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào và dung dịch này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 5-40% etyl axetat/heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (135mg, hiệu suất 61%).

Ví dụ 324g

N-(2-xyano-4-(2,4-diflophenoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)etansulfonamit

Ví dụ 324g được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 324f cho Ví dụ 6b thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 324h

N-(2-xyano-4-(2,4-diflophenoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)etansulfonamit

Ví dụ 324h được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 324g cho Ví dụ 6c thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 3,20 (q, J = 7,46, 5,76 Hz, 2 H) 3,54 - 3,57 (m, 3 H) 6,32 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,32 (t, J = 2,71 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 12,13 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 485 $[M+H]^+$.

Ví dụ 325

Tert-butyl 4-[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Ví dụ 325 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 315, bằng cách thay thế axit tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat cho pyridin-3-ylboronic thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,13 – 6,09 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,97

(s, 2H), 3,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (dd, J = 9,1, 3,4 Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,42 (d, J = 5,3 Hz, 9H), 1,06 – 0,97 (m, 1H), 0,46 – 0,38 (m, 2H), 0,26 – 0,17 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 476,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 326

4-[5-(6-aminopyridin-3-yl)-2-(xyclopropylmetoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 326 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 315, bằng cách thay thế 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin cho axit pyridin-3-ylboronic thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 6,3, 2,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,14 – 1,00 (m, 1H), 0,51 – 0,38 (m, 2H), 0,27 – 0,14 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 387,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 327

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-7-oxo-N-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 327a

Etyl 1-benzyl-6-metyl-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 327a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6a, bằng cách thay thế Ví dụ 70e cho Ví dụ 1e, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 327b

Etyl 1-benzyl-4-(5-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 327b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138a, bằng cách thay thế Ví dụ 327a cho Ví dụ 6a, và Ví dụ 168b cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 327c

Etyl 4-(5-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 327c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 70j, bằng cách thay thế Ví dụ 327b cho Ví dụ 70i, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 327d

Axit 4-(2-((2,2-difloxyclopropyl)metoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylic

Bổ sung xesi cacbonat (1,203g, 3,69mmol) vào dung dịch chứa hợp chất Ví dụ 327c (1g, 2,460mmol) và (2,2-difloxyclopropyl) metanol (0,532g, 4,92mmol) trong dimetylsulfoxit (10mL). Hỗn hợp phản ứng được đậy kín trong ống vi sóng và gia nhiệt ở 110°C trong 5 ngày. Trong 5 ngày này, ba mẻ (2,2-difloxyclopropyl)metanol (0,532g, 4,92mmol) nữa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong etyl axetat (150mL) và nước (150mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (100mL x 2). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để thu được etyl este tương ứng (1,2g, 1,869mmol, hiệu suất 76 %). Lớp nước được điều chỉnh độ pH đến khoảng bằng HCl 1N và chất rắn thu được được lọc và sấy để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,30g, 0,64mmol).

Ví dụ 327e

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-7-oxo-N-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Bổ sung oxalyl clorua (0,026mL, 0,300mmol) và dimetylformamit (0,581 µl, 7,50 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 327d (0,070g, 0,15mmol) trong diclometan khan (5mL),. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong diclometan (5mL) và xử lý với 2,2,2-trifloetylamin (0,048mL, 0,600mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước (15mL) và etyl axetat (25mL). Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat (15mL) hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, pha động A:nước (10 mM NH_4HCO_3); B: axetonitril, Građient 25-60% B trong A) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (70mg, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,66 – 7,25 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,05 (tt, J = 9,2, 4,5 Hz, 2H), 3,72 (s,

3H), 3,22 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,00 (td, J = 12,0, 7,3 Hz, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 548,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 328

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 328a

1-((metylsulfonyl)metyl)-4-nitrobenzen

Vào dung dịch chứa 4-nitrobenzyl bromua (10,02g, 46,4mmol) trong N,N-dimetylformamit (25mL), bổ sung natri metansulfinat (7,10g, 69,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 65°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước. Huyền phù thu được được khuấy trong 10 phút và lọc qua thủy tinh trung bình để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 328b

4-((metylsulfonyl)metyl)anilin

Ví dụ 328a (8,2g, 38,1mmol) và tetrahydrofuran (200mL) được bổ sung vào 5% Pd/C, wet (1,6g, 0,376mmol) trong bình áp lực 50mL và được khuấy trong 2 giờ ở 30 psi và 50°C. Hỗn hợp này được lọc qua màng nilông và được rửa bằng một lượng nhỏ của tetrahydrofuran và metanol. Dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 328c

2-iodo-4-((metylsulfonyl)metyl)anilin

Vào dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 328b (3,80g, 20,5mmol) trong N,N-dimetylformamit (103mL) được bổ sung vào N-iodosucxinimit (5,08g, 22,56mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dội tắt bằng 150mL dung dịch natri thiosulfat 10% và 100mL dung dịch bão hòa natri bicacbonat. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và cô. Nước được bổ sung vào, và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường 10 phút. Huyền phù được lọc, và chất rắn tập trung được tráng bằng nước, và sấy qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 328d

N-(xyclopropylmetyl)-2-iodo-4-((metylsulfonyl)metyl)anilin

Ví dụ 328c (0,200g, 0,643mmol) và xyclopropancarbaldehyt (0,062mL, 0,836mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (3,21mL) và metanol (3,21mL). Axit axetic (0,368mL, 6,43mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 30 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Xyanoborohydrua được mang trên polyme (0,817g, 1,928mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Xyclopropancarbaldehyt (0,062mL, 0,836mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, kỹ, tráng bằng diclometan, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 20-100% etyl axetat/heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 328e

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)-5-((metylsulfonyl)metyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 328e được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4a, bằng cách thay thế Ví dụ 328d cho Ví dụ 7c để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 328f

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 328f được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4b, bằng cách thay thế Ví dụ 328e cho Ví dụ 4a để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (bs, 1H), 7,29 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,05 - 0,92 (m, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 2H), 0,19 - 0,10 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 386,0 $(M+H)^+$

Ví dụ 329

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 329a

2-bromo-N-(xyclopropylmetyl)-4-(metylsulfonyl)anilin

Ví dụ 329a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 147a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanamin cho xyclohexanamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 329b

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 329b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 7d, bằng cách thay thế, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 329a cho sản phẩm ở Ví dụ 7c và khuấy ở 100°C trong 30 phút, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 329c

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 329c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4 (Phương pháp B), bằng cách thay thế, bằng cách thay thế sản phẩm ở Ví dụ 329b cho sản phẩm ở Ví dụ 7d, và tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100 % axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 12,12 (bds, 1H), 7,67 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 1,01 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,16 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 372,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 330

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 330a

4-(5-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 168b (0,935g, 3,50mmol), Ví dụ 6a (1,5g, 3,5mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,202g, 0,175mmol) và xesi florua (1,596g, 10,51mmol) trong 12mL dimetoxyetan và 4mL metanol được gia nhiệt ở 120°C trong điều kiện vi sóng trong 40 phút. Hỗn hợp này được cô và cặn được hấp

thu trên silica gel và tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, 0-10% metanol/diclometan građient) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,01g, hiệu suất 86%).

Ví dụ 330b

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 330a (90mg, 0,27mmol) và pyrolidin (668 µL, 8,08mmol) trong 1mL DMSO được gia nhiệt ở 160°C trong điều kiện điều kiện vi sóng trong 30 phút. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-80% CH_3CN/nước (TFA 0,1%)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (37mg, hiệu suất 35,7%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,07 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,99 – 5,94 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,06 (s, 4H), 1,69 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 386,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 331

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 331 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 330b, bằng cách thay thế N-metylpiperazin cho pyrolidin, thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 6,17 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,28 (q, J = 7,4 Hz, 4H), 2,94 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 415,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 332

4-{2-[(4-flophenyl)amino]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 332a

4-(2-amino-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 6a (1,71g, 4,00mmol), 2-bromo-4-(metylsulfonyl)anilin (1,00g, 4,00mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0,110g, 0,120mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-

6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamant (0,117g, 0,400mmol) và natri cacbonat (1,48g, 14,0mmol) được kết hợp và làm sạch bằng argon trong 15 phút. Hỗn hợp chứa dioxan (21,3mL) và nước (5,3mL) được làm sạch bằng nitơ trong 15 phút và chuyển sang bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ, làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,06g, hiệu suất: định lượng).

Ví dụ 332b

4-(2-((4-flophenyl)amino)-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 332a (47,2mg, 0,100mmol), 1-bromo-4-flobenzen (17,5mg, 0,100mmol), diacetoxypaladi (0,9mg, 4 µmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (3,8mg, 8,0 µmol) và xesi cacbonat (45,6mg, 0,140mmol) được kết hợp trong hỗn hợp chứa toluen (1,6mL) và *tert*-butanol (0,4mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở 150°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân chia bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, xử lý với silica gel được tạo nhóm chức với 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 2 đến 4% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, 53%).

Ví dụ 332c

4-{2-[(4-flophenyl)amino]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 332b (28mg, 0,050mmol), kali hydroxit (41,7mg, 0,743mmol) và xetyltrimetylamoni bromua (0,90mg, 2,5 µmol) được kết hợp trong hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (2mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 20 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Bổ sung vào hỗn hợp này nước, và độ pH được điều chỉnh đến giá trị pH 7 bằng cách bổ sung HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa hai lần, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 2 đến 4% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, 64%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,04 (s, 1 H) 7,57 -

7,71 (m, 3 H) 7,34 (s, 1 H) 7,08 - 7,27 (m, 6 H) 6,06 (t, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 412 $(M+H)^+$.

Ví dụ 333

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzensulfonamit

Ví dụ 333a

3-bromo-4-flo-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzensulfonamit

Ví dụ 333a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 305a, bằng cách thay thế pyridin-3-ylmetanamin cho indolin. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách kết tinh từ etyl axetat/etyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục này

Ví dụ 333b

3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzensulfonamit

Ví dụ 333b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol và thay thế Ví dụ 333a cho Ví dụ 2a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 333c

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzensulfonamit

Ví dụ 333c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 333b cho Ví dụ 6b thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 333d

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzensulfonamit

Ví dụ 333d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 333c cho Ví dụ 6c, và and tinh chế bằng HPLC điều chế (C18, 10-100 % axetonitriltrong TFA 0,1%/nước) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03 (s, 1 H) 8,55 (s, 2 H) 8,17 (t, *J* = 6,44 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J* = 7,80 Hz, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 2 H) 7,50 (dd, *J* = 7,12, 4,75 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 6,10 - 6,16 (m, 1 H) 4,11 (d, *J* = 6,44 Hz, 2 H) 3,95 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 1,03 - 1,19 (m, 1 H) 0,44 - 0,52 (m, 2 H) 0,24 - 0,31 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 465,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 334

4-[4-(xyclopropylmetoxy)-3'-flobiphenyl-3-yl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 334a

4-(5-bromo-2-(xyclopropylmetoxy)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 334a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 314a cho Ví dụ 6b thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 334b

4-(4-(xyclopropylmetoxy)-3'-flobiphenyl-3-yl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 334b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 334a cho Ví dụ 6b và thay thế (3-flophenyl)boronic axit cho Ví dụ 6a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 334c

4-(4-(xyclopropylmetoxy)-3'-flobiphenyl-3-yl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 334c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 334b cho Ví dụ 6c thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 0,22 - 0,28 (m, 2 H) 0,42 - 0,49 (m, 2 H) 1,03 - 1,14 (m, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,90 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 6,17 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 2 H) 7,27 (t, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,42 - 7,55 (m, 3 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H) 11,98 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 389 $[M+H]^+$.

