(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) **1-0033445**

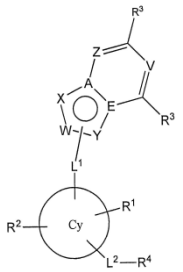
(51)[8] **C07D 405/14**; A61K 31/416; A61P 29/00; A61P 37/00; C07D 209/14; C07D 209/18; C07D 491/10; C07D 401/10; C07D 403/10; C07D 405/10; C07D 471/04; C07D 487/04; A61K 31/404; C07D 235/16

(13) **B**

(21) 1-2018-00073
(22) 08/06/2016
(86) PCT/US2016/036283 08/06/2016
(87) WO2016/200851 15/12/2016
(30) PCT/IB2015/001693 09/06/2015 IB; 62/257,806 20/11/2015 US; 62/343,905 01/06/2016 US
(45) 26/09/2022 414
(43) 25/05/2018 362A
(73) ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, United States of America
(72) ARGIRIADI, Maria, A. (US); BREINLINGER, Eric, C. (US); CUSACK, Kevin, P. (US); HOBSON, Adrian, D. (US); POTIN, Dominique (FR); BARTH, Martine (FR); AMAUDRUT, Jérôme (FR); POUPARDIN, Olivia (FR); MOUNIER, Laurent (FR); KORT, Michael, E. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ NHÂN

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



Công thức (I)

muối dược dụng của chúng, trong đó phần tử có thể thay đổi được xác định trong bản mô tả này. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh miễn dịch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mà điều biến hoạt tính của *Rorc* và thụ thể RORγt. Các hợp chất này là hữu dụng để làm thuốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất đồng phân thụ thể mồ côi liên quan đến axit retinoic (retinoic acid-related orphan receptor - ROR) RORα, RORβ, và RORγ là các thành viên của siêu họ thụ thể hormon nhân steroit, và đóng vai trò nổi bật trong nhiều quy trình sinh học bao gồm phát triển cơ quan, tính miễn dịch, nội cân bằng và chuyển hóa lipit, và nhịp độ sinh học hàng ngày (Jetten et al. *NURSA* 2009, 7, 1). Các thành viên họ ROR gồm có cả miền liên kết phối tử (ligand-binding domain - LBD) và miền liên kết ADN (DNA-binding domain - DBD). Sự liên kết phối tử gây ra sự thay đổi hình dạng mà điều biến sự liên kết của các protein đồng điều hòa: chất chủ vận tuyển mộ chất đồng hoạt hóa; chất đối kháng và chất chủ vận thuận nghịch phá vỡ sự liên kết của chất đồng hoạt hóa hoặc tăng cường sự liên kết của chất đồng kìm hãm nhờ đó kìm hãm sự phiên mã của gen đích (Fauber et al. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 5871).

Thụ thể mồ côi liên quan đến axit retinoic γ tuyến ức (RORγ, còn được gọi là RORc và NR1F3) được mã hóa bởi *Rorc*; RORγ ở người và ở chuột có độ tương đồng trình tự cao, và độ tương đồng vị trí liên kết gần như giống hệt (Jin, L. et al. *Mol. Endocrinol.* 2010, 24, 923). RORγ động vật có vú tồn tại ở hai dạng đồng phân phân biệt, RORγ và RORγt, mà mang các LBD giống hệt và chỉ khác ở trình tự đầu tận cùng *N* của chúng (Medvedev et al. *Gene* 1996, 181, 199). Sự biểu hiện của dạng đồng phân RORγt bị hạn chế ở các cơ quan dạng bạch huyết bao gồm tuyến ức, trong khi đó RORγ được biểu hiện rộng hơn (gan, cơ, thận), tương tự như RORα mà cũng được tìm thấy ở não và mô mỡ (Kurebayashi, S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 2000, 97, 10132). RORβ nằm ở vỏ não (Hirose, T. et al. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 1993, 194, 1371). RORγt có vai trò thiết yếu đối với sự phát triển của hạch lympho và mảng Peyer và đối với sự biệt hóa bình thường của tế bào T trợ giúp-17 (Th17), tế bào T γδ, và tế bào LTi (Sun et al. *Science* 2000, 288, 2369).

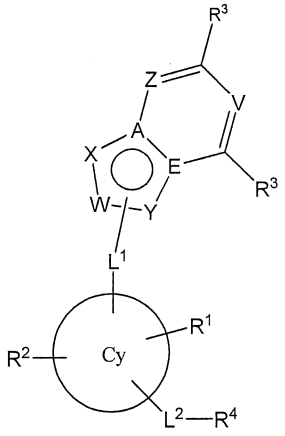
RORγt là yếu tố phiên mã bắt buộc mà kiểm soát sự biệt hóa của tế bào T $CD4^+$ nguyên bản (naive) thành dòng Th17, và điều hòa sự phiên mã của xytokin tác động IL-17 ở tế bào Th17 và tế bào của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh ở cả động vật gặm nhấm và người (Ivanov, I. et al. *Cell* 2006, 126, 1121). Xytokin tiền viêm bao gồm IL-17A, IL-17F, và IL-22 được sản xuất bởi tế bào Th17 và tế bào lympho $ROR\gamma t^+$ khác hoạt hóa và định hướng đáp ứng miễn dịch đối với tác nhân gây bệnh ngoại bào (Eberl, G. et al. *Nat. Immunol.* 2004, 5, 64). Sự phá vỡ của RORγ bởi sự cắt bỏ di truyền của *Rorc* ở chuột làm yếu đi mức độ nghiêm trọng của bệnh ở mô hình chuột tự miễn và viêm bao gồm viêm não tủy tự miễn thực nghiệm (experimental autoimmune encephalomyelitis - EAE) gây ra bởi peptit có tính kháng nguyên, viêm da dạng vẩy nến do imiquimod gây ra, và bệnh dị ứng đường thở. Sự rối loạn điều hòa của sự phiên mã và sự tiết IL-17 có quan đến nhiều rối loạn tự miễn ở người bao gồm bệnh vẩy nến, viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease - IBD), hen, và đa xơ cứng (MS) (ví dụ như, xem tài liệu: Yang, X. et al. *Immunity* 2008, 28, 29; Pantelyushin, S. et al. *J. Clin. Invest.* 2012, 122, 2252; Leppkes, M. et al. *Gastroenterology* 2009, 136, 257; và Tilley, J. et al. *J. Immunol.* 2007, 178, 3208). Kết quả của các thử nghiệm lâm sàng gần đây với các kháng thể trung hòa đối với IL-17A và thụ thể IL-17RA của nó cho thấy rõ vai trò của xytokin này trong sự gây ra bệnh vẩy nến (Papp, K. et al. *New. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1181; Leonardi, C. et al. *New. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1190;. Sự suy giảm của sự sản xuất IL-17 từ tế bào T đã hoạt hóa và Th17, ví dụ như thông qua sự ức chế hoặc RORγt, có thể mang lại lợi ích trị liệu tương tự.

Đã có các tác nhân trị liệu để điều trị nhiều bệnh viêm và tự miễn, nhưng vẫn còn nhu cầu y tế đáng kể chưa được đáp ứng trong lĩnh vực trị liệu này. Với vai trò của IL-17 trong bệnh ở người và tính hiệu lực của IL-17 và RORγ làm đích ở các mô hình bệnh ở chuột, hợp chất có khả năng điều biến hoạt tính RORγt được thiết kế để mang lại lợi ích trị liệu trong việc điều trị nhiều rối loạn miễn dịch và viêm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là cung cấp các hợp chất mà có khả năng điều biến hoạt tính của *Rorc* và thụ thể RORγt. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dược phẩm chứa các hợp chất này.

Theo phương án thứ nhất sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):



Công thức (I)

,

muối dược dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó

W là C hoặc CR^a, L^1 được nối với W hoặc Y; và

A và E độc lập là C hoặc N với điều kiện cả hai không cùng là N;

V là CR^3 hoặc N;

X là CR^a, NR^a, N, hoặc O;

Y là C, CR^a, NR^a, N, O hoặc S;

Z là CR^3 hoặc N; hoặc

W là N hoặc NR^a, L^1 được nối với W hoặc Y; và

A và E độc lập là C hoặc N với điều kiện cả hai không cùng là N;

V là CR^3 hoặc N;

X là CR^a, NR^a hoặc N;

Y là C, CR^a hoặc N;

Z là CR^3 hoặc N; hoặc

Cy là vòng thơm, thơm khác loại hoặc no một phần có sáu cạnh được thế bằng R^1 và R^2;

L^1 là $–CH(R^b)$-, $–C(R^b)(R^d)$-, C(O) hoặc $-N(R^c)$-;

L^2 là -C(O)-, -O-, $-C(R^b)(R^d)$-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-;

R^1 và R^2 độc lập là halo, -O-(C_1-C_3)alkyl, -O-(C_3-C_6)xycloalkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl được thế tùy ý, hoặc (C_1-C_3)alkyl;

mỗi R^3 độc lập là H, CF_3, CN, halo, -C(=O)(C_1-C_3)alkyl, -C(O)N(R^e)$_2$, -NR^eCOR^e, -$OCHF_2$, OCF_3, -O-(C_1-C_3)alkyl, -O-(C_3-C_6)xycloalkyl, -S-(C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý, (C_3-C_6)xycloalkyl được thế tùy ý, heteroaryl được thế tùy ý hoặc heteroxyclyl được thế tùy ý;

R^4 là H, -OH, (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý, -NR^5R^6, (C_3-C_6)xycloalkyl được thế tùy ý hoặc -(CH_2)$_m$-heteroxyclyl được thế tùy ý;

trong đó R^5 là H hoặc -(C_1-C_3)alkyl, và R^6 là (C_1-C_4)alkyl được thế tùy ý, (C_3-C_6)xycloalkyl được thế tùy ý hoặc –(CH_2)$_m$-heteroxyclyl được thế tùy ý; hoặc

R^5 và R^6, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành heteroxyclyl được thế tùy ý;

mỗi R^a độc lập là H, -C(O)CH_3, (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý, (C_3-C_6)xycloalkyl được thế tùy ý hoặc –S(O)$_2$-phenyl;

mỗi R^b độc lập là H, F, OH, -O-(C_1-C_3)alkyl, hoặc (C_1-C_3)alkyl;

R^c độc lập là H hoặc (C_1-C_3)alkyl;

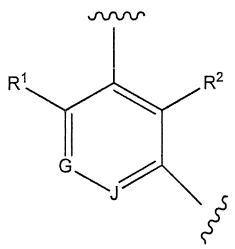
mỗi R^d độc lập là H, F, hoặc (C_1-C_3)alkyl; hoặc R^d và R^b tạo thành vòng spiro (C_3-C_5);

R^e độc lập là H hoặc (C_1-C_3)alkyl; và

m độc lập là 0 hoặc 1;

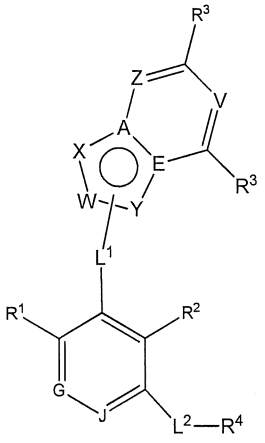
với điều kiện là không nhiều hơn hai trong số A, E, W, X và Y là N.

Theo phương án thứ hai sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất, trong đó Cy là



trong đó G và J độc lập là CH hoặc N.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức (Ia)



Công thức (Ia)

Theo phương án thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó L^1 là $-CH_2-$, -C(O)-, -C(H)(OH)-, $-C(H)(OCH_3)-$, hoặc $-C(H)(CH_3)-$.

Theo phương án thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó L^2 là -C(O)-, -O- hoặc $-CH_2-$.

Theo phương án thứ sáu sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó R^1 và R^2 độc lập là halogen, $-O-(C_1-C_3)$alkyl, xyclopropyl, hoặc (C_1-C_3)alkyl.

Theo phương án thứ bảy, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó R^3 độc lập là H, $-CF_3$, -CN, halogen, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-NR^eCOR^e$, $-(C_1-C_3)$alkyl, $-O-(C_1-C_3)$alkyl, $-S-(C_1-C_3)$alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, hoặc morpholinyl.

Theo phương án thứ tám, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó R^4 là H, OH, (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý, $-CH_2-$tetrahyđro-2H-pyranyl được thế tùy ý, $-N(CH_2CH_3)-CH_2CH_2OH$, $-NH-CH_2$tetrahyđro-2H-pyranyl được thế tùy ý, $-N(H)-(C_3-C_6)$xycloalkyl được thế tùy ý, -NH-oxetanyl được thế tùy ý, -NH-tetrahyđro-2H-pyranyl được thế tùy ý, (C_3-C_6)xycloalkyl được thế tùy ý, azabixyclo[2.2.1]heptanyl được thế tùy ý, azabixyclo[3.1.0]hexanyl được thế tùy ý, azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý, 2-

oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl được thế tùy ý, 2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecanyl được thế tùy ý, azepanyl được thế tùy ý, azetiđinyl được thế tùy ý, 1,2-điazepanyl được thế tùy ý, 1,4-điazepanyl được thế tùy ý, morpholinyl được thế tùy ý, oxetanyl được thế tùy ý, piperazinyl được thế tùy ý, piperiđinyl được thế tùy ý, pyroliđinyl được thế tùy ý, hoặc thiomorpholin 1,1-đioxit.

Theo phương án thứ chín, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, -CO_2H, hoặc -CO_2(C_1-C_4)alkyl;

–NH-CH_2-tetrahyđro-2H-pyranyl được thế tùy ý một hoặc hai –OH hoặc -O(C_1-C_4)alkyl;

-N(H)-(C_3-C_6)xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều F, -OH, -COOH, hoặc -CO_2(C_1-C_4)alkyl;

(C_3-C_6)xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều F, -OH, -COOH, hoặc -CO_2(C_1-C_4)alkyl;

mỗi azabixyclo[2.2.1]heptanyl và azabixyclo[3.1.0]hexanyl độc lập được thế tùy ý bằng -CO_2H hoặc -CO_2(C_1-C_4)alkyl;

azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý bằng -CH_2CO_2H, -$CH_2CO_2CH_3$, -CO_2H, -CO_2 CH_3;

mỗi 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl, 2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecanyl độc lập được thế tùy ý bằng -CH_2CO_2H;

azetiđinyl được thế tùy ý bằng một hoặc hai -CH_3, -OH, -OCH_3, -(C_1-C_4)alkylen-OH, -CH_2OCH_3, -(C_1-C_4)alkylenO(C_1-C_4)alkyl, -CO_2(C_1-C_4)alkyl, -CO_2H, -(C_1-C_4)alkylen-CO_2H, -(C_1-C_4)alkylen-CO_2-(C_1-C_4)alkyl, -N(CH_3)$_2$, pyroliđinyl;

1,2-điazepanyl hoặc 1,4-điazepanyl được thế tùy ý bằng -(C_1-C_4)alkylen-OH;

morpholinyl được thế tùy ý bằng =O;

mỗi piperazinyl, piperiđinyl và pyroliđinyl độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều -halo, -CN, -(C_1-C_4)alkyl, -CH_2-xyclopropyl, -(C_1-C_4)alkylen-F, -CF_3, -CH_2CF_3, -COOH, -(C_1-C_4)alkylenCOOH, -CH(OH)CO_2H, -$COCH_3$, -CO_2(C_1-C_4)alkyl, -CH(OH)CO_2CH_3, -(C_1-C_4)alkylen-C(=O)O(C_1-C_4)alkyl, -(C_1-C_4)alkylen-OH, -OH, -O(C_1-C_4)alkyl, -(C_1-C_4)alkylenO(C_1-C_4)alkyl, -O(C_1-C_4)alkylenCO_2H, -O(C_1-

C_4)alkylenC(=O)O(C_1-C_4)alkyl, -CONHCH$_3$, -SO$_2$-(C_1-C_4)alkyl, -NH$_2$, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, axit xyclobutancarboxylic, hoặc oxetanyl.

Theo phương án thứ mười, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó R^1 và R^2 đều là halo hoặc –CH$_3$.

Theo phương án thứ mười một, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó W là C hoặc CH, A là C và E là C.

Theo phương án thứ mười hai, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó L^1 là CH$_2$ hoặc C(O) và L^2 là C(O).

Theo phương án thứ mười ba, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó G là CH.

Theo phương án thứ mười bốn, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó J là CH.

Theo phương án thứ mười lăm, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là CH; X là CR^a, trong đó R^a là H hoặc -CH$_3$; Y là N; A là C; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H; Z là N hoặc CR^3, trong đó R^3 là H, -CH$_3$, hoặc -CF$_3$; L^1 được nối với Y; L^1 là -CH$_2$- hoặc -C(O)-; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl hoặc -CH$_3$; R^2 là -Cl hoặc -CH$_3$; mỗi R^3 độc lập là H, -F, -Cl, –CN, -CH$_3$, -CH(CH$_3$)$_2$, -CF$_3$, -OCHF$_2$, -OCF$_3$, -SCH$_3$, hoặc xyclopropyl; và R^4 là 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý, piperiđinyl được thế tùy ý.

Theo phương án thứ mười sáu, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ mười lăm trong đó R^4 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH$_2$CO$_2$H.

Theo phương án thứ mười bảy, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ mười lăm trong đó R^4 piperiđinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH$_3$, -COOH, -CH$_2$CO$_2$H, -CH$_2$CH$_2$CO$_2$H, -CO$_2$CH$_3$, -CO$_2$CH$_2$CH$_3$, hoặc -OH.

Theo phương án thứ mười tám, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là C; X là NR^a, trong đó R^a là -CH$_3$, –CH$_2$CH$_3$, -CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$; Y là N; A là C; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H, Br, -CN, hoặc -CF$_3$; Z là CR^3 hoặc N, trong đó R^a là H hoặc CH$_3$; L^1 được nối với W; L^1 là -CH$_2$- hoặc –C(O)-; L^2 là -CH$_2$- hoặc -C(O)-; R^1 là -Cl hoặc -CH$_3$; R^2 là -Cl

hoặc -CH_3; mỗi R^3 độc lập là –Br, -Cl, –CN, -CH_3, hoặc -CF_3; và R^4 là -$N(CH_2CH_3)$-CH_2CH_2OH, -NH-xyclohexyl được thế tùy ý, -NH-oxetanyl được thế tùy ý, azetiđinyl được thế tùy ý, 1,4-điazepanyl được thế tùy ý, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl được thế tùy ý, morpholinyl được thế tùy ý, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl được thế tùy ý, 2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecanyl được thế tùy ý, piperazinyl được thế tùy ý, được thế tùy ý, hoặc pyroliđinyl được thế tùy ý.

Theo phương án thứ mười chín sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ mười tám trong đó R^4 được thế tùy ý ^{4} 1,4-điazepanyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH_2CH_2OH; R^4 azetiđinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -OH, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$N(CH_3)_2$, hoặc pyroliđinyl; R^4 1,4-điazepanyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH_2CH_2OH; R^4 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng-COOH hoặc -$CO_2CH_3CH_3$; R^4 morpholinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng =O; R^4 piperazinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng-F, -CH_3, –$CH(CH_3)_2$, -CH_2CF_3, -COOH, -CH_2-xyclopropyl, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH(OH)CH_3$, -$CH_2CH(F)CH_3$, axit xyclobutancarboxylic, hoặc oxetanyl; R^4 piperiđinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH_3, -CH_2COOH, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -$C(CH_3)_2OH$, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -$CH(OH)CH_3$, -$CH_2CH(OH)CH_3$, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_2OCH_3,, -COOH, -OH, -OCH_3, -$N(CH_3)_2$, hoặc oxetanyl; hoặc R^4 pyroliđinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH_2CH_2OH, -CH_2OCH_3,-$CONHCH_3$, -OH, hoặc -OCH_3.

Theo phương án thứ hai mươi, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là C; X là NR^a, trong đó R^a là H, -CH_3, -CH_2CH_3, -$COCH_3$, hoặc -$CH_2CH(CH_3)_2$; Y là CR^a, trong đó R^a là H; Z là CR^3, trong đó R^3 là H hoặc -CH_3; A là C; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H, -CN, -CH_3, hoặc -CF_3; L^1 được nối với W; L^1 là -CH_2-, -C(O)-, -CH(OH)-, hoặc -$CH(OCH_3)$-; L^2 là -O-, -CH_2-, hoặc -C(O)-; R^1 là -Cl, –CH_3, hoặc xyclopropyl; R^2 là -Cl hoặc –CH_3; mỗi R^3 độc lập là H, -F, -Br, -Cl, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$CONHCH_3$, -$CON(CH_3)_2$, -$NHCOCH_3$, xyclopropyl, hoặc morpholinyl; và R^4 là H, -OH, (C_1-C_6)alkyl (-CO_2H) được thế tùy ý, –CH_2-tetrahyđro-2H-pyranyl được thế tùy ý, –NH-CH_2-tetrahyđro-2H-pyranyl được thế tùy ý, -NH-xyclohexyl được thế tùy ý (-OH, -COOH), -NH-oxetanyl được thế tùy ý, -NH-tetrahyđro-2H-pyranyl được thế tùy ý,

azabixyclo[2.2.1]heptanyl được thế tùy ý, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl được thế tùy ý, azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý, azetiđinyl được thế tùy ý, xyclobutyl được thế tùy ý, xyclohexyl được thế tùy ý, xyclopentyl được thế tùy ý, 1,4-điazepanyl được thế tùy ý, morpholinyl được thế tùy ý, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl được thế tùy ý, 2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecanyl được thế tùy ý, piperazinyl được thế tùy ý, piperiđinyl được thế tùy ý, hoặc pyroliđinyl được thế tùy ý.