Ví dụ 335

4-{2-[(4-flophenyl)amino]-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 335a

4-(2-amino-5-((metylsulfonyl)metyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 335a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4a, bằng cách thay thế Ví dụ 328c cho Ví dụ 7c để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 335b

4-(2-((4-flophenyl)amino)-5-((metylsulfonyl)metyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

4-bromoflobenzen (0,027mL, 0,25mmol), Ví dụ 335a (0,100g, 0,206mmol), paladi (II) axetat (1,849mg, 8,24 μmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (7,85mg, 0,016mmol), và xesi cacbonat (0,094g, 0,29mmol) được tạo huyền phù trong trong toluen (1,37mL) và t-butanol (0,69mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 150°C trong 30 phút trong điều kiện vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột Celite 2,5g và tráng kỹ bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và mercaptopropyl silica gel, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradient 0-4% metanol/diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 335c

4-{2-[(4-flophenyl)amino]-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 335c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4b, bằng cách thay thế Ví dụ 335b cho Ví dụ 4a để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,99 (bs, 1H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 4H), 6,97 - 7,07 (m, 4H), 6,06 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,40 (bs, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 426,2 $(M+H)^+$

Ví dụ 336

[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetonitril

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 314b (100mg, 0,190mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (44,4mg, 0,228mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]-diclopaladi (II), phức với diclometan (1:1) (15,5mg, 0,019mmol), và kali florua (44,1mg, 0,758mmol) trong dimetylsulfoxit (1,9mL) và nước (0,75mL) được làm sạch bằng khí nitơ và gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 130°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này sau đó được xử lý với 1mL NaOH 4N và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được

rửa bằng nước (2X), dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, građient 0-8% metanol/diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 48%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 4H), 7,30 – 7,25 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 2,6, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,11 – 1,02 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H), 0,48 – 0,39 (m, 2H), 0,49 – 0,35 (m, 2H), 0,31 – 0,18 (m, 2H), 0,26 – 0,19 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 334,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 337

N-{4-(2,4-diflophenoxy)-3-[2-(hydroxymetyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]phenyl}etansulfonamit

Ví dụ 337a

Etyl 4-(5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl)-1-benzyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 337a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138a, bằng cách thay thế Ví dụ 70e cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen, và Ví dụ 148c cho Ví dụ 6a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 337b

Etyl 1-benzyl-4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(N-(etylsulfonyl)etylsulfonamido)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 337b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 320f, bằng cách thay thế Ví dụ 337a cho Ví dụ 320e, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 337c

Etyl 4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(N-(etylsulfonyl)etylsulfonamido)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 337c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 70j, bằng cách thay thế Ví dụ 337b cho Ví dụ 70i, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 337d

Axit 4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonamido)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 337d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 70k, bằng cách thay thế Ví dụ 337c cho Ví dụ 70j, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 337e

N-{4-(2,4-diflophenoxy)-3-[2-(hydroxymetyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]phenyl}etansulfonamit

Ví dụ 337d (0,060g, 0,12mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được xử lý với 1,0 N boran (0,119mL, 0,119mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. (0,035g, hiệu suất 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,81 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 2,59 Hz, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,10 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 490,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 338

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 338a

4-(2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonamido)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-cacbonyl clorua

Ví dụ 338a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13a, bằng cách thay thế Ví dụ 337d cho Ví dụ 10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 338b

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 338b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 13b, bằng cách thay thế Ví dụ 338a cho Ví dụ 13a, và 1-metylpiperazin cho etylamin, lần lượt, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,53 (s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,02-3,43 (m, 6H), 2,84 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 586,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 339

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 339 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 337e, bằng cách thay thế Ví dụ 338b cho Ví dụ 337d, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,01 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,11 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 2,95 (br s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,35 (br s, 2H), 1,24 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 572,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 340

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 325 (100mg, 0,210mmol) trong 2mL diclometan được xử lý với 1mL axit trifloaxetic. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được xử lý với dung dịch natri cacbonat bão hòa và sau đó chiết với etyl axetat (4X). Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26mg, hiệu suất 32,9%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,94 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 5,3, 3,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (m, 2H), 3,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,09 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,73 – 2,53 (m, 2H), 1,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,55 (qd, J = 12,4, 3,8 Hz, 2H), 1,12 – 1,01 (m, 1H), 0,49 – 0,38 (m, 2H), 0,25 – 0,17 (m, 2H). MS ((DCI+) m/z 376,5 $(M+H)^+$.

Ví dụ 341

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(2-metoxyetyl)etansulfonamit

Bổ sung (azidocacbonyl) dipiperidin (ADDP) (25,9mg, 0,102mmol) trong toluen khan vào ống 4mL. Ống này được đưa vào một hộp khô và tributylphosphin (41,5mg, 3 eq, 0,205mmol) được bổ sung vào ống này. Hỗn hợp này được lắc cho đến khi dung dịch trở nên trong. Bổ sung dung dịch chứa 2-metoxyetanol trong tetrahydrofuran khan (1,2 đương lượng, 0,082mmol, 6,24 mg) vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung vào hỗn hợp này dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 36e (0,068mmol, 31,4 mg) trong toluen khan/tetrahydrofuran khan (tỷ lệ 1:1 thể tích/thể tích) (1mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong hộp khô. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và cặn tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,24%, 1,5 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,49 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,37 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,35 - 7,36 (m, 1 H), 7,34 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 6,87 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 6,30 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 3,78 - 3,81 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,37 (t, *J*=5,65 Hz, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,16 (t, *J*=7,32 Hz, 2 H), 1,26 (t, *J*=7,48 Hz, 3 H). ESI$^+$ m/z= 518,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 342

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)etansulfonamit

Ví dụ 342 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 341, bằng cách thay thế pyridin-2-ylmetanol cho 2-metoxyetanol, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 8,60 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 8,07 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J*=7,02, 5,80 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J*=8,85, 2,75 Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,33 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,81 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,17 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,33 (q, *J*=7,43 Hz, 2 H), 1,31 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H). ESI$^+$ m/z= 551,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 343

N-(xyclopropylmetyl)-N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 343 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 341, bằng cách thay thế xyclopropylmetanol cho 2-metoxyetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,51 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,34 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 6,88 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,29 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,52 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H), 3,12 - 3,18 (m, 2 H), 1,26 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H), 0,83 - 0,93 (m, 1 H), 0,40 - 0,45 (m, 2 H), 0,08 - 0,13 (m, 2 H). ESI$^+$ m/z= 514,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 344

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]etansulfonamit

Ví dụ 344 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 341, bằng cách thay thế 1-(2-hydroxyetyl)pyrolidin-2-on cho 2-metoxyetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,50 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,33 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 6,84 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 3,83 (t, *J*=5,65 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,27 - 3,32 (m, 4 H), 3,14 (q, *J*=7,32 Hz, 2 H), 2,11 (t, *J*=8,09 Hz, 2 H), 1,74 - 1,82 (m, 2 H), 1,25 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H). ESI$^+$ m/z= 571,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 345

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)etansulfonamit

Ví dụ 345 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 341, bằng cách thay thế (tetrahydrofuran-2-yl)metanol cho 2-metoxyetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7,51 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,34 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 6,86 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 3,78 - 3,84 (m, 1 H), 3,58 - 3,70 (m, 4 H), 3,57 (s, 3 H), 3,13 - 3,19 (m, 2 H), 1,73 - 1,93 (m, 3 H), 1,51 - 1,59 (m, 1 H), 1,25 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H). ESI$^+$ m/z= 544,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 346

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(3,3,3-triflopropyl)etansulfonamit

Ví dụ 346 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 341, bằng cách thay thế 3,3,3-triflopropan-1-ol cho 2-metoxyetanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7,54 (d, J=2,75 Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 6,89 (d, J=8,54 Hz, 1 H), 6,31 (d, J=2,75 Hz, 1 H), 3,93 - 3,98 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,18 (q, J=7,32 Hz, 2 H), 2,41 - 2,51 (m, 2 H), 1,25 (t, J=7,32 Hz, 3 H). ESI$^+$ m/z= 556,0(M+H)$^+$.

Ví dụ 347

4-(xyclopropylmetoxy)-N-(4-flophenyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 347a

3-bromo-4-flo-N-(4-flophenyl)benzensulfonamit

Ví dụ 347a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 305a, bằng cách thay thế 4-floanilin cho indolin. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat 10% trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này

Ví dụ 347b

3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)-N-(4-flophenyl)benzensulfonamit

Ví dụ 347b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol và thay thế Ví dụ 347a cho Ví dụ 2a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 347c

4-(xyclopropylmetoxy)-N-(4-flophenyl)-3-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 347c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 347b cho Ví dụ 6b thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 347d

4-(xyclopropylmetoxy)-N-(4-flophenyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit

Ví dụ 347d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 347c cho Ví dụ 6c thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 12,04 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,20 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 6,78 Hz, 4 H) 5,88 - 5,95 (m, 1 H) 3,92 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 1,02 - 1,17 (m, 1 H) 0,43 - 0,50 (m, 2 H) 0,22 - 0,30 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 468,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 348

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(6-flopyridin-3-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 348a

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(6-flopyridin-3-yl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 348a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 334a cho Ví dụ 6b và thay thế axit (6-flopyridin-3-yl)boronic cho Ví dụ 6a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 348b

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(6-flopyridin-3-yl)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 348b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 348a cho Ví dụ 6c thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,21 - 0,28 (m, 2 H) 0,41 - 0,49 (m, 2 H) 1,03 - 1,15 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,91 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 6,17 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,17 - 7,28 (m, 3 H) 733 (s, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H) 8,23 - 8,32 (m, 1 H) 8,54 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 11,95 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 390 $[M+H]^+$.

Ví dụ 349

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(3-formyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 349a

4-bromo-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 1e (7g, 18,36mmol) và lithi hydroxit monohydrat (3,08g, 73,4mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) và nước (20mL) được gia nhiệt ở

80°C qua đêm. Sau khi để nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào 300mL nước. Chất rắn thu được được gộp lại bằng cách lọc chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,92g, 17,26mmol, hiệu suất 94%).

Ví dụ 349b

4-bromo-6-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 349a (3,92g, 17,26mmol) trong tetrahydrofuran (100mL) được xử lý với natri hydrua 60% (1,036g, 25,9mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (4,58mL, 25,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Chất rắn thu được được lọc bỏ, và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20% etyl axetat trong helptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,84g, hiệu suất 95%).

Ví dụ 349c

4-bromo-6-metyl-7-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-carbaldehyt

Ví dụ 349b (3,92g, 17,3mmol) trong dimetylformamit (15mL) được xử lý với phospho oxyclorua (9,66mL, 104mmol) từng giọt ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, dung dịch này được gia nhiệt ở 80°C trong 6 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 50-100% etyl axetat/heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,35g, hiệu suất 20,3%).

Ví dụ 349d

4-(5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl)-6-metyl-7-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-carbaldehyt

Ví dụ 349d được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 138a, bằng cách thay thế Ví dụ 349c cho 2-bromo-1-flo-4-(metylsulfonyl)benzen, và Ví dụ 148c cho Ví dụ 6a, lần lượt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. Sau khi pha nước, sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 349e

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(3-formyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 349d (0,5g, 0,951mmol), etansulfonyl clorua (0,226mL, 2,38mmol) và trietylamin (0,817mL, 5,71mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được xử lý với diclometan (3mL) và axit trifloaxetic (3mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được xử lý với dixoan (10mL) và NaOH 2,0N (5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết thêm bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,42g, 0,862mmol, hiệu suất 91%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,07 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,40, (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 6,89-6,97 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,10 (q, J = 7,32 Hz, 2H),1,21 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 488,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 350

N-{4-(2,4-diflophenoxy)-3-[6-metyl-3-(morpholin-4-ylmetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]phenyl}etansulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất Ví dụ 349e (0,04g, 0,082mmol), morpholin (0,014g, 0,164mmol), và natri triacetoxyhydroborat (0,035g, 0,164mmol) trong 1,2-dicloetan (2mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, 10-100% axetonitril trong TFA 0,1%/nước) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (0,035g, 0,052mmol, hiệu suất 63,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,59 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,58, (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 4H), 7,00-7,09 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,16 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 2,37-2,71 (m 4H), 1,24 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 558,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 351

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit

Ví dụ 351 được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 350, bằng cách thay thế 1-metylpiperazin cho morpholin, để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,58, (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H), 6,91 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 3,85 (br s, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,12-3,40 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,32 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 571,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 352

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 352a

2-bromo-N-(xyclopropylmetyl)anilin

Dung dịch chứa 2-bromoanilin (1,720g, 10,00mmol), xyclopropancarbaldehyt (0,374mL, 5,00mmol), và axit axetic (2,86mL, 50,0mmol) trong diclometan (50mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch này được làm nguội trong chậu đá và natri triaxetoxyborohydrua (2,119g, 10,00mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ trong khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường và sau đó được phân chia giữa dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100mL) và etyl axetat (100mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 0-10% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,05g, hiệu suất 93%).

Ví dụ 352b

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 352b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4a, bằng cách thay thế Ví dụ 352a cho Ví dụ 7c ngoại trừ là hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 2,5 giờ và nguyên liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 0-5% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 352c

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 352c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 4b, bằng cách thay thế Ví dụ 352b cho Ví dụ 4a ngoại trừ là phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 2,5 giờ và nguyên liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 0-5% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,99 (s, 1H) 7,24-7,31 (m, 2H) 7,15 (dd, *J* = 7,32, 1,53 Hz, 1H) 6,97 (s, 1H) 6,70-6,78 (m, 2H) 6,20-6,25 (m, 1H) 3,99 (s, 1H) 3,73 (s, 3H) 2,97 (d, *J* = 6,41 Hz, 2H) 0,90-1,02 (m, 1H) 0,38-0,45 (m, 2H) 0,09-0,15 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 294,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 353

4'-(xyclopropylmetoxy)-3'-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)biphenyl-3-carbonitril

Ví dụ 353a

4'-(xyclopropylmetoxy)-3'-(6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)biphenyl-3-carbonitril

Ví dụ 353a được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 334a cho Ví dụ 6b và thay thế axit (3-xyanophenyl)boronic cho Ví dụ 6a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 353b

4'-(xyclopropylmetoxy)-3'-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)biphenyl-3-carbonitril

Ví dụ 353b được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 353a cho Ví dụ 6c thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 0,21 - 0,28 (m, 2 H) 0,41 - 0,49 (m, 2 H) 1,00 - 1,15 (m, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,91 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 6,17 (t, *J* = 2,03 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 8,48 Hz, 1 H) 7,26 (t, *J* = 2,71 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,63 (t, *J* = 7,80 Hz, 1 H) 7,67 - 7,79 (m, 3 H) 8,03 (d, *J* = 8,14 Hz, 1 H) 8,16 (t, *J* = 1,70 Hz, 1 H) 11,94 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 396 $[M+H]^+$.

Ví dụ 354

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on

Ví dụ 354a

1-(3-bromo-4-flophenylsulfonyl)piperidin-4-ol

Ví dụ 354a được điều chế theo quy trình mô tả cho việc điều chế hợp chất Ví dụ 310a, bằng cách thay thế piperidin-4-ol cho N,N-dimetylpyrolidin-3-amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 354b

1-(3-bromo-4-flophenylsulfonyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)piperidin

3,4-dihydro-2H-pyran (0,28mL, 3,1mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch 0°C chứa hợp chất Ví dụ 354a (0,51g, 1,5mmol), hydrat của axit 4-metylbenzensulfonic (0,59g, 3,1mmol), và diclometan (28mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, diclometan / građient với metanol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (420mg, hiệu suất 65,9%).

Ví dụ 354c

1-(3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)phenylsulfonyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)piperidin

Ví dụ 354c được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 29a, bằng cách thay thế xyclopropylmetanol cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol và thay thế Ví dụ 354b cho Ví dụ 2a thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 354d

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 354d được điều chế theo quy trình mô tả cho việc điều chế hợp chất Ví dụ 6c, bằng cách thay thế Ví dụ 354c cho Ví dụ 6b để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 354e

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Ví dụ 354e được điều chế theo quy trình sử dụng để điều chế Ví dụ 6d, bằng cách thay thế Ví dụ 354d cho Ví dụ 6c để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 354f

4-(2-(xyclopropylmetoxy)-5-(4-hydroxypiperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

Dung dịch chứa hợp chất ở Ví dụ 354e (54mg, 0,10mmol), axit axetic (4mL, 69,9mmol), tetrahydrofuran (2mL) và nước (1mL) được khuấy ở 45°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và cặn được sấy qua đêm (trong chân không). Sản phẩm thô được nghiền với ete dietyl, lọc và sấy (trong chân không) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 66%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,25 - 0,31 (m, 2 H) 0,44 - 0,51 (m, 2 H) 1,08 - 1,17 (m, 1 H) 1,38 - 1,51 (m, 2 H) 1,70 - 1,80 (m, 2 H) 2,70 - 2,80 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 2 H) 3,51 - 3,56 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,97 (d, J = 6,78 Hz, 2 H) 4,66 (d, J = 4,07 Hz, 1 H) 6,12 (t, J = 2,71, 2,03 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H) 12,04 (brs, 1 H). MS (ESI+) m/z 458 $[M+H]^+$.

Ví dụ sinh học

Thử nghiệm gắn kết bromodomain

Thử nghiệm truyền năng lượng quang phổ huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET - time-resolved fluorescence resonance energy transfer) được sử dụng để xác định ái lực của hợp chất ở Ví dụ nêu trong Bảng 1 đối với mỗi bromodomain của BRD4 người. Bromodomain đầu tiên được tạo đuôi His (BD1: axit amin K57-E168) và bromodomain thứ hai được tạo đuôi His (BD2: axit amin E352- E168) của BRD4 người được biểu hiện và tinh chế. Chất ức chế BET được đánh dấu Được đánh dấu Alexa647 được sử dụng làm mồi huỳnh quang trong thử nghiệm.

Tổng hợp hợp chất ức chế bromodomain được đánh dấu Alexa647

Axit 2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetic. Metyl 2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetat (xem ví dụ, WO

2006129623)(100,95mg, 0,243mmol được tạo huyền phù trong 1mL metanol mà bổ sung vào đây dung dịch mới pha chế của lithi hydroxit monohydrat (0,973mL, 0,5M, 0,487mmol) và lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Metanol được làm bay hơi và độ pH được điều chỉnh bằng dung dịch clohydric trong nước (1M, 0,5mL, 0,5mmol) và chiết bốn lần với etyl axetat. Các lớp etyl axetat gộp lại được sấy trên magie sulfat và cô thu được axit 2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetic (85,3mg, 87,0%); ESI-MS m/z = 401,1 [(M+H)$^+$] được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

N-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etyl)-2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat). Axit 2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetic (85,3mg, 0,213mmol) được kết hợp với 2,2'-(etan-1,2-diylbis(oxy))dietanamin (Sigma-Aldrich, 0,315mg, 2,13mmol) được kết hợp trong 5mL dimetylformamit khan. (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yloxy)tripyrolidin-1-ylphosphoni hexaflophosphat(V) (PyBOB, CSBio, Menlo Park CA; 332mg, 0,638mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng đến 6mL bằng dimetylsulfoxit:nước (9:1, thể tích:thể tích) và tinh chế trong hai lần tiêm bằng cột rửa giải Waters Deltapak C18 200 x 25 mm tập trung theo thời gian với građient axit trifloaxetic 0,1% (thể tích/thể tích) trong nước và axetonitril. Các phần chứa hai sản phẩm đã tinh chế được làm đông khô để thu được N-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etyl)-2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (134,4mg, 82,3%); ESI-MS m/z = 531,1 [(M+H)$^+$]; 529,1 [(M-H)$^-$] và (S,Z)-N,N'-(2,2'-(etan-1,2-diylbis(oxy))bis(etan-2,1-diyl))bis(2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetamit) bis(2,2,2-trifloaxetat) (3,0mg, 1,5%); ESI-MS m/z = 913,2 [(M+H)$^+$]; 911,0 [(M-H)$^-$].

N-(2-(2-(2-amido-(Alexa647)-etoxy)etoxy)etyl)-2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetamit(2,2,2-trifloaxetat). N-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etyl)-2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetamit bis(2,2,2-

trifloaxetat) (5,4mg, 0,0071mmol) được kết hợp với Alexa Fluor® 647 axit carboxylic, este sucxinimidyl (Life Technologies, Grand Island, NY; 3mg, 0,0024mmol) được kết hợp trong 1mL dimetylsulfoxit khan chứa diisopropyletylamin (1% thể tích/thể tích) và lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng đến 3mL bằng dimetylsulfoxit:nước (9:1, thể tích:thể tích) và tinh chế trong một lần tiêm bằng cột rửa giải Waters Deltapak C18 200 x 25mm tập trung theo thời gian với građient axit trifloaxetic 0,1% (thể tích/thể tích) trong nước và axetonitril. Các phần chứa sản phẩm đã tinh chế được làm đông khô thu được N-(2-(2-(2-amido-(Alexa647)-etoxy)etoxy)etyl)-2-((6S,Z)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)axetamit(2,2,2-trifloaxetat) (1,8mg); MALDI-MS m/z = 1371,1, 1373,1 $[(M+H)^+]$ ở dạng bột màu xanh đậm.

Thử nghiệm

Các dung dịch pha loãng theo dãy nồng độ của hợp chất được điều chế trong DMSO bằng cách pha loãng theo dãy nồng độ 3 lần từ nồng độ 2,5mM đến 42 nM. Sau đó các hợp chất được pha loãng theo tỷ lệ 6:100 trong dung dịch đệm thử nghiệm (20mM Natri Phosphat, độ pH=6,0, NaCl 50mM, muối dinatri dihydrat của axit etylendiamintetra axetic 1mM, Triton X-100 0,01%, DL-Dithiothreitol 1mM) để thu được dung dịch tiến hành 3X. Sau đó, sáu microlit (µL) dung dịch tiến hành được chuyển sang đĩa thử nghiệm thể tích thấp, màu trắng (Costar #3673). Hỗn hợp thử nghiệm 1,5X chứa bromodomain đuôi His, kháng thể kháng His được liên hợp với europi (Invitrogen PV5596) và phân tử dò liên hợp với Alexa-647 cũng được điều chế. 12µL dung dịch này được bổ sung vào đĩa thử nghiệm để đạt thể tích cuối cùng là 18µL. Nồng độ cuối cùng của đệm thử nghiệm 1X chứa 2% DMSO, 50µM – 0,85nM hợp chất, 8nM bromodomain được tạo đuôi His, 1nM kháng thể kháng đuôi His liên hợp với Europi và 100nM hoặc 30nM mẫu dò (lần lượt đối với BDI hoặc BDII). Sau 1 giờ ủ ở nhiệt độ trong phòng, tỷ lệ TR-FRET được xác định bằng máy đọc đĩa nhiều chất đánh dấu Envision (Ex 340, Em 495/520).

Số liệu TR-FRET được chuẩn hóa đến giá trị trung bình của 24 đối chứng không phải là hợp chất ("cao") và 8 đối chứng chứa 1µM mẫu dò không được đánh dấu ("thấp"). Phần trăm ức chế được vẽ đồ thị là hàm của nồng độ hợp chất và dữ liệu được khớp với phương trình logistic bốn thông số để thu được giá trị IC_{50}. Các hằng

số ức chế (K_i) được tính toán từ các giá trị IC_{50}, K_d của mẫu dò và nồng độ mẫu dò. Các giá trị Z' đặc trưng có giá trị nằm trong khoảng từ 0,65 đến 0,75. Tỷ lệ có nghĩa tối thiểu được xác định để đánh giá mức độ lặp lại của thử nghiệm (Eastwood et al., (2006) J Biomol Screen, 11: 253-261). MSR được xác định là 2,03 đối với BDI và 1,93 đối với BDII, và MSR hoạt động (sáu lần chạy MSR cuối cùng theo thời gian) đối với cả BDI và BDII đặc trưng < 3. Các giá trị K_i được báo cáo trong Bảng 1.

Thử nghiệm tăng sinh dòng tế bào MX-1

Ảnh hưởng của các hợp chất ở Ví dụ đến sự tăng sinh tế bào ung thư được xác định bằng cách sử dụng dòng tế bào ung thư vú MX-1 (ATCC) trong thử nghiệm tăng sinh 3 ngày. Tế bào MX-1 được duy trì trong môi trường RPMI 1640 (Sigma) được cung cấp 10% FBS (huyết thanh bào thai bò) ở 37C° và áp suất 5% CO_2. Để kiểm tra hợp chất, tế bào MX-1 được cho lên đĩa trong các đĩa đáy màu đen 96 lỗ ở mật độ 5000 tế bào/lỗ trong 90µL môi trường nuôi cấy và ủ ở 37°C qua đêm để cho tế bào gắn kết và nhân rộng. Các nồng độ pha loãng dần của hợp chất được điều chế trong DMSO bằng cách pha loãng dần 3 lần từ nồng độ 3mM đến 0,1µM. Các nồng độ pha loãng trong DMSO sau đó được pha loãng tỷ lệ 1:100 trong nước muối đệm phosphat, và 10µL dung dịch thu được được bổ sung vào các lỗ thích hợp của đĩa tế bào MX-1. Các nồng độ hợp chất cuối cùng trong các lỗ là 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003 và 0,0001µM. Sau khi bổ sung hợp chất, các tế bào được ủ trong 72 giờ nữa và các lượng tế bào sống được xác định bằng kit thử nghiệm Cell Titer Glo (Promega) theo quy trình hướng dẫn của nhà sản xuất.

Kết quả đọc độ phát quang từ thử nghiệm Cell Titer Glo được chuẩn hóa với tế bào được xử lý DMSO và phân tích bằng phần mềm GraphPad Prism và lắp vào đường cong sigma để thu được giá trị EC_{50}s. Tỷ số có nghĩa tối thiểu (MSR) được xác định để đánh giá độ lặp lại của thử nghiệm (Eastwood et al., (2006) J Biomol Screen, 11: 253-261). MSR toàn phần được xác định là 2,1 và MSR động (MSR sáu lần chạy cuối cùng ngoài thời gian khung) là <2.

Thử nghiệm panen tăng sinh

Hợp chất Ví dụ 4 và 78 được thử nghiệm về ảnh hưởng của chúng lên sự tăng sinh của panen các kiểu dòng tế bào ung thư (với dòng tế bào cụ thể được thử nghiệm) như nêu trong (Bảng 2). Các tế bào được cho lên đĩa trong các đĩa 96 lỗ với

mật độ 1500 tế bào/lỗ trong môi trường nuôi cấy thích hợp mà không có hợp chất thử nghiệm và ủ qua đêm ở 37°C và áp suất 5% CO_2. Các dung dịch pha loãng dần của hợp chất được pha chế và bổ sung vào các lỗ như trong thử nghiệm tăng sinh MX-1. Sau khi bổ sung hợp chất, các tế bào được ủ trong thêm 3 ngày nữa ở 37°C và áp suất 5% CO_2. Các lượng tế bào sống được xác định bằng kit thử nghiệm Cell Titer Glo (Promega) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Số liệu tăng sinh tế bào được phân tích như mô tả trong thử nghiệm tăng sinh MX-1 để thu được giá trị EC_{50} đối với các hợp chất Ví dụ 4 và 78 và được báo cáo trong Bảng 2.