Theo phương án thứ hai mươi mốt, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ mười chín trong đó R^4 (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CO_2H, R^4 xyclohexyl của -NH-xyclohexyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng-OH hoặc –COOH; azabixyclo[2.2.1]heptanyl được thế tùy ý (-CO_2H, -CO_2Me), $R^4$3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CO_2H hoặc -$CO_2CH_2CH_3$; R^4azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH_2CO_2H, -$CH_2CO_2CH_3$, -CO_2H, hoặc -CO_2CH_3; R^4azetiđinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng-CH_3, -OH, -OCH_3, -CO_2CH_3, -CO_2H, -CO_2 CH_2CH_3, -CH_2CO_2H, -$CH_2CO_2CH_2CH_3$, hoặc pyroliđinyl; R^4xyclobutyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng –COOH hoặc -CO_2(C_1-C_4)alkyl; R^4xyclohexyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng –COOH hoặc -CO_2(C_1-C_4)alkyl; R^4 xyclopentyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng –COOH hoặc -CO_2(C_1-C_4)alkyl; R^4 1,4-điazepanyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH_2CH_2OH), R^4 morpholinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng =O; 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl được thế tùy ý, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl được thế tùy ý, R^4được thế tùy ý 2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecanyl, piperazinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH_3, –$CH(CH_3)_2$, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH(F)CH_3$, -$COCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_3$, -CH_2CO_2H, -$CH(CH_3)CO_2H$, -$C(CH_3)_2CO_2H$, -CH_2CO_2Me, -$CH_2CO_2CH_2CH_3$, oxetanyl, hoặc axit xyclobutancarboxylic; R^4 piperiđinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CH_3, -F, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2OCH_3$, -CH_2OCH_3,, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -$CH_2CH(OH)CH_3$, -$CH(OH)CH_3$, -$C(OH)(CH_3)_2$, -CO_2H, -CO_2Me, -$CO_2CH_2CH_3$, -CH_2CO_2H, -$CH_2CH_2CO_2H$, -$CH(CH_3)CO_2H$, -$C(CH_3)_2CO_2H$, -$CH(OH)CO_2H$, -$CH(OH)CO_2CH_3$, -$CH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$, -$CH_2CO_2CH_3$, -$CH_2CO_2CH_2CH_3$, -$N(CH_3)_2$, -OH, -OCH_3, -OCH_2CO_2H, -$OCH_2CO_2CH_2CH_3$, -SO_2CH_3, hoặc oxetanyl; hoặc R^4pyroliđinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -OH, -CH_2OH, -CO_2H, -CO_2CH_3, -CH_2CO_2H, -$CH_2CO_2CH_3$, -CH_2OCH_3, -C(O)$NHCH_3$, hoặc -$N(CH_3)_2$.

Theo phương án thứ hai mươi hai, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là C; X là CR^a, trong đó R^a là H; Y là NR^a, trong đó R^a là H hoặc $-CH_3$; Z là N; A là C; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H hoặc $-CF_3$; L^1 được nối với W; L^1 là $-CH_2-$, -C(O)-, hoặc -CH(OH)-; L^2 là -C(O)-; R^1 là Cl; R^2 là Cl; mỗi R^3 độc lập là H hoặc $-CF_3$; và R^4 là morpholinyl được thế tùy ý.

Theo phương án thứ hai mươi ba, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là CH; X là N; Y là N; Z là CR^3; A là C; E là C; V là CR^3; và L^1 được nối với Y.

Theo phương án thứ hai mươi tư, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là C; X là NR^a, trong đó R^a là H hoặc $-CH_3$; Y là CR^a, trong đó R^a là H; Z là N; A là C; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H; L^1 được nối với W; L^1 là $-CH_2-$ hoặc -C(O)-; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl; R^2 là -Cl; mỗi R^3 độc lập là H, $-CH_3$, hoặc $-CF_3$; và R^4 là morpholinyl được thế tùy ý, piperazinyl được thế tùy ý, hoặc piperiđinyl được thế tùy ý.

Theo phương án thứ hai mươi lăm, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ hai mươi ba, trong đó R4 piperazinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng $-SO_2CH_3$; piperiđinyl được thế tùy ý được thế tùy ý bằng -CN, $-CH_3$, -OH, -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, hoặc $-SO_2CH_3$.

Theo phương án thứ hai mươi sáu, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là C; X là CR^a, trong đó R^a là H hoặc $-CH_3$; Y là N; A là N; E là C; Z là N; V là CR^3, trong đó R^3 là H hoặc $-CH_3$; L^1 được nối với W; L^1 là $-CH_2-$ hoặc -C(O)-; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl; R^2 là -Cl; mỗi R^3 độc lập là H, -Cl, -CN, $-CH_3$, hoặc $-CF_3$; và R^4 là morpholinyl được thế tùy ý, piperazinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng $-CH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc oxetanyl), hoặc piperiđinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng $-CH_2COOH$, oxetanyl).

Theo phương án thứ hai mươi bảy, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là C; X là CR^a, trong đó R^a là H hoặc $-CH_3$; Y là N; Z là CR^3, trong đó R^3 là H; A là N; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H; L^1 được nối với W; L^1 là $-CH_2-$; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl; R^2 là -Cl; mỗi R^3 độc lập là H, -CN, $-CH_3$, hoặc $-CF_3$; R^4 là morpholinyl được thế tùy ý,

piperazinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng oxetanyl), piperiđinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng -OH, -OCH_3, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH(OH)CH_3$, -$C(OH)(CH_3)_2$, -CH_2CO_2H, -CH_2CO_2Me, -$N(CH_3)_2$, oxetanyl), hoặc pyroliđinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng -OH).

Theo phương án thứ hai mươi tám, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là N; X là CR^a, trong đó R^a là H hoặc -CH_3; Y là N; Z là CR^3, trong đó R^3 là H; A là C; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H; L^1 được nối với W; L^1 là -CH_2- hoặc -C(O)-; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl; R^2 là -Cl; mỗi R^3 độc lập là H, -CH_3, hoặc -CF_3; và R^4 là morpholinyl được thế tùy ý hoặc piperiđinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng -CH_2COOH).

Theo phương án thứ hai mươi chín, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là N; X là CR^a, trong đó R^a là H hoặc -CH_3; Y là N; Z là CR^3, trong đó R^3 là H; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H; L^1 được nối với Y; L^1 là -CH_2- hoặc -C(O)-; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl; R^2 là -Cl; mỗi R^3 độc lập là H, -CH_3, hoặc -CF_3; và R^4 là morpholinyl được thế tùy ý hoặc piperiđinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng -CH_2COOH, oxetanyl).

Theo phương án thứ ba mươi, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là N; X là NR^a, trong đó R^a là H hoặc -CH_3; Y là C; Z là CR^3, trong đó R^3 là H; A là C; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H; L^1 được nối với Y; L^1 là -CH_2-; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl; R^2 là -Cl; mỗi R^3 độc lập là H, -CH_3, hoặc -CF_3; và R^4 là piperiđinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng -CH_2COOH).

Theo phương án thứ ba mươi mốt, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là C; X là NR^a, trong đó R^a là H hoặc CH_3; Y là CR^a, trong đó R^a là H; Z là CR^3, trong đó R^3 là H; A là C; E là C; V là N; L^1 được nối với W; L^1 là -CH_2-; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl; R^2 là -Cl; mỗi R^3 độc lập là H, -CN, -CF_3, hoặc CH_3; và R^4 là morpholinyl được thế tùy ý hoặc piperazinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng oxetanyl).

Theo phương án thứ ba mươi hai, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là C; X là CR^a, trong đó R^a là H hoặc CH_3; Y là N; Z là CR^3, trong đó R^3 là H; A là C; E là C; V là N;

L^1 được nối với Y; L^1 là $-CH_2-$ hoặc -C(O)-; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl; R^2 là -Cl; mỗi R^3 độc lập là H, $-CF_3$, hoặc $-CH_3$; và R^4 là morpholinyl được thế tùy ý hoặc piperiđinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng $-CH_2COOH$).

Theo phương án thứ ba mươi ba, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, trong đó W là CR^a, trong đó R^a là H; X là O hoặc NR^a, trong đó R^a là H hoặc $-CH_3$; Y là C; Z là CR^3, trong đó R^3 là H hoặc $-CF_3$; A là C; E là C; V là CR^3, trong đó R^3 là H; L^1 được nối với Y; L^1 là $-CH_2-$; L^2 là -C(O)-; R^1 là -Cl; R^2 là -Cl; mỗi R^3 độc lập là H, $-CH_3$, $-CF_3$, hoặc $-OCF_3$; và R^4 là piperiđinyl được thế tùy ý (ví dụ, được thế bằng $-CH_3$, -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$).

Theo phương án thứ ba mươi tư, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó hợp chất này là

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-6-carbonitril;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)propanoic;

axit 2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

axit 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylic;

axit 2-((1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)oxy)axetic;

axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)propanoic;

axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetic;

axit (3S,4S)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon;

2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)propanoic;

axit 2-(2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon;

metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat;

(1R,5S)-etyl 3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat;

etyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)azetiđin-3-yl)axetat;

metyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-hyđroxypiperiđin-3-carboxylat;

metyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-3-carboxylat;

metyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metoxyazetiđin-3-carboxylat;

metyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-metylpiperiđin-4-carboxylat;

etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-flopiperiđin-4-carboxylat;

etyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)propanoat;

metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetat;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4(metylsulfonyl)piperiđin-1-yl)metanon;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)pyroliđin-3-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)azetiđin-3-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylazetiđin-3-carboxylic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)pyroliđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit (1R,5S)-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)azetiđin-3-yl)axetic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-hyđroxypiperiđin-3-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-3-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metoxyazetiđin-3-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-flopiperiđin-4-carboxylic;

axit (3S,4S)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-(metoxymetyl)pyroliđin-3-carboxylic;

axit (1R,4R)-2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-4-carboxylic;

axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)-2-metylpropanoic;

axit 3-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)propanoic;

axit (1s,4s)-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzamiđo)xyclohexancarboxylic;

(2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1-etyl-4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

1-(2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)etanon;

(2,4-điclo-3-((1-isobutyl-4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit (1R,5S,6r)-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic;

axit (3S,4S)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

(3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon;

2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon;

(3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon;

(3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(metoxy)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

1-(4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)etanon;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)phenyl)((3R,4R)-4-flo-3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-carboxylic;

axit 3-(4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylic;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)inđolin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropanoic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol;

2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenol;

axit 2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)axetic;

axit 3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)propanoic;

2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol;

2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(1-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxypropan-2-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-metoxypiperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(3-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(đimetylamino)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(3,4-đimetylpiperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-isopropylpiperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxyetyl)-1,4-điazepan-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(3-(đimetylamino)pyroliđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(3-(pyroliđin-1-yl)azetiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-flopropyl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(3-hyđroxypyroliđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(3-(hyđroxymetyl)pyroliđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(3-hyđroxyazetiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(3-metoxyazetiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-N-(4-hyđroxyxyclohexyl)benzamit;

2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-N-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)benzamit;

2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-N-(oxetan-3-yl)benzamit;

2-(2,6-điclo-3-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(metoxymetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

(S)-1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-N-metylpyroliđin-2-carboxamit;

metyl 1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

metyl 1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecan-8-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxypropyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat;

(R)-2-(2,6-điclo-3-(3-hyđroxypyroliđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

(S)-2-(2,6-điclo-3-(3-hyđroxypyroliđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-inđol-5-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril;

axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic;

axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic;

axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic;

axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylic;

axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylic;

axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic;

axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic;

axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic;

axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic;

axit *trans* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic;

axit *cis* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic;

2-((3,5-điclo-2-((tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)pyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol;

axit 2-((1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)oxy)axetic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