Bảng 1

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
1	0,136*	0,0410*	0,137
2	0,529*	0,178*	0,860
3	0,0646	0,0736	0,185
4	0,0014*	0,0020*	0,0164
5	0,0150	0,0064	0,0310
6	0,0053	0,0058	0,0460
7	0,119	0,0773	> 3,0
8	0,0026	0,0039	0,0244*
9	0,0180	0,0101	0,113*
10	0,0154	0,0086	> 3,0
11	0,0018	0,0024	0,0342
12	1,8	4,33	> 3,0
13	0,0037	0,0034	0,128
14	0,0055	0,0123	0,170
15	0,0042	0,0075	0,140
16	0,0043	0,0053	0,0946
17	0,0171*	0,0322*	0,283

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
18	0,0102*	0,0103*	0,209
19	0,0074	0,0042	0,123
20	0,0109	0,00068	0,190
21	0,00039	0,00025	0,0139*
22	0,0022	0,0010	0,0652
23	0,0012	0,00075	0,0459
24	0,0025	0,0021	0,0126
25	0,0030	0,0036	0,0562
26	0,0021	0,0033	0,0171
27	0,0025*	0,0022*	0,0317
28	0,0017	0,0020	0,0239
29	0,0011	0,0067	0,0718
30	0,0177	0,0104	0,562
31	0,0018	0,0134	0,0398
32	0,0160	0,0075	0,0833
33	0,0026	0,0048	0,0417
34	0,0035	0,0021	0,0268
35	0,661	1,14	NA
36	0,0035*	0,0014*	0,0174*
37	0,0113	0,0108	0,0593
38	0,148	0,257	NA
39	0,112	0,124	NA
40	0,0145	0,0439	0,167
41	0,0028	0,00051	0,0298
42	0,0546	0,0934	> 3,0
43	0,0017	0,0012	0,0169

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
44	0,286	0,236	0,828
45	0,0128	0,0190	0,233
46	0,0516	0,0169	0,588
47	0,235	0,205	1,1
48	0,0023	0,0033	0,0235
49	0,0017*	0,0015*	0,0196*
50	0,0215	0,0081	0,206*
51	0,0097	0,0161	0,101
52	0,0241	0,0260	0,309
53	0,0622	0,0054	0,0765
54	0,0951	0,0375	0,266
55	0,0555	0,0336	0,200
56	0,0122	0,0024	0,251
57	0,00088	0,0020	0,0138*
58	0,0021	0,0081	0,0451
59	0,00084	0,0016	0,0187*
60	0,00075	0,0066	0,0142*
61	> 13,0	> 22,2	NA
62	0,0030*	0,0019*	0,0079*
63	0,0180	0,0427	0,105
64	0,0531*	0,0633*	0,773
65	0,0116*	0,0049*	0,0255
66	0,00074	0,0034	0,0332
67	0,0561*	0,0938*	0,341
68	1,7	2,55	5,9
69	0,0390	0,0123	0,140

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
70	0,0118	0,0468	> 3,0
71	0,00081*	0,0012*	0,0175*
72	0,0015*	0,0011*	0,0457*
73	0,00098	0,00050	0,0207
74	0,0961	0,101	0,275
75	0,137	0,0594	0,478
76	0,0658	0,0297	0,290
77	0,0124	0,0157	> 3,0
78	0,0025	0,0018	0,400
79	0,0062	0,0018	0,887
80	0,0091	0,0061	0,0620
81	0,0095	0,00099	0,103
82	0,519	0,183	0,767
83	0,0209	0,0422	0,424
84	0,00167	0,00065	0,231
85	0,0064	0,0017	0,0520
86	0,0043	0,0024	0,182
87	0,0056	0,0067	0,0534
88	0,635	0,236	> 3,0
89	0,0016	0,0021	0,0252*
90	0,0040	0,0068	0,0168
91	0,0122	0,0874	0,240
92	0,0025	0,0253	0,0840
93	0,0076	0,0322	0,120
94	0,0162	0,0100	0,110
95	0,0087	0,0011	0,0560

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
96	0,00063	0,0011	0,0160
97	0,0023	0,0028	0,0140
98	0,0065	0,0027	0,0529
99	0,0035	0,0247	0,0977
100	0,0014	0,0027	0,107
101	0,0012	0,0043	0,0112
102	0,0034	0,0242	0,0615
103	0,0019	0,0038	0,0338
104	0,0044	0,0179	0,0653
105	0,00052	0,0015	0,0160
106	0,0013	0,0109	0,0468
107	0,00050	0,00087	0,0310
108	0,0014	0,0053	0,0380
109	0,00072	0,0034	0,0320
110	0,0031	0,0051	0,0324
111	0,0087	0,0103	0,199
112	0,0169	0,0206	0,240
113	0,0474	0,381	> 3,0
114	0,136	0,121	> 3,0
115	0,0671	0,0269	0,0550
116	0,105	0,0891	NA
117	2,3	0,486	NA
118	NA	NA	NA
119	0,0444	0,0225	NA
120	0,190	0,304	NA
121	0,0155	0,0334	0,251

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
122	NA	NA	NA
123	0,0271	0,0361	0,118
124	0,320	0,169	NA
125	0,215	0,274	NA
126	2,0	0,768	NA
127	NA	NA	NA
128	0,0725	0,112	NA
129	0,0379	0,0456	0,118
130	0,183	0,174	NA
131	0,0986	0,0600	NA
132	0,238	0,344	NA
133	NA	NA	NA
134	0,0435	0,0073	0,137*
135	0,274	0,0774	NA
136	0,234	0,295	NA
137	0,0687	0,0089	0,303*
138	0,0167	0,0095	0,0851
139	7,1	3,89	NA
140	3,6	1,58	NA
141	0,0054	0,0152	0,125
142	0,0065	0,0794	0,138
143	0,0223	0,107	0,370
144	0,0136	0,0178	0,0769
145	0,0027	0,0056	0,0264
146	0,0075	0,0019	0,0609
147	0,0021	0,0011	0,0148

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
148	0,205	0,152	0,740
149	0,0115	0,0030	0,0297
150	0,0097	0,0042	0,0665
151	0,0107	0,0081	0,0549
152	0,0246	0,0048	0,105
153	0,0228	0,0082	0,0933
154	0,0208	0,0131	0,0655
155	0,0193	0,0148	0,117
156	0,0113	0,0209	0,114
157	0,0308	0,0218	0,150
158	0,0041*	0,0097*	0,0243*
159	0,0370	0,0207	0,0624
160	0,0416	0,0065	0,119
161	0,0204	0,0055	0,104
162	0,0111	0,0046	0,127
163	0,0857	0,0235	0,295
164	NA	NA	NA
165	0,0050	0,0022	0,104
166	0,0109	0,0036	0,0482
167	0,0065	0,0122	0,0430
168	0,0054	0,0013	0,0277
169	0,00088*	0,00086*	0,0053
170	0,0228	0,0940	0,332
171	0,0138	0,0103	NA
172	0,0133	0,0059	NA
173	0,0157	0,0066	NA

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
174	0,0192	0,0143	NA
175	0,0258	0,0178	NA
176	0,0213	0,0060	NA
177	0,0113	0,0044	0,0535
178	0,0105	0,0032	0,0362
179	0,0225	0,0165	NA
180	0,0179	0,0071	0,115
181	0,0305	0,0224	NA
182	0,0190	0,0097	NA
183	0,0412	0,0198	NA
184	0,0166	0,0045	0,0788
185	0,0345	0,0122	NA
186	0,0101	0,0033	0,0484
187	0,0248	0,0082	NA
188	0,0294	0,0180	NA
189	0,0304	0,0230	NA
190	0,0346	0,0181	NA
191	0,0178	0,0088	NA
192	0,0513	0,0096	NA
193	0,0704	0,0136	NA
194	0,0289	0,0191	NA
195	5,5	1,02	NA
196	9,5	0,479	NA
197	0,0015	0,00079	0,0117
198	0,0013	0,0016	0,0093*
199	0,0019	0,0035	NA

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
200	0,00086	0,0011	0,0113
201	0,0102	0,0407	0,135
202	0,0017	0,0014	0,0228*
203	0,00069	0,00075	0,0047
204	0,0205	0,0102	0,0829
205	0,0062	0,0102	0,0391*
206	0,0116	0,0228	0,0777
207	0,0031	0,0018	0,0251*
208	0,0056	0,0060	0,0235
209	0,0046	0,0036	0,0368
210	0,0045	0,0053	0,0367
211	0,0014	0,0021	0,0119
212	0,0018	0,0013	0,0073
213	0,0032	0,0048	0,0287
214	0,0024	0,0017	0,0105
215	0,00083	0,00046	0,0019
216	0,0018	0,0018	0,0066
217	0,0033	0,0081	0,0342
218	0,0693	0,0689	NA
219	0,0036	0,0029	0,0177
220	0,0028	0,0012	0,0213
221	0,0066	0,0050	0,0061
222	0,225	0,969	NA
223	0,0024	0,0050	0,0133
224	0,0069	0,0070	0,0076
225	0,264	0,845	NA

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
226	0,141	0,438	> 3,0
227	0,0739	0,211	0,658
228	0,0390	0,108	> 3,0
229	0,0343	0,0613	0,288
230	0,0026	0,0015	0,0236
231	0,0037	0,0067	0,0063
232	0,213	0,443	NA
233	0,0022*	0,0015*	0,0069*
234	0,0030	0,0034	0,0159
235	0,0174	0,0070	0,0665
236	0,0145	0,0051	0,0250
237	0,0030	0,0035	0,0350
238	0,0011	0,00078	0,0033
239	0,0028	0,0024	0,0101
240	0,0020	0,0028	0,0115
241	0,332	0,603	NA
242	0,0365	0,0058	0,289
243	0,0115	0,0382	0,249
244	0,0232	0,0737	0,254
245	0,0025	0,0037	0,0269
246	0,0180	0,0046	0,0975
247	1,1	3,00	NA
248	0,0019	0,0013	0,0264*
249	0,0015	0,00083	0,0144*
250	0,0015*	0,0015*	0,0180*
251	0,0631	0,171	0,573

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
252	0,0101	0,0017	0,246
253	0,0204	0,0012	0,145
254	0,0796	0,0087	0,0751
255	0,0105	0,154	0,265
256	0,0061	0,0840	0,405
257	0,0588	0,0030	0,360
258	0,0059	0,0124	0,0765
259	0,0242	0,0203	0,123
260	0,0010	0,0012	0,0063
261	0,0015	0,0016	0,0072
262	0,125	0,489	NA
263	0,0088	0,0163	0,0769
264	0,0012	0,0012	0,0178
265	0,0090	0,0356	> 3,0
266	0,0215	0,0078	0,0564
267	0,0044	0,0042	0,0436
268	0,00076	0,00057	0,0062
269	0,0124	0,0569	0,329
270	0,0487	0,0226	0,421
271	0,0029	0,0019	0,0213
272	0,0102	0,0116	0,112
273	0,0012	0,0013	0,0090
274	0,0933	0,310	NA
275	0,526	1,13	NA
276	0,0114	0,0171	0,149
277	0,0063	0,0143	0,0211

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
278	0,0121	0,0112	0,135
279	0,0314	0,131	0,364
280	0,0192	0,0920	0,292
281	0,0018	0,108	0,191
282	0,0173	0,0723	0,204
283	0,0189	0,0346	0,138
284	0,0183	0,130	0,131
285	0,0108	0,0075	0,111
286	0,0121	0,0054	0,0746
287	0,0089	0,0095	0,0195*
288	0,0719	0,0539	0,173
289	0,0124	0,310	> 3,0
290	0,0050	0,0019	0,0362
291	0,0329	0,0237	NA
292	0,0532	0,0558	0,366
293	0,180	0,0193	0,381
294	0,0479	0,0217	0,332
295	0,0279	0,0307	0,223
296	0,705	0,101	0,535
297	0,0142	0,0052	0,0186
298	0,0029	0,0031	0,0061
299	0,0801	0,0050	0,0360
300	0,389	0,190	0,176
301	0,0179	0,0155	0,0421
302	0,0058	0,0035	0,0169
303	0,0039	0,0071	0,335*

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
304	0,0090	0,0218	0,0323
305	0,327	0,0257	0,110
306	0,0822	0,0639	0,0516
307	0,0024	0,0029	0,122
308	0,0499	0,0065	0,0293
309	0,0306	0,0169	0,0859
310	0,0409	0,0711	0,103
311	0,0148	0,0045	0,0224
312	0,0141	0,0190	0,0675
313	0,0158	0,0061	0,0509
314	1,6	1,29	NA
315	0,0376	0,231	0,160
316	> 2,4	3,07	NA
317	0,0067	0,0036	0,0168
318	0,346	0,625	> 3,0
319	0,372	0,0099	0,435
320	0,0030	0,0037	0,0187
321	0,0334	0,0321	0,0344
322	0,181	0,0456	0,0668
323	0,0231	0,0255	0,0377
324	0,0032	0,0012	NA
325	0,155	0,199	0,703
326	0,145	0,272	0,286
327	0,0085	0,0042	0,0354
328	0,0245	0,0797	0,0426
329	0,0089	0,0126	0,0171

Hợp chất Ví dụ số.	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	Giá trị Ki gắn kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	Tăng sinh tế bào: giá trị EC_{50} (μM)
330	0,0509	0,0046	0,0306
331	0,561	0,311	0,481
332	0,0304	0,0306	0,0531
333	0,0369	0,0327	0,0740
334	0,661	1,17	0,515
335	0,0111	0,0536	0,0224
336	0,0762	0,152	0,115
337	0,0043	0,0042	0,0158
338	0,00086	0,0127	0,0779
339	0,00080	0,0316	0,0774
340	0,942	1,25	NA
341	0,295	0,0817	0,622
342	0,0719	0,0115	0,510
343	0,0427	0,0048	0,224
344	0,430	0,136	0,636
345	0,129	0,0326	0,479
346	0,0962	0,0160	0,213
347	0,0156	0,0040	0,0839
348	0,157	0,422	1,0
349	0,0066	0,0031	0,0321
350	1,4	0,505	NA
351	0,223	0,153	1,1
352	0,404	0,625	NA
353	0,158	0,256	0,786
354	0,066	0,0129	0,0954

* chỉ giá trị trung bình của nhiều thí nghiệm

NA có nghĩa là không xác định

Bảng 2

		Hợp chất ở Ví dụ 4	Hợp chất ở Ví dụ 78
Kiểu dòng tế bào	Dòng tế bào	Giá trị EC_{50} của sự tăng sinh tế bào (μM)	Giá trị EC_{50} của sự tăng sinh tế bào (μM)
AML	SKM1	0,005	0,058
AML	Raji	0,006	0,084
Bàng quang	EJ-1	0,202	2,090
Vú	MDAMB231	0,22	1,22
Vú	MDAMB453	0,02	0,24
Kết tràng	GEO	0,08	1,29
Kết tràng	DLD-1	0,20	4,97
U nguyên bào đệm	D54MG	0,038	2,299
Đầu & cổ	FaDu	0,02	0,39
Tế bào gan	HepG2	0,074565	0,8851
U melanin	A-375	0,020	3,606
Đa u tủy	OPM2	0,001	0,039
Đa u tủy	RPMI-8226	0,011	1,402
Đa u tủy	NCI-H929	0,003	0,154
NHL	Ramos	0,02	0,32
NHL	Ly18	0,02	0,42
NSCLC	H1299	0,06	2,57
NSCLC	H1975	0,02	1,37
NSCLC	H460	3,77	>10
Tụy	HPAC	0,05	1,19
Tụy	BxPC3FP5	0,01	0,74
Tiền liệt	PC3M	0,07	8,11

tuyết			
RCC	786-0	0,011	0,884
Sacôm	SK-LMS-1	0,025	0,934

Thử nghiệm độ ổn định tiểu thể của người, chuột cống và chuột nhắt

Thử nghiệm độ ổn định tiểu thể được tiến hành trên các tế bào trong Ví dụ được nêu trong Bảng 3 ("hợp chất thử nghiệm"). Việc ủ tiểu thể của gan người, chuột cống và chuột nhắt được tiến hành ở 37°C với nồng độ cuối cùng là 135µL. Tiểu thể của gan người (giới tính kết hợp, Catalog No. H2610) là có được từ XenoTech. Tiểu thể của gan chuột cống (đực, Sprague-Dawley, Catalog No. 42501) là có được từ BD Gentest. Tiểu thể của gan chuột nhắt (đực, CD1, Catalog No. 452701) là có được từ BD Gentest. Việc ủ được tiến hành sử dụng nồng độ hợp chất thử nghiệm (ban đầu hòa tan trong DMSO ở nồng độ 5µM) là 0,5µM và 0,25mg/mL protein tiểu thể trong đệm phosphat 50mM ở độ pH =7,4. Các mẫu ở thời điểm 0 được điều chế bằng cách chuyển 13,5µL hỗn hợp hợp chất-tiểu thể đến các đĩa dội tắt chứa 45µL dung dịch dội tắt từ 10nM Buspirone (Sigma) hoặc 50nM Carbutamit (Princeton Bio) là chất chuẩn nội trong metanol:axetonitril tỷ lệ 1:1. Một phân lượng 1,5µL muối tetranatri được khử nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADPH) cũng được bổ sung vào các đĩa thời điểm 0. Sau đó, phản ứng được khởi động bằng cách bổ sung 13,5µL NADPH vào hỗn hợp hợp chất tiểu thể. Tại mỗi thời điểm còn lại (5, 10, 15, 20 và 30 phút) 15µL hỗn hợp ủ được bổ sung vào 45µL dung dịch dội tắt. Các mẫu được ly tâm trong 15-30 phút ở tốc độ 3800 vòng/phút. Sau đó, các mẫu được phân nhóm thành 6 mẫu trong một nhóm. Một phân lượng 60µL chất nổi trên bề mặt được chuyển sang đĩa 384 lỗ, và một phân lượng 5µL được bơm và phân tích bằng LC-MS/MS (Applied Biosystems API 5500 QTrap). Độ thải trừ thực của một hợp chất được tính toán bằng cách chuyển tỷ số diện tích đỉnh (diện tích đỉnh chất phân tử/diện tích đỉnh IS) thành % hợp chất gốc còn lại sử dụng tỷ lệ diện tích ở thời điểm 0 là 100%. Độ dốc (k) được xác định từ đồ thị % hợp chất gốc còn lại so với thời gian ủ, từ đó thời gian bán thải ($t_{1/2}$; phút), độ thải trừ thực (CL_{int}; µL/phút/mg protein đối với tiểu thể của gan và µL/phút/1 triệu tế bào đối với tế bào gan) và độ thải trừ thực theo tỷ lệ (CL_{int} theo tỷ

lệ; L/giờ/kg) sau đó được tính. Giá trị $t_{1/2}$ được báo cáo trong Bảng 3. Thuật ngữ "N/A" có nghĩa là không xác định.

Bảng 3

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
1	9	1	1
4	59	4	57
5	100	6	24
6	30	7	3
7	12	2	4
8	19	1	9
9	NA	1	1
10	78	>120	>120
11	48	19	27
12	51	10	33
13	66	2	22
14	37	6	8
15	10	4	7
16	>120	4	22
17	31	18	16
18	31	11	15
19	92	13	33
20	18	1	7
21	>120	3	22
22	32	3	10,7
23	64	11	>120
24	29	5	55
27	32	>120	59

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
28	21	9	NA
29	>120	26	>120
31	56	>120	19
32	24	82	32
33	>120	>120	46
34	37	42	35
35	37	>120	42
36	>120	>120	41
37	88,9	54	3
38	16,8	25	NA
39	09,7	8	NA
40	13,1	1	6
41	13,6	1	10
42	>120	>120	>120
43	34,9	2	5
44	33,7	6	27
45	NA	2	3
46	10	4	13
47	8	3	5
48	37	32	35
49	71	51	46
50	35	88	46
51	6	63	>120
54	3	30	2
55	25	9	13
56	39	30	36

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
57	13	6	5
58	>120	1	4
59	>120	40	23
60	68	64	34
61	>120	>120	>120
62	64	45	25
63	39	13	18
64	NA	3	4
65	88	>120	11
66	>120	>120	NA
67	6	5	6
69	6	2	3
70	41	9	68
71	2	1	6
72	34	1	70
73	36	2	31
74	17	3	5
75	9	3	4
80	62	2	31
82	19	2	2
83	NA	3	43
84	112	92	>120
85	43	6	34
86	>120	>120	43
87	>120	23	NA
88	23	12	NA

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
91	17	7	7
92	97	20	11
93	54	102	25
94	47	28	25
95	>120	7	36
96	24	13	33
97	26	9	28
98	26	33	10
99	>120	22	35
100	77	71	60
101	92	12	20
102	36	3	8
103	47	16	37
104	27	8	7
105	>120	13	7
106	39	8	4
107	71	16	8
108	37	33	13
109	71	61	>120
111	>120	42	63
112	49	28	51
114	13	5	8
115	41	38	55
117	34	36	1
118	81	34	18
119	14	24	2

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
>120	19	12	10
121	21	25	24
122	8	16	2
123	>120	>120	45
124	2	4	NA
125	45	23	12
126	100	21	25
127	44	71	20
128	11	21	4
129	54	38	12
131	>120	71	83
133	4	5	3
134	15	21	2
135	8	24	5
137	38	31	10
138	52	51	45
139	13	8	7
140	19	13	18
141	>120	110	49
142	112	35	32
144	18	19	17
145	>120	12	16
146	>120	52	55
147	11	8	32
148	58	2	6
152	51	10	22

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
153	33	8	11
154	42	66	18
155	>120	>120	25
156	>120	>120	33
157	27	53	12
158	>120	>120	>120
159	89	107	59
160	67	119	21
161	5	10	4
162	96	41	11
165	>120	111	27
166	85	23	22
168	66	82	25
169	86	34	38
170	>120	113	27
171	15	13	9
172	9	15	7
173	38	5	16
174	40	46	14
176	48	8	29
177	16	6	18
178	27	7	10
179	80	55	34
180	12	7	5
186	9	3	8
187	9	4	5

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
188	26	22	6
189	34	55	NA
190	27	66	8
191	7	6	2
192	9	5	3
193	11	7	2
194	41	38	49
195	13	1	1
196	59	5	3
197	16	15	10
198	NA	NA	55
199	94	1	3
200	>120	31	>120
201	56	117	>120
202	NA	>120	NA
203	NA	>120	NA
204	>120	81	68
205	>120	81	118
206	>120	118	95
207	102	78	100
208	88	23	37
209	>120	105	116
210	104	>120	>120
211	65	48	63
212	69	67	53
213	79	38	89

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
214	27	9	8
215	12	6	11
217	70	101	68
218	>120	>120	>120
220	5	5	4
221	63	24	43
222	65	80	98
223	54	24	48
224	6	8	5
225	52	59	>120
226	105	>120	>120
227	50	70	>120
228	>120	107	>120
229	25	33	9
230	6	8	7
231	33	>120	72
232	57	>120	>120
235	81	49	22
236	33	32	15
237	3	7	2
238	103	>120	63
240	>120	>120	47
241	39	9	4
242	>120	86	>120
243	>120	20	109
244	53	6	87

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
245	32	24	12
246	52	53	56
248	13	16	5
249	>120	>120	>120
250	56	36	37
251	118	23	44
252	68	>120	>120
253	72	110	90
254	74	>120	91
255	70	>120	>120
256	58	58	71
257	18	56	20,3
258	42	91	69,8
259	117	87	NA
260	34	58	29
261	25	5	16
262	>120	25	NA
263	70	72	NA
264	14	6	NA
265	>120	>120	NA
266	8	20	NA
267	95	18	>120
268	10	26	NA
269	79	83	58
270	>120	>120	>120
271	23	12	11

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
272	2	4	1
273	9	12	8
276	>120	82	71
277	4	5	1
278	>120	>120	>120
279	NA	41	91
280	17	84	36
281	25	119	116
282	9	21	7
283	7	22	12
284	12	108	>120
285	19	10	12
286	10	19	11
287	>120	116	29
288	85	>120	>120
290	73	48	52
291	16	8	16
292	8	22	12
293	4	9	3
294	>120	>120	>120
295	7	15	3
296	7	13	6
297	83	43	NA
298	9	47	3
299	1	2	1
300	30	21	17

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
301	20	82	13
302	5	4	3
303	42	69	>120
304	>120	65	72
305	1	2	2
306	11	9	3
307	3	3	2
308	20	10	16
309	>120	>120	>120
310	8	5	9
311	>120	83	>120
312	56	32	9
313	5	4	3
314	81	4	6
315	34	4	11
316	47	3	12
317	88	115	83
318	35	24	13
319	2	2	2
320	>120	57	116
321	>120	103	>120
322	>120	57	>120
323	>120	>120	>120
324	>120	>120	>120
325	21	10	8
326	112	5	27

Hợp chất Ví dụ số	Độ ổn định trong tiểu thể của gan người ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột cống ($t_{1/2}$ - phút)	Độ ổn định của tiểu thể của gan chuột nhắt ($t_{1/2}$ - phút)
327	>120	>120	>120
328	>120	36	>120
329	>120	>120	>120
330	29,9	12	28
331	>120	>120	>120
332	65	70	>120
333	0,8	3	1
334	34	NA	21
335	35	34	54
336	44	5	17
337	>120	>120	>120
338	39	29	20
339	100	76	67
340	>120	4	9
342	2	5	1
343	2	7	1
344	NA	NA	1
345	2	4	2
346	4	5	2
347	4	6	NA
348	>120	2	25
349	>120	39	36
350	59	32	23
351	76	66	30
353	40	8	10
354	23	41	24

Thử nghiệm sinh IL-6 do LPS (lipopolysaccarit) ở chuột nhắt

Hợp chất Ví dụ nêu trong Bảng 4 được thử nghiệm về khả năng ức chế sự sản sinh IL-6 do LPS (lipopolysaccarit) ở chuột. Chuột cái Fox Chase SCID® (Charles Rivers Labs, 8 con trong một nhóm) nhận một liều lipopolysaccarit kích thích trong màng bụng (2,5mg/kg, L2630 E.coli 0111:B4) một giờ sau khi sử dụng qua đường miệng các hợp chất. Chuột được gây chết nhẹ nhàng 2 giờ sau khi tiêm lipopolysaccarit, máu được lấy bằng cách chọc tim, và sau đó huyết thanh thu nhận từ mẫu máu được làm lạnh ở -80°C. Vào ngày thử nghiệm, các mẫu huyết thanh được đưa đến nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng tỷ lệ 1:20 trong nước muối đệm phosphate chứa 2% albumin huyết thanh bò. Các phép đo interleukin-6 được thực hiện bằng thử nghiệm xytokin từ Meso Scale Discovery (Gaithersburg, Maryland) để phân tích huyết thanh chuột theo hướng dẫn của nhà sản xuất và đọc trên thiết bị ghi ảnh SECTOR 6000 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Maryland). Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm Prism (phiên bản 5,0) kết hợp với phân tích kiểm định Dunnett's một chiều ANOVA. Giá trị trung bình IL-6 và độ lệch chuẩn của nhóm động vật sử dụng tá dược được so sánh với giá trị trung bình IL-6 và độ lệch chuẩn của nhóm điều trị bằng hợp chất thử nghiệm. Giá trị $p < 0,05$ có nghĩa là ít hơn 5% khả năng mà giá trị trung bình trong hai nhóm là bằng nhau. Tất cả % giá trị ức chế trong Bảng 4 biểu hiện giá trị p nhỏ hơn 0,05.