2-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(3-hyđroxyazetiđin-1-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon;

metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat;

etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetat;

(1R,5S,6r)-etyl 3-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat;

(3S,4S)-metyl 1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

(3S,4S)-metyl 1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-yl)metanon;

(3S,4S)-etyl 1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

(3R,4R)-etyl 1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(4-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetic;

axit (1R,5S,6r)-3-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic;

axit (1R,5S,6r)-3-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic;

axit (3S,4S)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

(2,6-điclo-3-(hyđroxymetyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

2-(2,6-điclo-3-((3-oxomorpholino)metyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-((3-oxomorpholino)metyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril;

etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetat;

(3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-morpholino-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3,3-điflopiperiđin-4-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-flopiperiđin-4-carboxylic;

5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylpyriđin-3-yl)(morpholino)metanon;

axit 2-(1-(5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

2-[2,4-đimetyl-5-[4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl]pyriđin-3-carbonyl]-1,4-đimetyl-inđol-6-carbonitril;

(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon;

2-[[3,5-điclo-2-(morpholin-4-carbonyl)-4-pyriđyl]metyl]-1,4-đimetyl-inđol-6-carbonitril;

2-((3,5-điclo-2-(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl)pyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-((3,5-điclo-2-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)pyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-((3,5-điclo-2-(3-hyđroxyazetiđin-1-carbonyl)pyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-((3,5-điclo-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)pyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

2-((3,5-điclo-2-(3-hyđroxypyroliđin-1-carbonyl)pyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1H-inđol-6-carbonitril;

metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat;

axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[(6-xyano-1,4-đimetyl-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic;

(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon;

metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat;

(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-hyđroxy-4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

axit 3-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)propanoic;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(S)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)-N-metylpyroliđin-2-carboxamit;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-1-yl)metanon;

A(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-(2-hyđroxyetyl)pyroliđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-(metoxymetyl)pyroliđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-metoxypyroliđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-hyđroxypropan-2-yl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(1-hyđroxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(metoxymetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-metoxypiperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-hyđroxypropyl)piperiđin-1-yl)metanon;

2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)-N-(oxetan-3-yl)benzamit;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-(2-metoxyetyl)azetiđin-1-yl)metanon;

2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)-N-(4-metoxyxyclohexyl)benzamit;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-(pyroliđin-1-yl)azetiđin-1-yl)metanon;

2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)-N-(4-hyđroxyxyclohexyl)benzamit;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)metanon;

2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)-N-((tetrahyđrofuran-2-yl)metyl)benzamit;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-(hyđroxymetyl)azetiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3,4-đimetylpiperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-hyđroxypropyl)piperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-(đimetylamino)azetiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-flopropyl)piperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(3-(metoxymetyl)azetiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metanon;

(4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl)(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-hyđroxyetyl)-1,4-diazepan-1-yl)metanon;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-flopiperiđin-4-carboxylic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

axit (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic;

axit 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol-2-yl]metyl]benzoyl]-3-metyl-piperiđin-4-carboxylic;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)-N-((1s,4s)-4-hyđroxyxyclohexyl)benzamit;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(metoxymetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxypropan-2-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecan-8-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-flopropyl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-metoxypiperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(đimetylamino)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-benzo[d]imiđazol-6-carbonitril;

(2,4-điclo-3-((1,4,6-trimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon;

(3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon;

2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carboxamit;

axit 3-[4-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol-2-yl]metyl]benzoyl]piperazin-1-yl]xyclobutancarboxylic;

2-[[2,6-điclo-3-[[4-(2-metoxyetyl)-1-piperiđyl]metyl]phenyl]metyl]-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol;

2-(2,6-điclo-3-((4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-yl)metyl)benzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol;

2-(2,6-điclo-3-((4-metoxypiperiđin-1-yl)metyl)benzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol;

2-(2,6-điclo-3-((4-(metoxymetyl)piperiđin-1-yl)metyl)benzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol;

1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)piperiđin-4-ol;

1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)piperiđin-3-ol;

2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)piperiđin-4-yl)-2-metylpropan-1-ol;

2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)piperiđin-4-yl)propan-2-ol;

8-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecan;

2-(2,6-điclo-3-((4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol;

4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)morpholin;

2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)piperiđin-4-yl)etanol;

1-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)piperiđin-4-yl)-2-metylpropan-2-ol;

1-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)piperiđin-4-yl)etanol;

(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)piperiđin-4-yl)metanol;

2-(2,6-điclo-3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol;

1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)-N,N-đimetylpiperiđin-4-amin;

1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)-3-metylpiperiđin-3-ol;

2-((2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)(etyl)amino)etanol;

4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)morpholin-3-on;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-5-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-5-carbonitril;

(3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-isopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-5-carbonitril;

4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-6-carbonitril;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((6-clo-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-hyđroxypropan-2-yl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-metoxypiperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(1-hyđroxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

2-[[2,6-điclo-3-[4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl]phenyl]metyl]-3,8-đimetyl-imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,8-đimetylimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-metoxypiperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,8-đimetylimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxypropan-2-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,8-đimetylimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(1-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,8-đimetylimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,8-đimetylimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,8-đimetylimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-carbonitril;

(2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-b]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-b]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-yl)metanon;

(R)-(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-b]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(3-metyl-4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metanon;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-6-carbonitril;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-6-carbonitril;

(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

axit 1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

(3S,4S)-etyl 1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

(3R,4R)-etyl 1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

axit (3S,4S)-1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

metyl 1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat;

(3S,4S)-etyl 1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

(3R,4R)-etyl 1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

axit 1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

axit (3S,4S)-1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

1-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril;

1-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril;

(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

axit (3*S*,4*S*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

axit (3*S*,4*S*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit (3*R*,4*R*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon;

axit 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]piperiđin-4-carboxylic;

metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat;

(3R,4R)-etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic;

axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic;

axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic;

axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-[1-[2,4-điclo-3-[[3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetic;

axit 2-[1-[2,4-điclo-3-[3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)inđol-1-carbonyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetic;

axit 1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1H-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

(2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

2-((2,4-điclo-5-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecan-8-carbonyl)pyriđin-3-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril;

2-((2,4-điclo-5-(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl)pyriđin-3-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon;

N-(2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-yl)axetamit;

axit 2-(1-(2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

2-[[2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]metyl]-N,N,1,4-tetrametyl-inđol-6-carboxamit;

2-[[2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]metyl]-N,1,4-trimetyl-inđol-6-carboxamit;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic;

(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-carbonitril;

axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic;

(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon;

axit 2-((3R,4S)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic;

(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-(metylsulfonyl)piperiđin-1-yl)metanon;

axit 2-((3S,4R)-1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic;

(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon;

(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-(metylsulfonyl)piperiđin-1-yl)metanon;

(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic;

axit 2-[1-[2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetic;

axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl—1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic;

axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic; hoặc

axit 2-[1-[2,4-điclo-3-[[7-clo-5-(triflometyl)inđol-1-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetic.

Theo phương án thứ ba mươi lăm, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó bệnh này là viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp phản ứng, viêm khớp đi kèm với bệnh viêm ruột, viêm cột sống không phân biệt, luput ban đỏ hệ thống, viêm thận luput, viêm màng mạch nho, viêm da dị ứng, đa xơ cứng, viêm cột sống theo trục hoặc viêm tuyến mồ hôi mưng mủ.

Theo phương án thứ ba mươi sáu, sáng chế đề xuất bộ kit có chứa sản phẩm đóng gói có chứa các thành phần mà để dùng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên để điều trị rối loạn tự miễn.

Theo phương án thứ ba mươi bảy, sáng chế đề xuất bộ kit theo phương án thứ ba mươi sáu trong đó sản phẩm đóng gói có chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và hướng dẫn sử dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để ngăn ngừa, chẩn đoán, và điều trị nhiều rối loạn y học khác nhau ở người hoặc động vật. Hợp chất theo sáng chế được sử dụng để ức chế hoặc làm giảm một hoặc nhiều hoạt tính đi kèm với thụ thể RORγt, tương quan với thụ thể RORγt khi không có mặt cùng hợp chất đó. Do đó, theo một khía cạnh của sáng chế, phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ bệnh hoặc rối loạn tự miễn, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, hen, bệnh hoặc rối loạn dị ứng, bệnh hoặc rối loạn chuyển hóa, và bệnh ung thư ở đối tượng bao gồm bước dùng cho đối tượng này lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), dạng đồng phân lập thể, N-oxit, muối dược dụng, solvat, hyđrat hoặc dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn tự miễn được chọn từ bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, viêm màng mạch nho, bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép, và bệnh luput. Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn dị ứng được chọn từ viêm da dị ứng, viêm khớp dị ứng, hen, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD). Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn chuyển hóa được chọn từ bệnh béo phì, bệnh béo phì gây kháng insulin, xơ vữa động mạch, và bệnh tiểu đường typ II. Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn ung thư là u melanin.

Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh vẩy nến hoặc viêm khớp vẩy nến. Xem tài liệu ví dụ như: Pantelyushin, S. et al. "RORγt^{+} innate lymphocytes and γδ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice" *J. Clin. Invest.* 2012, 122:2252; và Raychaudhuri, S. et al. "Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis," *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013, 44: 183.

Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn là viêm da dị ứng. Xem tài liệu ví dụ như: Ma, L. et al. "The imbalance of Th17 cells and CD4^{+}CD25highFoxp3^{+} Treg cells in patients with atopic dermatitis" *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014, 28:1079; và