Bảng 4

Sự ức chế sản sinh IL-6 do LPS ở chuột

Ví dụ #	% ức chế ở liều 3 mg/kg
4	69*
5	74% ở liều 50mg/kg
11	34
24	58
26	60
27	89
28	52

Ví dụ #	% ức chế ở liều 3 mg/kg
32	69
34	78
36	78*
48	62
49	57
56	28
59	54
62	67
65	63
80	69% ở liều 30mg/kg
84	69
85	80
86	55
87	57
138	72
144	48
146	80
147	61
149	69
150	54
151	66
154	73
159	58
160	51
162	41
166	44
167	64
168	70
169	67

Ví dụ #	% ức chế ở liều 3 mg/kg
197	59
198	66
200	75
202	68
203	78
204	35
205	48
207	62
210	78
212	47
231	51
238	69
240	62
242	46
245	71
246	71
248	82
249	59
260	66
267	74
273	47
276	25
278	51
286	57
287	73
288	60
290	64
294	79
304	67

Ví dụ #	% ức chế ở liều 3 mg/kg
308	48
311	74
321	63
328	40
329	63
330	45

* chỉ giá trị trung bình của nhiều thí nghiệm

Thử nghiệm ức chế sự phát triển khối u ghép ngoại lai

Hiệu quả của hợp chất Ví dụ 36 để ức chế sự phát triển của các khối u ghép ngoại lai OPM-2 và MX-1 được cấy ở chuột được đánh giá. Ngắn gọn, 5 x10^6 tế bào ung thư người (OPM-2) hoặc khối u mềm tỷ lệ 1:10 (MX-1) (trong S-MEM (MEM, huyền phù, không canxi, không Glutamin))(Life Technologies Corporation) được chủng dưới da vào sườn sau bên phải lần lượt của chuột SCID-beige cái hoặc chuột Fox Chase SCID® cái (Charles River Labs) vào ngày nghiên cứu thứ 0. Sử dụng hợp chất (trong (2% EtOH, 5% Tween-80, 20% PEG-400, 73% HPMC))(PO, QDx14) được khởi đầu vào thời điểm trùng kích thước vào ngày 17 (OPM-2) hoặc ngày 12 (MX-1). Các khối u được đo bằng compa hai lần một tuần bắt đầu ở thời điểm trùng kích thước và thể tích khối u được tính toán theo công thức $V = L \times W^2/2$ (V: thể tích, mm^3; L: chiều dài, mm. W: chiều rộng, mm). Thể tích khối u được đo trong giai đoạn thử nghiệm cho đến khi thể tích khối u trung bình trong mỗi nhóm ở thời điểm kết quả >1000 mm^3 đối với OPM-2 hoặc cho đến ngày 27 sau khi chủng đối với MX-1. Các kết quả được trình bày trong Bảng 5 và 6.

Bảng 5. Mô hình ghép khối u ngoại lai bệnh ung thư đa u tủy OPM-2 ở người.

Nhóm	Xử lý	Đường dùng, chế độ	% TGI [a]	% TGD [b]
1	Tá dược	0 mg/kg/ngày IP, QDx14	---	---
2	Hợp chất Ví dụ 36	3 mg/kg/ngày PO, QDx14	90***	78***

a. ức chế sự phát triển khối u, %TGI = 100 - thể tích khối u trung bình của nhóm được điều trị/thể tích khối u trung bình của nhóm đối chứng x 100. Số chuột trong mỗi nhóm điều trị = 10. Giá trị p (được đánh dấu bằng dấu hoa thị) bắt nguồn từ so sánh

kiểm định T Student của nhóm được điều trị với nhóm đối chứng. Dựa vào ngày 31. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

b. Độ trễ phát triển khối u, %TGD = (T – C) / C x 100, trong đó T = thời gian trung bình đến điểm cuối của nhóm được điều trị và C = thời gian trung bình đến điểm cuối của nhóm đối chứng. Giá trị p (được đánh dấu bằng dấu hoa thị) được lấy từ so sánh khoảng log Kaplan Meier của nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng. Tính trên kết quả 1000 mm^3. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Bảng 6. Hiệu suất của chất ức chế BET trong mô hình ghép ngoại lai ung thư vú MX-1 ở người.

Nhóm	Xử lý	Đường dùng, chế độ	%TGI[a]
1	Tá dược	0 mg/kg/ngày PO, QDx14	---
2	Hợp chất ví dụ 36	0,3 mg/kg/ngày PO, QDx14	43**
3	Hợp chất ví dụ 36	1 mg/kg/ngày PO, QDx14	60***
4	Hợp chất ví dụ 36	3 mg/kg/ngày PO, QDx14	76***

a. ức chế sự phát triển khối u, %TGI = 100 - thể tích khối u trung bình của nhóm được điều trị/ thể tích khối u của nhóm đối chứng x 100. Giá trị p (được đánh dấu bằng dấu hoa thị) bắt nguồn từ so sánh kiểm định T Student của nhóm được điều trị với nhóm đối chứng. Tính vào ngày 27. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Các nghiên cứu hiệu quả ghép ngoại lai được tiến hành với các ví dụ khác sử dụng tế bào ung thư ở người OPM-2, MX-1, HT1080, MV4-11, SKM1 và Ramos. Các tế bào ung thư được chuẩn bị từ nuôi cấy hoặc từ khối u mềm (MX-1) như mô tả trên và chủng dưới da vào sườn sau bên phải của chuột SCID-beige cái (OPM-2, HT1080, MV4-11) hoặc chuột Fox Chase SCID® cái (Charles River Labs) (MX-1, SKM1, Ramos). Việc sử dụng được bắt đầu vào thời điểm trùng về kích thước. Các khối u được đo bằng compa hai lần mỗi tuần bắt đầu từ thời điểm trùng kích thước và thể tích khối u được tính toán theo công thức $V = L \times W^2/2$ (V: thể tích, mm^3; L: chiều dài, mm. W: chiều rộng, mm). Thể tích khối u được đo trong giai đoạn thử nghiệm cho đến khi thể tích khối u trung bình trong mỗi nhóm đạt được kết quả phụ thuộc vào mô hình là 500-2000 mm^3. Kết quả được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7. Hiệu quả của chất ức chế BET trong mô hình ghép ngoại lai ở người.

Hợp chất Ví dụ số	Mô hình	Liều mg/kg/ ngày	Đường dùng, phác đồ	Tá dược[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	% loại khỏi nghiên cứu
4	MX-1	12,5	PO, BID (5 ngày dùng, 3 ngày nghỉ)x2	F	73***	70***	10
4	MX-1	25	PO, BID (5 ngày dùng, 3 ngày nghỉ)x2	F	77***	81***	30
4	Ramos	3,125	PO, BID (5 ngày dùng, 3 ngày nghỉ)x2	F	19	27*	0
4	Ramos	6,25	PO, BID (5 ngày dùng, 3 ngày nghỉ)x2	F	24*	28*	0
27	MX-1	0,3	PO, QD	F	38**	35	0
27	MX-1	1	PO, QD	F	57***	13	0
27	MX-1	3	PO, QD (5 ngày dùng, 3 ngày nghỉ, 5 ngày dùng)	F	69***	ND	0

Hợp chất Ví dụ số	Mô hình	Liều mg/kg/ ngày	Đường dùng, phác đồ	Tá dược[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	% loại khỏi nghiên cứu
27	OPM-2	1	PO, QDx14	A	59	-2	0
27	OPM-2	3	PO, QD (5 ngày dùng, 3 ngày nghỉ, 5 ngày dùng)	A	67	7*	0
36	HT1080	0,3	PO, QDx14	H	26	-1	30
36	HT1080	1	PO, QDx14	H	41*	3	10
36	HT1080	3	PO, QDx14	H	47**	46***	10
36	MV4-11	0,2	PO, QDx21	D	22*	16***	0
36	MV4-11	0,67	PO, QDx21	D	57***	59***	0
36	MV4-11	2	PO, QDx21	D	81***	94*	0
xytarabin	MV4-11	250	IP, BID Q7Dx3	C	47***	37***	0
36/ xytarabin	MV4-11	0,67/250	PO/IP, QDx21/BID Q7Dx3	E	64***	53***	0

Hợp chất Ví dụ số	Mô hình	Liều mg/kg/ ngày	Đường dùng, phác đồ	Tá dược[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	% loại khỏi nghiên cứu
36/ xytarabin	MV4-11	2/250	PO/IP, QDx21/BID Q7Dx3	E	90***	102***	0
36	MX-1	0,3	PO, QD	F	43**	40	0
36	MX-1	1	PO, QD	F	60***	ND	0
36	MX-1	3	PO, QD	F	76***	ND	0
36	OPM-2	0,25	PO, QDx21	A	19	29	0
36	OPM-2	0,25	IP, QDx21	F	45	55*	0
36	OPM-2	0,5	PO, QDx21	A	75***	101***	0
36	OPM-2	0,5	IP, QDx21	F	49*	52**	0
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	75***	107***	10
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	72**	64*	10
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	79***	140***	0
36	OPM-2	1	PO, BIDx21	A	74***	140***	10
36	OPM-2	1	PO, QDx21	A	70**	85**	0
36	OPM-2	1	IV, Q4Dx3	C	69**	66**	0
36	OPM-2	1	IP, Q4DX3	F	61*	80***	0

Hợp chất Ví dụ số	Mô hình	Liều mg/kg/ ngày	Đường dùng, phác đồ	Tá dược[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	% loại khỏi nghiên cứu
36	OPM-2	1	IV, Q4Dx3	C	80**	112***	0
36	OPM-2	2	PO, QDx21	A			60
36	OPM-2	3	PO, QDx14	A	90***	21***	10
36	OPM-2	3	PO, QDx21	A	88***	131***	30
36	OPM-2	3	PO, BIDx21d	A			70
36	OPM-2	3	IP, QDx21	F			40
36	OPM-2	3	IP, QDx21	F			70
36	OPM-2	4,2	PO, QD(5 ngày dùng, 2 ngày nghỉ)x3	A			50
36	OPM-2	5,25	PO, QD(4 ngày dùng, 3 ngày nghỉ)x3	A			40
36	OPM-2	6	PO, Q2D x21d	A	82*	84**	20
36	OPM-2	6	IP, QDx21	F			100

Hợp chất Ví dụ số	Mô hình	Liều mg/kg/ ngày	Đường dùng, phác đồ	Tá dược[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	% loại khỏi nghiên cứu
36	OPM-2	7	PO, QD(3 ngày dùng, 4 ngày nghỉ)x3	A	81***	97***	0
36	OPM-2	7	PO, BID (3 ngày dùng, 4 ngày nghỉ)x3	A			90
36	OPM-2	10,5	PO, QD(2 ngày dùng, 5 ngày nghỉ)x3	A	75***	94***	0
Bortezomib	OPM-2	1	IV, Q4Dx3	B	80**	93***	10
36/ Bortezomib	OPM-2	0,25/1	IP/IV, QDx21/ Q4Dx3	B	94**	195***	20
36/ Bortezomib	OPM-2	0,5/1	IP/IV, QDx21/ Q4Dx3	B			40
36/ Bortezomib	OPM-2	1/1	PO/IV, QDx21/ Q4Dx3	B			100
36/ Bortezomib	OPM-2	1/1	IP/IV, QDx21/ Q4Dx3	G			40

Hợp chất Ví dụ số	Mô hình	Liều mg/kg/ ngày	Đường dùng, phác đồ	Tá dược[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	% loại khỏi nghiên cứu
36	SKM1	0,2	PO, QDx21	A	41*	93	0
36	SKM1	0,67	PO, QDx21	A	58*	444***	0
36	SKM1	2	PO, QDx21	A	86**	721***	0
azacitidin	SKM1	6	IV, Q7Dx3	C	54**	98*	0
36/ azacitidin	SKM1	0,67/6	PO/IV, QDx21/Q7 Dx3	B	86**	649***	10
36/ azacitidin	SKM1	2/6	PO/IV, QDx21/Q7 Dx3	B	91**	958***	10
xytarabin	SKM1	250	IP, BID Q7Dx3	C	20	30	0
36/ xytarabin	SKM1	0,67/ 250	PO/IP, QDx21/BI D Q7Dx3	B	69**	514***	0
36/ xytarabin	SKM1	2/250	PO/IP, QDx21/BI D Q7Dx3	B	87**	739***	0
146	OPM-2	1	PO, QDx21	A	39	35	10
146	OPM-2	3	PO, QDx21	A	76*	78**	0

Hợp chất Ví dụ số	Mô hình	Liều mg/kg/ ngày	Đường dùng, phác đồ	Tá dược[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	% loại khỏi nghiên cứu
158	OPM-2	6	PO, QDx21	A	53	34	10
158	OPM-2	20	PO, QDx21	A	78*	72**	30
169	OPM-2	3	PO, QDx21	A	69*	77*	10
169	OPM-2	10	PO, QDx21	A			100
200	OPM-2	1	PO, QDx21	A	50	44	10
200	OPM-2	3	PO, QDx21	A	80**	82**	20
250	OPM-2	3	PO, QDx21	A	42**	29	0
250	OPM-2	10	PO, QDx21	A			40
287	OPM-2	10	PO, QDx21	A			50
287	OPM-2	20	PO, QDx21	A			70
311	OPM-2	1,25	PO, QDx21	A	60*	90*	0
311	OPM-2	2,5	PO, QDx21	A			56

a. Hợp chất được bào chế trong các tá dược sau:

A: 10% EtOH, 30% PEG 400, 60% Phosol 53 MCT (Lipoid AG)

B: 10% EtOH, 30% PEG 400, 60% Phosol 53 MCT (Lipoid AG)/ nước muối 0,9%

C: nước muối 0,9%

D: 10% EtOH, 27,5% PEG 400, 60% Phosol 53 MCT (Lipoid AG)

E: 10% EtOH, 27,5% PEG 400, 60% Phosol 53 MCT (Lipoid AG)/ nước muối 0,9%

F: 2% EtOH, 5% Tween-80, 20% PEG400, 73% 0,2% HPMC

G: 2% EtOH, 5% Tween-80, 20% PEG400, 73% 0,2% HPMC/nước muối 0,9% và

H: 5% EtOH, 30% PEG 400, 60% Phosol 53 MCT (Lipoid AG)

b. ức chế sự phát triển khối u, %TGI = 100 - thể tích khối u trung bình của nhóm được điều trị / thể tích khối u trung bình của nhóm đối chứng x 100. Số chuột trong mỗi nhóm điều trị = 8 (MX-1, MV4-11, SKM1) hoặc 10 (OPM-2). Giá trị p (được đánh dấu bằng dấu hoa thị) bắt nguồn từ so sánh kiểm định T Student của nhóm được điều trị với nhóm đối chứng. Dựa vào ngày 31. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. Giá trị %TGI không được trình bày nếu tỷ lệ chết ≥40%.

c. Độ trễ phát triển khối u, %TGD = (T – C) / C x 100, trong đó T = thời gian trung bình đến điểm cuối của nhóm được điều trị và C = thời gian trung bình đến điểm cuối của nhóm đối chứng. Giá trị p (được đánh dấu bằng dấu hoa thị) được lấy từ so sánh khoảng log Kaplan Meier của nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng. *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. Giá trị %TGD không được trình bày nếu tỷ lệ chết ≥40%.

ND = không được xác định

<u>Mô hình viêm khớp do colagen ở chuột *in vivo*</u>

Hợp chất Ví dụ 36 ức chế sự sưng chân ở mô hình viêm khớp do colagen ở chuột (rCIA) bị viêm. Vào ngày 0 của mô hình rCIA chuột Lewis cái (n=9/nhóm) được gây miễn dịch trong da (id) bằng 600µg colagen typ II của bò trong nhũ tương với tá dược Freund không hoàn toàn (IFA). Gây miễn dịch được đưa vào ba vị trí nhận liều tiêm trong da 100µL ở mỗi vị trí. Vào ngày 6, chuột được chủng tăng cường bởi 600µg colagen typ II bò theo cách giống với quy trình gây miễn dịch đầu tiên. Nhóm chuột đối chứng nhận cùng thể tích IFA đơn độc, cũng vào ngày 0 và ngày 6. Sử dụng

hệ thống ghi thể tích nước bị chiếm, thể tích chân được đo vào ngày 7 (đo mức ban đầu) và vào ngày 10, 12, 14 và 17. Các nhóm liều bao gồm chuột không viêm khớp được gây miễn dịch IFA, được điều trị bằng tá dược PBS, điều trị bằng prednisolon (3mg/kg đối chứng), điều trị bằng tá dược (10% EtOH/ 30% PEG400/60% Phosal 53) và Ví dụ 36 dùng qua đường miệng liều 1,0, 0,3, 0,1, và 0,03mg/kg. Việc dùng thuốc vào ngày 10 và động vật được điều trị một lần hằng ngày đến ngày 17 bằng cách dung qua đường miệng thể tích 1,0mL. Độ sưng chân được báo cáo là sự thay đổi thể tích chân so với ban đầu và diện tích dưới đường cong (AUC) được tính toán cho độ sưng chân trong mỗi nhóm liều. Hợp chất Ví dụ 36 ức chế sự viêm ở chân viêm khớp theo cách phụ thuộc liều với giá trị ED_{50} là 0,21mg/kg và giá trị ED_{80} là 0,69 mg/kg lần lượt tương ứng với nồng đọ huyết tương tối đa là 6,8ng/mL và 22,3ng/mL ở giá trị ED_{50} và ED_{80}.

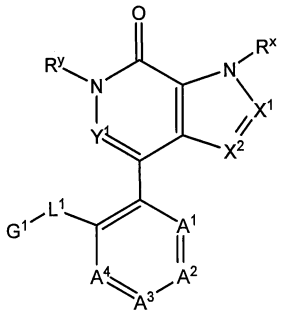
Bảng 8

Nhóm điều trị	AUC của độ sưng của chân (ml-ngày) Trung bình	SEM
Được gây miễn dịch IFA (không viêm khớp)	0,13**	0,06
Tá dược PBS	4,33	0,49
Tá dược	4,90	0,32
Ví dụ 36 dùng ở liều 1,0mg/kg	0,70**	0,16
Ví dụ 36 dùng ở liều 0,3mg/kg	1,84**	0,23
Ví dụ 36 dùng ở liều 0,1mg/kg	3,66*	0,21
Ví dụ 36 dùng ở liều 0,03mg/kg	4,19	0,34
Prednisolon dùng ở liều 3mg/kg	0,67**	0,20

Anova một chiều (với tá dược) *$p<0,05$ **$p<0,001$

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó:

R^x là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl;

R^y là C_1-C_3 alkyl, -(C_2-C_3 alkylenyl)-OH, hoặc C_1-C_3 haloalkyl;

X^1 là N hoặc CR^{x1} trong đó:

R^{x1} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, -$C(O)OR^{ax1}$, -$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, -$C(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, -$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax1}, SR^{ax1}, $S(O)R^{dx1}$, $S(O)_2R^{dx1}$, $NR^{bx1}R^{cx1}$, -$C(O)R^{ax1}$, -$C(O)OR^{ax1}$, -$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, -$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$, và G^{x1};

R^{ax1}, R^{bx1}, và R^{cx1}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^a, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^a;

R^{dx1}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^a, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^a;

X^2 là N hoặc CR^{x2}; trong đó:

R^{x2} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, -$C(O)OR^{ax2}$, -$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, -$C(O)R^{dx2}$, -C(O)H, $S(O)_2R^{dx2}$, -$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, G^{x2}, C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax2}, SR^{ax2}, $S(O)R^{dx2}$, $S(O)_2R^{dx2}$, $NR^{bx2}R^{cx2}$, -$C(O)R^{ax2}$, -$C(O)OR^{ax2}$, -$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$, -$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$, và G^{x2};

R^{ax2} , R^{bx2} , và R^{cx2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^b, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^b;

R^{dx2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^b, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^b;

Y^1 là N hoặc CR^u; trong đó R^u là hydro, C_1-C_6 alkyl, halogen, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

A^1 là N hoặc CR^1, A^2 là N hoặc CR^2, A^3 là N hoặc CR^3; và A^4 là N hoặc CR^4; với điều kiện là không, một, hai, hoặc ba trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N;

R^1, R^3, và R^4 độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, CN, hoặc NO_2;

R^2 là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, -CN, NO_2, G^{2a}, -OR^{2a}, -$OC(O)R^{2d}$, -$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, -SR^{2a}, -$S(O)_2R^{2d}$, -$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -$C(O)R^{2d}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -$NR^{2b}R^{2c}$, -$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, -$N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$, -$N(R^{2e})C(O)N^{2b}R^{2c}$, -$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-G^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, và -($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-CN;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, và R^{2e}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^{2b}, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một

phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm -OR^{z1}, $NR^{z1}R^{z2}$, -$C(O)OR^{z1}$, -$C(O)NR^{z1}R^{z2}$, -$S(O)_2R^{z1}$, -$S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, và G^{2b};

R^{2d}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, G^{2b}, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm -OR^{z1}, $NR^{z1}R^{z2}$, -$C(O)OR^{z1}$, -$C(O)NR^{z1}R^{z2}$, -$S(O)_2R^{z1}$, -$S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$, và G^{2b};

R^{z1} và R^{z2}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

G^{x1}, G^{x2}, G^a, G^b, G^{2a}, và G^{2b}, mỗi lần xuất hiện, độc lập là aryl, heteroaryl, vòng dị vòng, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl, và mỗi gốc này không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^v;

L^1 là không có mặt, CH_2, C(O), C(H)(OH), $(CH_2)_mO$, $(CH_2)_mS(O)_n$ trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2; hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$ trong đó R^z là hydro, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, (C_2-C_3 alkylenyl)-OH, hoặc xyclopropyl không được thế;

m bằng 0 hoặc 1;

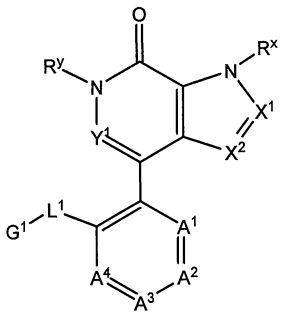
G^1 là C_1-C_6 alkyl, alkoxyalkyl, G^{1a} hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a}; trong đó mỗi G^{1a} độc lập là aryl, heteroaryl, vòng dị vòng, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl, và mỗi G^{1a} không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w;

R^v và R^w, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, -CN, oxo, -OR^h, -$OC(O)R^i$, -$OC(O)NR^jR^k$, -SR^h, -$S(O)_2R^h$, -$S(O)_2NR^jR^k$, -$C(O)R^h$, -C(O)-dị vòng một vòng, -C(O)-heteroaryl một vòng, -$C(O)OR^h$, -$C(O)NR^jR^k$, -NR^jR^k, -$N(R^h)C(O)R^i$, -$N(R^h)S(O)_2R^i$, -$N(R^h)C(O)O(R^i)$, -$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^h, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$OC(O)NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^h$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^h$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^h$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-NR^jR^k, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)S(O)_2R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, hoặc-(C_1-C_6 alkylenyl)-CN;

R^h, R^j, R^k, mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^1, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó:

R^{x2} là hydro, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)$NR^{bx2}R^{cx2}$, -C(O)R^{dx2}, S(O)$_2R^{dx2}$, -S(O)$_2NR^{bx2}R^{cx2}$, G^{x2}, C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OR^{ax2}, SR^{ax2}, S(O)R^{dx2}, S(O)$_2R^{dx2}$, $NR^{bx2}R^{cx2}$, -C(O)R^{ax2}, -C(O)OR^{ax2}, -C(O)$NR^{bx2}R^{cx2}$, -S(O)$NR^{bx2}R^{cx2}$, và G^{x2};

L^1 là không có mặt, CH_2, C(O), $(CH_2)_m$O, $(CH_2)_m$S(O)$_n$ trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2; hoặc $(CH_2)_m$N(R^z) trong đó R^z là hydro, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, (C_2-C_3 alkylenyl)-OH, hoặc xyclopropyl không được thế;

G^1 là G^{1a} hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-G^{1a}; trong đó mỗi G^{1a} độc lập là aryl, heteroaryl, vòng dị vòng, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl, và mỗi G^{1a} không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w; và

R^v và R^w, mỗi lần xuất hiện, độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, -CN, oxo, -OR^h, -OC(O)R^i, -OC(O)NR^jR^k, -SR^h, -S(O)$_2R^h$, -S(O)$_2NR^jR^k$, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -C(O)NR^jR^k, -NR^jR^k, -N(R^h)C(O)R^i, -N(R^h)S(O)$_2R^i$, -N(R^h)C(O)O(R'), -N(R^h)C(O)NR^jR^k, -(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^h, -(C_1-C_6 alkylenyl)-OC(O)R^i, -(C_1-C_6 alkylenyl)-OC(O)NR^jR^k, -(C_1-C_6 alkylenyl)-S(O)$_2R^h$, -

(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^h$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^h$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^jR^k$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-NR^jR^k, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)S(O)_2R^i$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-CN.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là C_1-C_3 alkyl.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là metyl.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^1 là CR^{x1}; và X^2 là CR^{x2}.

6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y^1 là N.

7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y^1 là CR^u.

8. Hợp chất theo điểm 6 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^u là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl.

9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L^1 là CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$.

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L^1 là $(CH_2)_mO$ và G^1 là G^{1a}.

11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:
A^1 là CR^1;

A^2 là CR^2;

A^3 là CR^3; và

A^4 là CR^4.

12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó một trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N.

13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là hydro, C_1-C_6 alkyl, NO_2, G^{2a}, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{26}R^{2c}$, -($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-G^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, (C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$.

14. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc -(C_1-C_6 alkylenyl)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$.

15. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$.

16. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y^1 là N; X^1 là CR^{x1}; và X^2 là CR^{x2}.

17. Hợp chất theo điểm 16 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

etyl 4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylat;

etyl 4-[5-(etylamino)-2-phenoxyphenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylat;

etyl 4-{5-[etyl(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylat;

axit 6 -metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxylic;

6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit;

6-metyl-N-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

N-etyl-6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit;

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on;

N-etyl-N,6-dimetyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-2-carboxamit;

4-[5-amino-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

và

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-d]pyridazin-7-on.

18. Hợp chất theo điểm 16 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là metyl.

19. Hợp chất theo điểm 18 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L^1 là CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$.

20. Hợp chất theo điểm 18, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L^1 là $(CH_2)_mO$.

21. Hợp chất theo điểm 20 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^1 là G^{1a}.

22. Hợp chất theo điểm 21 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là aryl không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

23. Hợp chất theo điểm 21 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là phenyl không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

24. Hợp chất theo điểm 21 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

25. Hợp chất theo điểm 21 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là xycloalkyl một vòng không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

26. Hợp chất theo điểm 21 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là dị vòng không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

27. Hợp chất theo điểm 21 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là dị vòng một vòng không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

28. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:
Y^1 là CR^u;

X^1 là CR^{x1}; và

X^2 là CR^{x2}.