Peiser, M. "Role of Th17 cells in skin inflammation of allergic contact dermatitis" *Clin. Dev. Immunol.* 2013, 261037.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là viêm khớp dạng thấp. Xem tài liệu ví dụ như: Park, T.-Y. et al. "RORγt-specific transcriptional interactomic inhibition suppresses autoimmunity associated with TH17 cells" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111:18673; và Solt, L. et al. "Action of RORs and their ligands in (patho)\physiology" *Trends Endocrinol. Metab.* 2012, 23:619; và Chang, M. et al. "Pharmacologic repression of retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γ is therapeutic in the collagen-induced arthritis experimental model" *Arthritis Rheumatol.,* 2014, 66:579.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là viêm cột sống dính khớp. Xem tài liệu ví dụ như: Bidad, K. et al "Effect of all-transretinoic acid on Th17 and T regulatory cell subsets in patients with ankylosing spondylitis" *J. Rheumatol.* 2013, 40:476; và Toussirot, E. et al. "The IL-23/Thl7 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases," *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2012, 1:159.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là đa xơ cứng. Xem tài liệu ví dụ như: Martinez, N. et al. "RORγt, but not T-bet, overexpression exacerbates an autoimmune model for multiple sclerosis" *J. Neuroimmunol.* 2014, 276:(1/2) 142-149; và Codarri, L. et al., "RORγt drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation" *Nat. Immunol.* 2011, 12:560.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là bệnh viêm ruột. Xem tài liệu ví dụ như: Troncone, E. et al. "Th17 cytokines in inflammatory bowel diseases: discerning the good from the bad" *Intl. Rev. Immunol.* 2013, 32:526; và Leppkes, M. et al. "RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F" *Gastroenterology* 2009, 136:257-267.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn. Xem tài liệu ví dụ như: Dong, Z. et al. "Aberrant expression of circulating Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with active and inactive ulcerative colitis" *Intl. J. Mol. Med.* 2013, 31:989; và Kumawat, A. et al. "Microscopic colitis patients demonstrate a mixed Th17/Tc17 and Th1/Tc1 mucosal cytokine profile" *Mol Immunol.* 2013, 55:355.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là viêm màng mạch nho tự miễn. Xem tài liệu ví dụ như: Horai, R. et al. "Cytokines in autoimmune uveitis" *J. Interferon Cytokine Res.* 2011, 31:733.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là bệnh luput. Xem tài liệu ví dụ như: Yoh, K. et al. "Overexpression of RORγt under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice" *Eur. J. Immunol.* 2012, 42:1999.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép (graft-versus-host disease - GVHD). Xem tài liệu ví dụ như: Yu, Y. et al. "Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and RORγt in mice" *Blood* 2011, 118:5011.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là xơ vữa động mạch. Xem tài liệu ví dụ như: Erbel, C. et al. "IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis" *J. Immunol.* 2014, 193, 4344.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là viêm khớp dị ứng, hen, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Xem tài liệu ví dụ như: Loubaki, L. et al. "Co-culture of human bronchial fibroblasts and $CD4^+$ T cells increases Th17 cytokine signature" *PLoS One* 2013, 8:e81938/1; và Solt, L. et al. "Action of RORs and their ligands in (patho)\physiology" *Trends Endocrinol. Metab.* 2012, 23:619.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là bệnh béo phì, và/hoặc chứng kháng insulin, và/hoặc bệnh tiểu đường typ II. Xem tài liệu ví dụ như: Solt, L. et al. "ROR inverse agonist suppresses insulitis and prevents hyperglycemia in a mouse model of type 1 diabetes" *Endocrinology* 2015, 156:869; và Meissburger, B. et al. "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma" *EMBO Mol. Med.* 2011, 3:637; và Solt, L. "Ligand regulation of retinoic acid receptor-related orphan receptors: implications for development of novel therapeutics" *Curr. Opin. Lipidology* 2010, 21:204.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là u melanin. Xem tài liệu ví dụ như: Purwar, R. et al. "Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells" *Nat. Med.* 2012, 18:1248.

Cần hiểu thêm rằng các dạng kết hợp có thể được bao gồm trong sáng chế này là các dạng kết hợp hữu ích cho mục đích dự định. Các tác nhân nêu dưới đây là để minh hoạ cho các mục đích và không được dự định là làm giới hạn sáng chế. Các dạng kết hợp, là một phần của sáng chế, có thể là các hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tác nhân bổ sung được chọn từ các danh sách dưới đây. Dạng kết hợp cũng có thể có chứa nhiều hơn một tác nhân bổ sung, ví dụ, hai hoặc ba tác nhân bổ sung nếu dạng kết hợp là hợp phần được tạo thành mà có thể thực hiện chức năng dự định của nó.

Các dạng kết hợp được ưu tiên là (các) thuốc kháng viêm không steroit còn được gọi là NSAIDS mà bao gồm các thuốc như ibuprofen. Các dạng kết hợp được ưu tiên khác là corticosteroit bao gồm prednisolon; các tác dụng phụ đã được biết rõ của việc sử dụng steroit có thể được làm giảm hoặc thậm chí được triệt tiêu bằng cách thu nhỏ liều lượng steroit cần thiết khi điều trị cho bệnh nhân kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các tác nhân trị liệu đối với viêm khớp dạng thấp mà hợp chất có Công thức (I) theo sáng chế có thể được kết hợp với bao gồm các tác nhân sau: (các) thuốc kháng viêm kìm hãm xytokin (CSAID); kháng thể hoặc chất đối kháng của xytokin hoặc yếu tố sinh trưởng của người khác, ví dụ như, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferon, EMAP-II, GM-CSF, FGF, MMP-13 và PDGF. Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với kháng thể đối với phân tử bề mặt tế bào chẳng hạn như CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA hoặc phối tử của chúng bao gồm CD154 (gp39 hoặc CD40L).

Các dạng kết hợp được ưu tiên của các tác nhân trị liệu có thể gây trở ngại ở các thời điểm khác nhau trong tiến trình tự miễn và sau đó là viêm; các ví dụ được ưu tiên bao gồm chất ức chế IL-1 (chất ức chế enzym chuyển hóa Interlokin-1, IL-1RA v.v.) có thể hữu hiệu vì cùng lý do như vậy. Các dạng kết hợp được ưu tiên còn bao gồm Interlokin 11. Các dạng kết hợp được ưu tiên khác nữa là các đối tượng tham gia then chốt khác của đáp ứng tự miễn mà có thể tác động song song với, phụ thuộc vào hoặc phối hợp với chức năng IL-18; đặc biệt được ưu tiên là chất đối kháng IL-12 bao gồm

kháng thể IL-12 hoặc thụ thể IL-12 hòa tan, hoặc protein liên kết IL-12. Đã chứng minh được rằng IL-12 và IL-18 có các chức năng chồng chéo nhưng phân biệt và sự kết hợp của chất đối kháng với cả hai có thể có hiệu quả nhất. Dạng kết hợp được ưu tiên khác nữa là chất ức chế kháng-CD4 không làm nghèo. Các dạng kết hợp được ưu tiên khác nữa bao gồm chất đối kháng của con đường đồng kích thích CD80 (B7.1) hoặc CD86 (B7.2) bao gồm kháng thể, thụ thể hòa tan hoặc phối tử đối kháng.

Hợp chất có Công thức (I) theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với các chất, chẳng hạn như methotrexat, 6-mercaptopurin, azathioprin sulphasalazin, mesalazin, olsalazin cloquinin/hyđroxycloquin, pencillamin, aurothiomalat (trong cơ và qua đường miệng), azathioprin, cochixin, corticosteroit (qua đường miệng, xông và tiêm cục bộ), chất chủ vận thụ thể hệ giao cảm beta-2 (salbutamol, terbutalin, salmeteral), xanthin (theophyllin, aminophyllin), cromoglycat, neđocromil, ketotifen, ipratropium và oxitropium, xyclosporin, FK506, rapamyxin, mycophenolat mofetil, leflunomit, NSAID, ví dụ như, ibuprofen, corticosteroit chẳng hạn như pređnisolon, chất ức chế phosphođiesteraza, chất chủ vận ađensosin, chất chống huyết khối, chất ức chế bổ thể, chất gây tiết ađrenalin, chất gây cản trở việc truyền tín hiệu bằng xytokin tiền viêm chẳng hạn như IL-1 (ví dụ, chất ức chế NIK, IKK, JAK1, JAK2, JAK3, p38 hoặc MAP kinaza), chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1β, chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T chẳng hạn như chất ức chế kinaza, chất ức chế kim loại proteinaza, sulfasalazin, 6-mercaptopurin, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, thụ thể xytokin hòa tan và dẫn xuất của chúng (ví dụ sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), xytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-11, IL-13), xelecoxib, axit folic, hyđroxycloquin sulfat, rofecoxib, naproxen, valđecoxib, sulfasalazin, metylpređnisolon, meloxicam, metylpređnisolon axetat, vàng natri thiomalat, aspirin, triamxinolon axetonit, propoxyphen napsylat/apap, folat, nabumeton, điclofenac, piroxicam, etođolac, điclofenac natri, oxaprozin, oxycođon HCl, hyđrocođon bitartrat/apap, điclofenac natri/misoprostol, fentanyl, anakinra, tramađol HCl, salsalat, sulinđac, xyanocobalamin/fa/pyriđoxin, axetaminophen, alenđronat natri, pređnisolon, morphin sulfat, liđocain hyđroclorua, inđomethaxin, glucosamin sulf/chonđroitin, amitriptylin HCl, sulfađiazin, oxycođon HCl/axetaminophen, olopatađin HCl misoprostol, naproxen natri, omeprazol, xyclophosphamit, rituximab, tofaxitinib, 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, chất chủ vận S1P1 (chẳng hạn như FTY720), chất ức chế họ PKC (chẳng hạn như Ruboxistaurin hoặc AEB-071) và Mesopram. Các dạng kết hợp được ưu tiên bao gồm methotrexat hoặc leflunomit và ở các trường hợp viêm khớp dạng thấp trung bình hoặc nghiêm trọng, và xyclosporin.

Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các tác nhân trị liệu đối với bệnh viêm ruột mà hợp chất có Công thức (I) theo sáng chế có thể được kết hợp với bao gồm các tác nhân sau: budenosit; yếu tố phát triển biểu bì; corticosteroit; xyclosporin, sulfasalazin; aminosalixylat; 6-mercaptopurin; azathioprin; metronidazol; chất ức chế lipoxygenaza; mesalamin; olsalazin; balsalazit; chất chống oxy hóa; chất ức chế thromboxan; chất đối kháng thụ thể IL-1; kháng thể đơn dòng kháng-IL-1β; kháng thể đơn dòng kháng-IL-6; yếu tố sinh trưởng; chất ức chế elastaza; hợp chất pyridinyl-imidazol; kháng thể hoặc chất đối kháng của xytokin hoặc yếu tố sinh trưởng của người khác, ví dụ như, 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; phân tử bề mặt tế bào chẳng hạn như CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 hoặc phối tử của chúng; methotrexat; xyclosporin; FK506; rapamyxin; mycophenolat mofetil; leflunomit; NSAID, ví dụ như, ibuprofen; corticosteroit chẳng hạn như prednisolon; chất ức chế phosphodiesteraza; chất chủ vận adenosin; chất chống huyết khối; chất ức chế bổ thể; chất gây tiết adrenalin; chất gây cản trở việc truyền tín hiệu bằng xytokin tiền viêm chẳng hạn như IL-1 (ví dụ chất ức chế NIK, IKK, p38 hoặc MAP kinaza); chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1β; chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T chẳng hạn như chất ức chế kinaza; chất ức chế kim loại proteinaza; sulfasalazin; azathioprin; 6-mercaptopurin; chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin; thụ thể xytokin hòa tan và dẫn xuất của chúng (ví dụ sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) và xytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-11, IL-13). Các ví dụ được ưu tiên của các tác nhân trị liệu đối với bệnh Crohn mà hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp với bao gồm chất ức chế PDE4. Hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp với corticosteroit, ví dụ như, budenosit và đexamethason; sulfasalazin, axit 5-aminosalixylic; olsalazin; và chất gây cản trở sự tổng hợp hoặc hoạt động của xytokin tiền viêm chẳng hạn như IL-1, ví dụ như, chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1β và IL-1ra; chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T, ví dụ như, chất ức chế tyrosin kinaza; 6-mercaptopurin; IL-11; mesalamin; prednison; azathioprin; mercaptopurin; infliximab; metylprednisolon natri sucxinat; diphenoxylat/atrop sulfat; loperamit hydroclorua;

methotrexat; omeprazol; folat; ciprofloxaxin/đextroza-nước; hyđrocođon bitartrat/apap; tetraxyclin hyđroclorua; fluoxinonit; metroniđazol; thimerosal/axit boric; cholestyramin/sucroza; ciprofloxaxin hyđroclorua; hyosxyamin sulfat; meperiđin hyđroclorua; miđazolam hyđroclorua; oxycođon HCl/axetaminophen; promethazin hyđroclorua; natri phosphat; sulfamethoxazol/trimethoprim; xelecoxib; polycarbophil; propoxyphen napsylat; hyđrocortison; multivitamin; balsalazit đinatri; cođein phosphat/apap; colesevelam HCl; xyanocobalamin; axit folic; levofloxaxin; metylpređnisolon; natalizumab và interferon-gamma.

Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các tác nhân trị liệu đối với đa xơ cứng mà hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp với bao gồm các tác nhân sau: corticosteroit; pređnisolon; metylpređnisolon; azathioprin; xyclophosphamit; xyclosporin; methotrexat; 4-aminopyriđin; tizaniđin; interferon-β1a (AVONEX®; Biogen); interferon-β1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferon α-n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferon-α (Alfa Wassermann/J&J), interferon β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferon α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolymer 1 (Cop-1; COPAXON®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxy áp suất cao; globulin miễn dịch trong tĩnh mạch; cladribin; kháng thể hoặc chất đối kháng của xytokin hoặc yếu tố sinh trưởng của người khác và thụ thể của chúng, ví dụ như, 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 kháng thể đối với phân tử bề mặt tế bào chẳng hạn như CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 hoặc phối tử của chúng. Hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được kết hợp với các chất chẳng hạn như methotrexat, xyclosporin, FK506, rapamyxin, mycophenolat mofetil, leflunomit, chất chủ vận S1P1, NSAID, ví dụ như, ibuprofen, corticosteroit chẳng hạn như pređnisolon, chất ức chế phosphođiesteraza, chất chủ vận ađensosin, chất chống huyết khối, chất ức chế bổ thể, chất gây tiết ađrenalin, chất gây cản trở việc truyền tín hiệu bằng xytokin tiền viêm chẳng hạn như IL-1 (ví dụ, chất ức chế NIK, IKK, p38 hoặc MAP kinaza), chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1β, chất ức chế TACE, chất ức chế việc truyền tín hiệu tế bào T chẳng hạn như chất ức chế kinaza, chất ức chế kim loại proteinaza, sulfasalazin, azathioprin, 6-mercaptopurin, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, thụ thể

xytokin hòa tan và dẫn xuất của chúng (ví dụ sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) và xytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-13 và TGFβ).

Các ví dụ được ưu tiên của các tác nhân trị liệu đối với đa xơ cứng mà hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp trong đó bao gồm interferon-β, ví dụ như, IFNβ1a và IFNβ1b; copaxon, corticosteroit, chất ức chế caspaza, ví dụ như chất ức chế của caspaza-1, chất ức chế IL-1, và kháng thể đối với phối tử CD40 và CD80.

Hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được kết hợp với các chất, chẳng hạn như alemtuzumab, đronabinol, đaclizumab, mitoxantron, xaliprođen hyđroclorua, fampriđin, glatiramer axetat, natalizumab, sinnabiđol, α-immunokin NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, chất đối kháng thụ thể chemokin, BBR-2778, calagualin, CPI-1189, LEM (mitoxantron được bao nang bằng liposom), THC.CBD (chất chủ vận cannabinoit), MBP-8298, mesopram (PDE4 inhibitor), MNA-715, kháng thể kháng-thụ thể IL-6, neurovax, pirfeniđon allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, chất ức chế TNF kháng thể hoặc phân tử nhỏ, talampanel, teriflunomit, TGF-beta2, tiplimotit, chất đối kháng VLA-4 (ví dụ như, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), chất đối kháng interferon gamma và chất chủ vận IL-4.

Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các tác nhân trị liệu đối với viêm cột sống dính khớp mà hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp với bao gồm các tác nhân sau đây: ibuprofen, điclofenac, misoprostol, naproxen, meloxicam, inđomethaxin, điclofenac, xelecoxib, rofecoxib, sulfasalazin, methotrexat, azathioprin, minoxyclin, và pređnison.

Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các tác nhân trị liệu đối với bệnh vẩy nến mà hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp với bao gồm các tác nhân sau đây: calcipotrien, clobetasol propionat, triamxinolon axetonit, halobetasol propionat, tazaroten, methotrexat, fluoxinonit, betamethason điprop gia tăng, fluoxinolon axetonit, axitretin, dầu gội hắc ín, betamethason valerat, mometason furoat, ketoconazol, pramoxin/fluoxinolon, hyđrocortison valerat, flurandrenolit, ure, betamethason, clobetasol propionat/emoll, fluticason propionat, azithromyxin, hyđrocortison, chế phẩm dưỡng ẩm, axit folic, đesonit, pimecrolimus, hắc ín than đá, điflorason điaxetat, etanercept folat, axit lactic, methoxsalen, hc/bismuth subgal/znox/resor, metylpređnisolon axetat, pređnison, kem chống nắng, halxinonit, axit salixylic,

anthralin, clocortolon pivalat, chất chiết than đá, hắc ín than đá/axit salixylic, hắc ín than đá/axit salixylic/lưu huỳnh, đesoximetason, điazepam, chất làm mềm, fluoxinonit/chất làm mềm, dầu khoáng/dầu thầu dầu/na lact, dầu khoáng/dầu lạc, dầu mỏ/isopropyl myristat, psoralen, axit salixylic, xà phòng/tribromsalan, thimerosal/axit boric, xelecoxib, infliximab, xyclosporin, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazin, ABT-874 và ustekinamab.

Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các tác nhân trị liệu đối với viêm khớp vẩy nến mà hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp với bao gồm các tác nhân sau đây: methotrexat, etanercept, rofecoxib, xelecoxib, axit folic, sulfasalazin, naproxen, leflunomit, metylprednisolon axetat, indomethaxin, hydroxycloquin sulfat, prednison, sulindac, betamethason diprop gia tăng, infliximab, methotrexat, folat, triamxinolon axetonit, diclofenac, dimetylsulfoxit, piroxicam, diclofenac natri, ketoprofen, meloxicam, metylprednisolon, nabumeton, tolmetin natri, calcipotrien, xyclosporin, diclofenac natri/misoprostol, fluoxinonit, glucosamin sulfat, vàng natri thiomalat, hydrocodon bitartrat/apap, ibuprofen, risedronat natri, sulfadiazin, thioguanin, valdecoxib, và alefacept.

Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các tác nhân trị liệu đối với chứng tái phát hẹp mà hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp với bao gồm các tác nhân sau đây: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578, và axetaminophen.

Các ví dụ được ưu tiên của các tác nhân trị liệu đối với SLE (Luput) mà hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp với bao gồm các tác nhân sau: NSAIDS, ví dụ như, diclofenac, naproxen, ibuprofen, piroxicam, indomethaxin; chất ức chế COX2, ví dụ như, xelecoxib, rofecoxib, valdecoxib; chất chống sốt rét, ví dụ như, hydroxycloquin; steroit, ví dụ như, prednison, prednisolon, budenosit, dexamethason; độc tố tế bào, ví dụ như, azathioprin, xyclophosphamit, mycophenolat mofetil, methotrexat; chất ức chế của PDE4 hoặc chất ức chế tổng hợp purin, ví dụ như Cellcept®. Hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được kết hợp với các chất chẳng hạn như sulfasalazin, axit 5-aminosalixylic, olsalazin, Imuran® và chất gây cản trở đối với sự tổng hợp, sự sản xuất hoặc tác động của xytokin tiền viêm chẳng hạn như IL-1, ví dụ như, chất ức chế caspaza như chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1β và IL-1ra. Hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được sử dụng với chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T, ví dụ như, chất ức chế tyrosin kinaza; hoặc

phân tử mà nhắm đích phân tử hoạt hóa tế bào T, ví dụ như, kháng thể họ CTLA-4-IgG hoặc kháng-B7, kháng thể họ kháng-PD-1. Hợp chất có Công thức (I) (có thể được kết hợp với kháng thể IL-11 hoặc kháng-xytokin, ví dụ như, fonotolizumab (kháng thể kháng-IFNg), hoặc kháng thể thụ thể kháng-thụ thể, ví dụ như, kháng thể kháng-thụ thể IL-6 và kháng thể đối với phân tử bề mặt tế bào B. Hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được sử dụng với LJP 394 (abetimus), chất mà làm triệt tiêu hoặc làm bất hoạt tế bào B, ví dụ như, Rituximab (kháng thể kháng-CD20), và lymphostat-B (kháng thể kháng-BlyS).

Trong sáng chế này, các định nghĩa sau đây được áp dụng:

"Lượng hữu hiệu để điều trị" là lượng của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng kết hợp của hai hoặc nhiều hợp chất này, mà ức chế, toàn bộ hoặc một phần, sự tiến triển của tình trạng bệnh hoặc làm nhẹ bớt, ít nhất là một phần, một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh. Lượng hữu hiệu để điều trị cũng có thể là lượng mà hữu hiệu để phòng ngừa. Lượng mà hữu hiệu để điều trị sẽ phụ thuộc vào kích thước và giới tính của bệnh nhân, tình trạng bệnh cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh và kết quả tìm kiếm. Đối với bệnh nhân nhất định, lượng hữu hiệu để điều trị có thể được xác định bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

"Muối dược dụng" dùng để chỉ các muối mà giữ lại độ hữu hiệu và tính chất sinh học của bazơ tự do và mà thu được bằng phản ứng với axit vô cơ, ví dụ như, axit clohyđric, axit hyđrobromic, axit sulfuric, axit nitric, và axit phosphoric hoặc axit hữu cơ chẳng hạn như axit sulfonic, axit carboxylic, axit phosphoric hữu cơ, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic, axit sucxinic, axit benzoic, axit salixylic, axit lactic, axit tartaric (ví dụ axit (+) hoặc (-)-tartaric hoặc hỗn hợp của chúng), axit amin (ví dụ (+) hoặc (-)-axit amin hoặc hỗn hợp của chúng), và chất tương tự. Các muối này có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các hợp chất nhất định có Công thức (I) mà có phần tử thế axit có thể tồn tại dưới dạng muối với bazơ dược dụng. Sáng chế bao gồm các muối này. Ví dụ về các muối này bao gồm muối natri, muối kali, muối lysin và muối arginin. Các muối này có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các hợp chất nhất định có Công thức (I) và muối của chúng có thể tồn tại ở nhiều hơn một dạng tinh thể và sáng chế bao gồm mỗi dạng tinh thể này và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất nhất định có Công thức (I) và muối của chúng cũng có thể tồn tại ở dạng solvat, ví dụ như hyđrat, và sáng chế bao gồm mỗi solvat này và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất nhất định có Công thức (I) có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và tồn tại ở các dạng có hoạt tính quang học khác nhau. Khi hợp chất có Công thức (I) chứa một tâm không đối xứng, hợp chất này tồn tại ở hai dạng đối ảnh và sáng chế bao gồm cả hai chất đồng phân đối ảnh này và hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, chẳng hạn như hỗn hợp triệt quang. Chất đồng phân đối ảnh có thể được phân giải bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ như bằng cách tạo thành muối đồng phân không đối quang mà có thể được tách ra, ví dụ như, bằng cách kết tinh; sự tạo thành của dẫn xuất hoặc các phức hợp đồng phân không đối quang mà có thể được tách ra, ví dụ như, bằng cách kết tinh, sắc ký lỏng-khí hoặc sắc ký lỏng; phản ứng chọn lọc của một chất đồng phân đối ảnh với chất phản ứng đặc hiệu chất đồng phân đối ảnh, ví dụ như este hóa bằng enzym; hoặc sắc ký lỏng-khí hoặc sắc ký lỏng trong môi trường không đối xứng, ví dụ như trên chất hỗ trợ không đối xứng ví dụ như silic oxit với phối tử không đối xứng được liên kết hoặc trong sự có mặt của dung môi không đối xứng. Rõ ràng rằng khi chất đồng phân đối ảnh mong muốn được chuyển hóa thành thực thể hóa học khác bằng một trong các quy trình tách được mô tả ở trên, bước tiếp theo là cần thiết để giải phóng dạng chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Theo cách khác, chất đồng phân đối ảnh cụ thể có thể được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp không đối xứng bằng cách sử dụng các chất phản ứng có hoạt tính quang học, chất nền, chất xúc tác hoặc dung môi, hoặc bằng cách chuyển hóa một chất đồng phân đối ảnh này thành chất đồng phân đối ảnh khác bằng cách biết đổi không đối xứng.

Khi hợp chất có Công thức (I) chứa nhiều hơn một tâm không đối xứng, nó có thể tồn tại ở các dạng đồng phân không đối quang. Hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ như sắc ký hoặc kết tinh và chất đồng phân đối ảnh cụ thể có thể được tách ra như được mô tả ở trên. Sáng chế bao gồm mỗi chất đồng phân không đối quang của hợp chất có Công thức (I) (và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất nhất định có Công thức (I) có thể tồn tại ở các dạng hỗ biến khác nhau hoặc dưới dạng các chất đồng phân hình học khác nhau, và sáng chế bao gồm mỗi chất hỗ biến và/hoặc chất đồng phân hình học của hợp chất có Công thức (I) và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất nhất định có Công thức (I) có thể tồn tại ở các dạng hình thái ổn định mà có thể tách được. Sự không đối xứng xoắn do sự quay giới hạn quanh liên kết đơn lẻ không đối xứng, ví dụ như do sự cản trở không gian hoặc sức căng vòng, có thể cho phép tách các dạng hình thái khác nhau. Sáng chế bao gồm mỗi chất đồng phân hình thái của hợp chất có Công thức (I) và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất nhất định có Công thức (I) có thể tồn tại ở dạng ion lưỡng tính và sáng chế bao gồm mỗi dạng ion lưỡng tính của hợp chất có Công thức (I) (và hỗn hợp của chúng.

Như được dùng trong bản mô tả này thuật ngữ "tiền dược chất" dùng để chỉ chất mà được chuyển hóa thành thuốc mẹ *in vivo* bằng một số quy trình hóa sinh lý (ví dụ, tiền dược chất khi được đưa vào độ pH sinh lý được chuyển hóa thành dạng thuốc mong muốn). Tiền dược chất thường hữu dụng bởi vì, trong một số trường hợp, chúng có thể được dùng dễ dàng hơn so với thuốc mẹ. Ví dụ, chúng có thể sinh khả dụng bằng cách dùng theo đường miệng trong khi đó thuốc mẹ thì không. Tiền dược chất cũng có thể có độ hòa tan trong dược phẩm được cải thiện so với thuốc mẹ. Ví dụ, mà không làm giới hạn sáng chế, về tiền dược chất là hợp chất theo sáng chế trong đó nó được dùng dưới dạng este ("tiền dược chất") để làm thuận lợi cho sự chuyển qua màng tế bào khi mà khả năng hòa tan trong nước không có lợi, nhưng sau đó nó được thủy phân theo cách chuyển hóa thành axit carboxylic khi ở bên trong tế bào khi mà khả năng hòa tan trong nước là có lợi.

Tiền dược chất có nhiều tính chất hữu dụng. Ví dụ như, tiền dược chất có thể hòa tan trong nước tốt hơn so với thuốc cuối, nhờ đó làm thuận lợi cho việc dùng trong tĩnh mạch của thuốc. Tiền dược chất cũng có thể có mức độ sinh khả dụng theo đường miệng cao hơn so với thuốc cuối. Sau khi dùng, tiền dược chất được phân cắt bằng enzym hoặc bằng phương pháp hóa học trong máu hoặc mô.

Tiền dược chất ví dụ khi phân cắt giải phóng ra axit tự do tương ứng, và các gốc tạo este có thể thủy phân này của hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn

ở phần tử thế axit carboxylic trong đó hyđro tự do được thay thế bằng (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_{12})alkanoyloxymetyl, (C_4-C_9)1-(alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-(alkanoyloxy)-etyl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, alkoxycarbonyloxymetyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon, *N*-(alkoxycarbonyl)aminometyl có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-(*N*-(alkoxycarbonyl)amino)etyl có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phthaliđyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, đi-*N,N*-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (chẳng hạn như β-đimetylaminoetyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, *N,N*-đi(C_1-C_2)-alkylcarbamoyl-(C_1-C_2)alkyl và piperiđino-, pyroliđino- hoặc morpholino(C_2-C_3)alkyl.

Tiền dược chất khác ví dụ giải phóng ra rượu có Công thức (I) trong đó hyđro tự do của phần tử thế hyđroxyl (ví dụ, R^1 chứa hyđroxyl) được thay thế bằng (C_1-C_6)alkanoyloxymetyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)etyl, (C_1-C_{12})alkoxycarbonyloxymetyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino-metyl, sucxinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α-amino(C_1-C_4)alkanoyl, arylactyl và α-aminoaxyl, hoặc α-aminoaxyl-α-aminoaxyl trong đó các gốc α-aminoaxyl này độc lập là L-axit amin có trong tự nhiên bất kỳ tìm thấy trong protein, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1$-$C_6)alkyl)_2$ hoặc glycosyl (gốc thu được từ sự tách của hyđroxyl của hemiaxetal của carbohyđrat).

Thuật ngữ "heteroxyclic," "heteroxyclyl" hoặc "heteroxyclylen," như được dùng trong bản mô tả này, bao gồm hệ vòng, không thơm, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các vòng đơn vòng, hai vòng, ba vòng và vòng spiro, mà có thể là no hoàn toàn hoặc mà có thể chứa một hoặc nhiều đơn vị chưa no, để cho rõ ràng, mức độ chưa no không dẫn đến hệ vòng thơm) và có từ 5 đến 12 nguyên tử bao gồm ít nhất là một nguyên tử khác loại, chẳng hạn như nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Nhằm mục đích lấy ví dụ, mà không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế, sau đây là các ví dụ về vòng dị vòng: azepinyl, azetiđinyl, inđolinyl, isoinđolinyl, morpholinyl, piperazinyl, piperiđinyl, pyroliđinyl, quinucluđinyl, thiomorpholinyl, tetrahyđropyranyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđroinđolyl, thiomorpholinyl và tropanyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" hoặc "heteroarylen" như được dùng trong bản mô tả này, bao gồm hệ vòng thơm, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các vòng đơn vòng, hai vòng

và ba vòng, và có từ 5 đến 12 nguyên tử bao gồm ít nhất là một nguyên tử khác loại, chẳng hạn như nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Nhằm mục đích lấy ví dụ, mà không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế: azainđolyl, benzo(*b*)thienyl, benzimiđazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiađiazolyl, benzoxađiazolyl, furanyl, imiđazolyl, imiđazopyriđinyl, inđolyl, inđazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxađiazolyl, oxazolyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyriđinyl, pyrimiđinyl, pyrolyl, pyrolo[2,3-*d*]pyrimiđinyl, pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđinyl, quinolinyl, quinazolinyl, triazolyl, thiazolyl, thiophenyl, tetrazolyl, thiađiazolyl, thienyl, 6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazinyl, 6*H*-imiđazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazinyl, 1,6-đihyđropyrazolo[3,4-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyriđin, 3*H*-3,4,6,8a-tetraaza-asinđacenyl, 3*H*-imiđazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazinyl, pyrazolo[3,4-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyriđinyl, 1,6-đihyđro-1,2,5,6-tetraza-as-inđaxenyl, 3*H*-3,4,8a-triaza-as-inđaxenyl, 6*H*-3-oxa-2,5,6-triaza-as-inđaxenyl, 3,6-đihyđro-2,3,6-tetraaza-as-inđaxenyl, 1,6-đihyđro-đipyrolo[2,3-*b*;2'3'-*d*]pyriđinyl, 6*H*-3-thia-2,5,6-triaza-as-inđaxenyl, 4,5-đihyđro-1*H*-benzo[b]azepin-2(3*H*)-on, 3,4-đihyđroquinolin-2(1*H*)-on, 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, hoặc 6,7-đihyđro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinyl hoặc 1,6-đihyđroimiđazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyriđin.

Như được dùng trong bản mô tả này, "alkyl," "alkylen" hoặc các ký hiệu chẳng hạn như "(C_1-C_8)" bao gồm hyđrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà no hoàn toàn. Ví dụ về alkyl là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, hexyl và chất đồng phân của chúng. Như được dùng trong bản mô tả này, "alkenyl," "alkenylen," "alkynylen" và "alkynyl" có nghĩa là C_2-C_8 và bao gồm hyđrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà chứa một hoặc nhiều đơn vị chưa no, một hoặc nhiều liên kết đôi đối với alkenyl và một hoặc nhiều liên kết ba đối với alkynyl.

Như được dùng trong bản mô tả này, nhóm "thơm" (hay nhóm "aryl" hoặc "arylen") bao gồm hệ vòng carboxyclic thơm (ví dụ phenyl) và hệ vòng thơm đa vòng được dung hợp (ví dụ naphtyl, biphenyl và 1,2,3,4-tetrahyđronaphtyl).

Như được dùng trong bản mô tả này, "xycloalkyl" hoặc "xycloalkylen" có nghĩa là C_3-C_{12} hyđrocacbon đơn vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, hai vòng, ba vòng, vòng spiro, v.v.) mà no hoàn toàn. Ví dụ về nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, bixyclo[1.1.1]pentyl, và xyclohexyl.

Như được dùng trong bản mô tả này, "xycloalkenyl" có nghĩa là C_3-C_{12} hyđrocacbon đơn vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, hai vòng, ba vòng, vòng spiro, v.v.) mà có một hoặc nhiều liên kết chưa no nhưng không tạo thành nhóm thơm. Ví dụ về nhóm xycloalklenyl là xyclopentenyl và xyclohexenyl.