29. Hợp chất theo điểm 28 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-(5-nitro-2-phenoxyphenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

2,2,2-triflo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]etansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]axetamit;

N-metyl-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

etyl 3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzoat;

axit 3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzoic;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyridin-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit;

6-metyl-4-[2-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-etyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxy-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamit;

N-xyclopentyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

N-(2,2-difloetyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxy-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamit;

N-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzamit;

4-[5-(hydroxymetyl)-2-phenoxyphenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]etansulfonamit;

N,N-dimetyl-N'-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]sulfuric diamit;

N-[5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-phenoxypyridin-3-yl]metansulfonamit;

N-[3-flo-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[3-clo-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxyphenyl]metansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]metansulfonamit;

6-metyl-4-[2-phenoxy-5-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit;

N-{3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[2-(triflometyl)phenoxy]phenyl}metansulfonamit;

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2-clo-4-flophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

axit [4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetic;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-3,3,3-triflopropanamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2,2-dimetylpropanamit;

etyl 4-(xyclopentylamino)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoat;

4-{5-[(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)metyl]-2-phenoxyphenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

axit 4-{[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzyl]amino}-4-oxobutanoic;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(benzyloxy)-5-(2-hydroxyetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

metyl [4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetat;

2-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-etylaxetamit;

2-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N,N-dimetylaxetamit;

N-[4-(3,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]metansulfonamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)benzamit;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)cacbonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl)benzamit;

tert-butyl {1-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl}carbamat;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(morpholin-4-ylcacbonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(xyclohexyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(xyclopentyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}metansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]metansulfonamit;

6-metyl-4-[2-(morpholin-4-ylcacbonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(benzyloxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-floetansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N'-metylsulfuric diamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

metyl 6-metyl-7-oxo-4-(2-phenoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat;

metyl 1,6-dimetyl-7-oxo-4-(2-phenoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat;

etyl 4-(5-amino-2-phenoxyphenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat;

axit 6-metyl-4-(5-(metylsulfonamido)-2-phenoxyphenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylic;

etyl 6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxylat;

N-etyl-6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

6-metyl-4-{5-[(metylsulfonyl)amino]-2-phenoxyphenyl}-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-{4-[(etylsulfonyl)amino]-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy}benzamit;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-phenoxyphenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit;

N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit;

6-metyl-4-(2-phenoxyphenyl)-2-phenyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-{3-[2-(hydroxymetyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-4-phenoxyphenyl}metansulfonamit;

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

2-flo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit;

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]propan-1-sulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]propan-1-sulfonamit;

3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-phenoxybenzensulfonamit;

6-(xyclohexylamino)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-(xyclohexylamino)-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

N-metyl-N'-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]sulfuric diamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit;

2,2,2-triflo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-mety)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}etansulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}propan-1-sulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}-2,2,2-trifloetansulfonamit;

N-{4-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}-N'-metylsulfuric diamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]propan-1-sulfonamit;

2,2,2-triflo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-metyl-N'-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]sulfuric diamit;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit;

5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(phenylamino)pyridin-3-sulfonamit;

N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(phenylamino)pyridin-3-sulfonamit;

N-[4-(4-xyanophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-floetansulfonamit;

2-flo-N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(2,4,6-triflophenoxy)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]propan-1-sulfonamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyrimidin-2-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-(1H-indazol-6-yl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-{[4-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[4-(dimetylamino)phenyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-4-ylmetyl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[2-(5-metoxy-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

N-(3,4-diflobenzyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-[4-(triflometoxy)benzyl]benzamit;

2-{4-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]piperazin-1-yl}-N,N-dimetylaxetamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(3,4,5-trimetoxybenzyl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

N-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]-4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-N-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-{[4-(furan-2-ylcacbonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7Hpyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

tert-butyl {1-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}carbamat;

tert-butyl 4-{[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzoyl]amino}piperidin-1-carboxylat;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-{[4-(etylsulfonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(4-clobenzoyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(4-clophenyl)(hydroxy)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyrimidin-5-yloxy)phenyl]etansulfonamit;

N-{3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}etansulfonamit;

N-{4-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl}etansulfonamit;

N-[4-(2,2-dimetylpropoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-[2-(xyclohexylamino)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(3-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(4-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2-clophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(3-clophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(4-clophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

3-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]benzonitril;

4-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]benzonitril;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[3-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(isoquinolin-5-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(quinolin-6-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[2-clo-5-(triflometyl)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[2-flo-5-(triflometyl)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

2-{4-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]phenyl}axetamit;

4-[2-(3-aminophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylamino)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(4,4-difloxyclohexyl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(isoquinolin-7-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,5-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(3,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(3,5-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[2-(4-metylphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2-metoxyphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[(2-metylpyridin-3-yl)oxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[3-(dimetylamino)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

2-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]benzonitril;

4-[2-(3-clo-2-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(naphthalen-1-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2-flo-5-metylphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(5-flo-2-metylphenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(quinolin-7-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(4-clo-3-flophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[4-(propan-2-yl)phenoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(isoquinolin-8-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(3,4,5-triflophenoxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(2-benzylphenyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(biphenyl-2-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yloxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(4-oxoxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-(xyclopropylmetoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-(xyclopropylmetoxy)-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclobutyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopentylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclohexyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopentyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2-xyclopropyletoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xycloheptyloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[2-(2-metylpropoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[2-{[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[(2-metylxyclopropyl)metoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclohexylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-{[(2R)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-[5-(metylsulfonyl)-2-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}phenyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(1-tert-butoxypropan-2-yl)oxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(1S,4R)-bixyclo[2.2.1]hept-2-ylmetoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[(1-metylxyclopropyl)metoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-metyl-4-{2-[(4-metylxyclohexyl)oxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclobutylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]xyclopropansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-metoxyetansulfonamit;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[tR^{i}xyclo[3.3.1.13,7]dec-2-yloxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[(xyclopropylmetyl)amino]-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-[(xyclopropylmetyl)amino]-N-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-6-metyl-l,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-(2,4-diflophenoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-[(xyclopropylmetyl)amino]-N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-(2,4-diflophenoxy)-N-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-6-metylphenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(cis-4-metoxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-(xyclopropylmetoxy)-N-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-N-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-N-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-1Hpyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(morpholin-4-ylcacbonyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-N-(1,3-thiazol-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

etyl 4-[2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat;

4-[2-etoxy-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[(trans-4-metoxyxyclohexyl)oxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]metansulfonamit;

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yloxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-(2,4-diflophenoxy)-N,N-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-[2-(xyclopropylamino)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(5-(etylsulfonyl)-2-(cis-4-metoxy-4-metylxyclohexyloxy)phenyl)-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-N,N,6-trimetyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

6-metyl-4-{5-(metylsulfonyl)-2-[4-(metylsulfonyl)phenoxy]phenyl}-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

6-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dietyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

4-(xyclopropylmetoxy)-N,N-dimetyl-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-flophenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(triflometyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(hydroxymetyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yloxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(1-hydroxyetyl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(dimetylamino)metyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(phenylamino)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(1,3-thiazol-2-ylamino)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(tetrahydrofuran-3-ylamino)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(phenylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-[(pyridin-3-yloxy)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[5-(xyclopropylsulfonyl)-2-(2,4-diflophenoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-2-(phenoxymetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)pyridin-3-yl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-[2-(dimetylamino)etyl]etansulfonamit;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(etylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[2-(etylsulfonyl)propan-2-yl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-2-(dimetylamino)etansulfonamit;

etyl 4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(1-axetylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]benzonitril;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(phenylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[2-(2-hydroxyetyl)phenoxy]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-{[3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]sulfonyl}phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]pyridin-3-yl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

tert-butyl 4-[4-(etylsulfonyl)-2-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat;

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-phenylbenzensulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(pyridin-3-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro,-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{5-(etylsulfonyl)-2-[3-(hydroxymetyl)phenoxy]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[2-xyano-4-(2,4-diflophenoxy)-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

tert-butyi 4-[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;

4-[5-(6-aminopyridin-3-yl)-2-(xyclopropylmetoxy)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(2,2-difloxyclopropyl)metoxy]-5-(etylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-7-oxoN-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-[5-(etylsulfonyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(4-flophenyl)amino]-5-(metylsulfonyl)phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)benzensulfonamit;

4-[4-(xyclopropylmetoxy)-3'-flobiphenyl-3-yl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4-{2-[(4-flophenyl)amino]-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

[4-(xyclopropylmetoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]axetonitril;

N-{4-(2,4-diflophenoxy)-3-[2-(hydroxymetyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]phenyl}etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(2-metoxyetyl)etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)etansulfonamit;

N-(xyclopropylmetyl)-N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]-N-(3,3,3-triflopropyl)etansulfonamit;

4-(xyclopropylmetoxy)-N-(4-flophenyl)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)benzensulfonamit;

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(6-flopyridin-3-yl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(3-formyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

N-{4-(2,4-diflophenoxy)-3-[6-metyl-3-(morpholin-4-ylmetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]phenyl}etansulfonamit;

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-{6-metyl-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}phenyl]etansulfonamit;

4-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on;

4'-(xyclopropylmetoxy)-3'-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)biphenyl-3-carbonitril;

và

4-{2-(xyclopropylmetoxy)-5-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on.

30. Hợp chất theo điểm 28 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^y là metyl.

31. Hợp chất theo điểm 30 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L^1 là CH_2, C(O), $(CH_2)_mO$, hoặc $(CH_2)_mN(R^z)$.

32. Hợp chất theo điểm 30 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L^1 là $(CH_2)_mO$.

33. Hợp chất theo điểm 32 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^1 là G^{1a}.

34. Hợp chất theo điểm 33 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là aryl không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

35. Hợp chất theo điểm 33 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là phenyl không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

36. Hợp chất theo điểm 33 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

37. Hợp chất theo điểm 33 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là xycloalkyl một vòng không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

38. Hợp chất theo điểm 33 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là dị vòng không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

39. Hợp chất theo điểm 33 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^{1a} là dị vòng một vòng không được thế hoặc được thế độc lập bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 R^w.

40. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó: Y^1 là CR^u;

X^1 là N;

X^2 là CR^{x2}; và

R^y là metyl.

41. Hợp chất theo điểm 40 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[4-(2,4-diflophenoxy)-3-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)phenyl]etansulfonamit;

4-{2-(2,4-diflophenoxy)-5-[(metylsulfonyl)metyl]phenyl}-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on;

4-[2-(2,4-diflophenoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on; và

4-[2-(xyclopropylmetoxy)-5-(etylsulfonyl)phenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on; hoặc muối dược dụng của nó.

42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 16, 18-28, và 30-40, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là CR^4; hoặc

một trong số A^1, A^2, A^3, và A^4 là N.

43. Hợp chất theo điểm 42 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là hydro, C_1-C_6 alkyl, NO_2, G^{2a}, $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2d}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$,-($C_1$-$C_6$ alkylenyl)-G^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-OR^{2a}, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)R^{2d}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)OR^{2a}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-$NR^{2b}R^{2c}$, -(C_1-C_6 alkylenyl)-

$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$, $-(C_1-C_6$ alkylenyl$)-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-(C_1-C_6$ alkylenyl$)-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$.

44. Hợp chất theo điểm 42 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$.

45. Hợp chất theo điểm 44 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^x là hydro hoặc metyl.

46. Hợp chất theo điểm 44 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^x là hydro.

47. Hợp chất theo điểm 46 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{x1} là hydro, $-C(O)OR^{ax1}$, $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$, G^{x1}, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OR^{ax1}.

48. Hợp chất theo điểm 46 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{x1} là hydro, $-C(O)OR^{ax1}$, hoặc $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$.

49. Hợp chất theo điểm 48 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{x2} là hydro.

50. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:
R^x là hydro;

R^y là metyl;

Y^1 là CR^u trong đó R^u là hydro;

X^1 là CR^{x1} trong đó R^{x1} là hydro hoặc $-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$;

X^2 là CR^{x2} trong đó R^{x2} là hydro;

L^1 là $(CH_2)_mO$ trong đó m bằng 0;

G^1 là G^{1a} hoặc $-(C_1-C_6$ alkylenyl$)-G^{1a}$, trong đó G^{1a} là phenyl tùy ý được thế hoặc xycloalkyl tùy ý được thế;

và

R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-(C_1-C_6$ alkylenyl$)-S(O)_2R^{2d}$.

51. Hợp chất theo điểm 50 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là CR^4.

52. Hợp chất theo điểm 50 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là N.

53. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:
R^x là hydro;

R^y là metyl;

Y^1 là CR^u trong đó R^u là hydro;

X^1 là CR^{x1} trong đó R^{x1} là hydro;

X^2 là CR^{x2} trong đó R^{x2} là hydro;

L^1 là $(CH_2)_mN(R^z)$ trong đó m bằng 0 và R^z là hydro;

G^1 là $-(C_1-C_6$ alkylenyl$)-G^{1a}$, trong đó G^{1a} là xycloalkyl tùy ý được thế; và

R^2 là $-S(O)_2R^{2d}$, $-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$, $-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$, hoặc $-(C_1-C_6$ alkylenyl$)-S(O)_2R^{2d}$.

54. Hợp chất theo điểm 53 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó A^1 là CR^1, A^2 là CR^2, A^3 là CR^3, và A^4 là CR^4.

55. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó cùng với với chất mang dược dụng.