Như được dùng trong bản mô tả này, nhiều gốc hoặc phần tử thế được gọi là "được thế" hoặc "được thế tùy ý". Khi gốc được cải biến theo một trong các thuật ngữ này, trừ khi có chỉ dẫn khác, nó chỉ ra rằng phần bất kỳ của gốc mà đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là sẵn sàng để thế có thể được thế, mà bao gồm một hoặc nhiều phần tử thế, nếu nhiều hơn một phần tử thế thì mỗi phần tử thế được chọn độc lập. Phương thức thế này là đã biết trong lĩnh vực và/hoặc được hướng dẫn bởi bản mô tả này. Nhằm mục đích lấy ví dụ, mà không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế, một ví dụ về các nhóm là phần tử thế là: nhóm (C_1-C_8)alkyl, nhóm (C_2-C_8)alkenyl, nhóm (C_2-C_8)alkynyl, nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl, halogen (F, Cl, Br hoặc I), nhóm (C_1-C_8)alkyl được halogen hóa (ví dụ như nhưng không giới hạn ở $-CF_3$), nhóm -O-(C_1-C_8)alkyl, =O, $=CH_2$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, (C_1-C_4)alkyl-OH, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, nhóm -S-(C_1-C_8)alkyl, -SH, nhóm -NH(C_1-C_8)alkyl, nhóm -N((C_1-C_8)alkyl)$_2$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)$(C_1-C_4)alkyl, $-CH_2NHC(O)CH_2Cl$, $-CH_2NHC(O)CH_2CN$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)C(=CH_2)CH_3$, $-CH_2NHC(O)$(C_2-C_4)alkynyl, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2$-piperiđinyl, -(C_1-C_4)alkyl-morpholinyl, $-CH_2NHC(O)CH_2O$-phenyl trong đó phenyl được thế tùy ý bằng halogen, (C_1-C_4)alkoxy, -C(O)(C_1-C_4)alkyl, -C(O)(C_1-C_4)alkoxy, $-C(O)N(H)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, -C(O)(C_1-C_6)heteroaryl, $-N(CH_3)_2$, -NHC(O)(C_1-C_4)alkyl, -NHC(O)(C_2-C_4)alkenyl, $-NHC(O)CH_2CN$, $-S(O)_2$(C_1-C_4)alkyl, $-S(O)_2$(C_1-C_6)heteroaryl, $-S(O)_2$(C_1-C_6) (C_1-C_6)heteroxyclyl, 4-metylpiperazincarbonyl, -(C_1-C_4)alkyl$C(O)NH_2$, nhóm -C(O)NH(C_1-C_8)alkyl, -C(O)N((C_1-C_8)alkyl)$_2$, nhóm -C(O)N(H)(C_3-C_8)xycloalkyl, -C(O)(C_1-C_4)alkoxy, -NHC(O)H, nhóm -NHC(O)(C_1-C_8)alkyl, nhóm -NHC(O)(C_3-C_8)xycloalkyl, -N((C_1-C_8)alkyl)C(O)H, nhóm -N((C_1-C_8)alkyl)C(O)(C_1-C_8)alkyl, nhóm $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(C_1-C_8)alkyl, nhóm -N((C_1-C_8)alkyl)$C(O)NH_2$, nhóm -NHC(O)N((C_1-C_8)alkyl)$_2$, nhóm -N((C_1-C_8)alkyl)C(O)N((C_1-C_8)alkyl)$_2$, -N((C_1-C_8)alkyl)C(O)NH((C_1-C_8)alkyl), $-NHCH_2$-heteroaryl, benzyl, $-OCH_2$-heteroaryl, -C(O)H, nhóm -C(O)(C_1-C_8)alkyl, -CN, $-NO_2$, nhóm -S(O)(C_1-C_8)alkyl, nhóm -$S(O)_2$(C_1-C_8)alkyl, nhóm -$S(O)_2$N((C_1-C_8)alkyl)$_2$, nhóm -$S(O)_2$NH(C_1-C_8)alkyl, nhóm -

$S(O)_2NH(C_3-C_8)$xycloalkyl, nhóm $-S(O)_2NH_2$, nhóm $-NHS(O)_2(C_1-C_8)$alkyl, nhóm $-N((C_1-C_8)alkyl)S(O)_2(C_1-C_8)$alkyl, nhóm $-(C_1-C_8)alkyl-O-(C_1-C_8)$alkyl, nhóm $-O-(C_1-C_8)alkyl-O-(C_1-C_8)$alkyl, -C(O)OH, nhóm $-C(O)O(C_1-C_8)$alkyl, NHOH, nhóm $NHO(C_1-C_8)$alkyl, nhóm -O- (C_1-C_8)alkyl được halogen hóa (ví dụ như nhưng không giới hạn ở $-OCF_3$), nhóm $-S(O)_2-$ (C_1-C_8)alkyl được halogen hóa (ví dụ như nhưng không giới hạn ở $-S(O)_2CF_3$), nhóm -S- (C_1-C_8)alkyl được halogen hóa (ví dụ như nhưng không giới hạn ở $–SCF_3$), $-(C_1-C_6)$heteroxyclyl (ví dụ như nhưng không giới hạn ở pyroliđin, tetrahyđrofuran, pyran hoặc morpholin), $-(C_1-C_6)$heteroaryl (ví dụ như nhưng không giới hạn ở tetrazol, imiđazol, furan, pyrazin hoặc pyrazol), -phenyl, benzyl được thế tùy ý, nhóm $-NHC(O)O-(C_1-C_6)$alkyl, nhóm $-N((C_1-C_6)alkyl)C(O)O-(C_1-C_6)$alkyl, nhóm $-C(=NH)-(C_1-C_6)$alkyl, nhóm $-C(=NOH)-(C_1-C_6)$alkyl, hoặc nhóm $-C(=N-O-(C_1-C_6)alkyl)-(C_1-C_6)$alkyl.

Thuật ngữ "bộ kit" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ sản phẩm đóng gói có chứa các thành phần mà để dùng hợp chất có Công thức (I) theo sáng chế để điều trị rối loạn tự miễn. Bộ kit tốt hơn là có chứa hộp hoặc vật chứa mà giữ các thành phần của bộ kit. Hộp hoặc vật chứa được gắn với nhãn hoặc quy trình được phê chuẩn bởi Cơ Quan Quản Lý Thuốc Và Thực Phẩm (Food and Drug Administration). Hộp hoặc vật chứa giữ các thành phần theo sáng chế mà tốt hơn là được chứa trong bình bằng nhựa, polyetylen, polypropylen, etylen, hoặc propylen. Bình có thể là ống đậy nắp hoặc chai. Bộ kit cũng có thể bao gồm hướng dẫn sử dụng hợp chất có Công thức (I).

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân là người ở dạng bản thân chúng hoặc trong dược phẩm khi chúng được trộn với chất mang thích hợp dùng cho sinh vật hoặc (các) tá dược ở các liều lượng để điều trị hoặc làm nhẹ bớt bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này. Hỗn hợp của các hợp chất này cũng có thể được dùng cho bệnh nhân dưới dạng hỗn hợp đơn giản hoặc trong dược phẩm được tạo chế phẩm thích hợp. Liều lượng hữu hiệu để điều trị dùng để chỉ mà lượng của hợp chất hoặc hợp chất đủ để dẫn đến sự ngăn chặn hoặc sự suy giảm của bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này. Kỹ thuật để tạo chế phẩm và sử dụng hợp chất theo sáng chế có thể được tìm thấy trong các tài liệu tham khảo đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, chẳng hạn như

"Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, ấn bản muộn nhất.

Các đường dùng thích hợp có thể, ví dụ như, bao gồm dùng qua đường miệng, nhỏ mắt, qua trực tràng, qua niêm mạc, tại chỗ, hoặc qua ruột; phân phối ngoài đường tiêu hóa, bao gồm tiêm trong cơ, dưới da, trong tủy sống, cũng như là tiêm nội tủy mạc, trong tâm thất trực tiếp, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong mũi, hoặc trong mắt.

Theo cách khác, người ta có thể dùng hợp chất theo phương thức cục bộ hơn là toàn thân, ví dụ như, thông qua việc tiêm hợp chất trực tiếp vào vị trí phù, thường là trong chế phẩm trong vật chứa hoặc giải phóng duy trì.

Hơn nữa, người ta có thể dùng thuốc trong hệ thống phân phối thuốc nhắm đích, ví dụ như, trong liposom được phủ bằng kháng thể đặc hiệu tế bào nội mô.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất theo phương thức mà bản thân nó là đã biết, ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, tán mịn, nhũ tương hóa, bao nang, bẫy hoặc làm đông khô thông thường.

Do đó, dược phẩm để sử dụng theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm theo phương thức thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý có chứa tá dược và chất phụ trợ mà làm thuận lợi cho việc xử lý hoạt chất thành chế phẩm mà có thể được sử dụng trong dược phẩm. Việc tạo chế phẩm phù hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn.

Để tiêm, các chất theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm trong dung dịch trong nước, tốt hơn là trong chất đệm tương thích về mặt sinh lý chẳng hạn như dung dịch Hanks, dung dịch Ringer, hoặc chất đệm muối sinh lý. Để dùng qua màng nhầy, chất thấm thích hợp để thấm qua hàng rào được sử dụng trong chế phẩm. Chất thấm này nhìn chung là đã biết trong lĩnh vực.

Để dùng qua đường miệng, hợp chất có thể được tạo chế phẩm dễ dàng bằng cách kết hợp hoạt chất với chất mang dược dụng đã biết rõ trong lĩnh vực. Chất mang này làm cho hợp chất theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm dưới dạng viên nén, viên tròn, viên bao đường, viên nang, dịch lỏng, gel, si rô, chất sền sệt, huyền phù và dạng tương tự, để ăn bằng miệng bởi bệnh nhân cần điều trị. Chế phẩm dược để dùng qua đường miệng có thể thu được bằng cách kết hợp hoạt chất với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn

hợp thu được, và xử lý hỗn hợp hạt, sau khi bổ sung chất phụ trợ thích hợp, nếu muốn, để thu được viên nén hoặc lõi viên bọc đường. Tá dược thích hợp là, cụ thể là, chất độn chẳng hạn như đường, bao gồm lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; chế phẩm xenluloza chẳng hạn như, ví dụ như, tinh bột ngô, tinh bột lúa mỳ, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacan, metyl xenluloza, hyđroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinylpyroliđon (PVP). Nếu muốn, chất phân rã có thể được bổ sung, chẳng hạn như polyvinyl pyroliđon liên kết chéo, aga, hoặc axit alginic hoặc muối của chúng chẳng hạn như natri alginat.

Lõi viên bọc đường được cung cấp với lớp phủ thích hợp. Nhằm đạt được mục đích này, dung dịch đường đặc có thể được sử dụng, mà có thể tùy ý chứa gôm arabic, đá talc, polyvinyl pyroliđon, gel carbopol, polyetylen glycol, và/hoặc titan đioxit, dung dịch sơn, và dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi. Chất nhuộm hoặc chất màu có thể được bổ sung vào viên nén hoặc lớp phủ viên bọc đường để nhận dạng hoặc để xác định đặc điểm các dạng kết hợp khác nhau của các liều lượng hoạt chất.

Chế phẩm dược mà có thể được sử dụng theo đường miệng bao gồm viên nang lắp sít làm bằng gelatin, cũng như là viên nang kín, mềm làm bằng gelatin và chất dẻo, chẳng hạn như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang lắp sít có thể chứa thành phần hoạt tính phối trộn với chất độn chẳng hạn như lactoza, chất gắn kết chẳng hạn như tinh bột, và/hoặc chất làm trơn chẳng hạn như đá talc hoặc magie stearat và, tùy ý, chất làm ổn định. Trong viên nang mềm, hoạt chất có thể được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dịch lỏng thích hợp, chẳng hạn như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, chất làm ổn định có thể được bổ sung. Tất cả các chế phẩm để dùng qua đường miệng cần phải ở trong liều lượng thích hợp để dùng theo cách này.

Để dùng qua má, hợp phần có thể có dạng viên nén hoặc viên thuốc hình thoi được tạo chế phẩm theo cách thông thường.

Để dùng bằng cách xông, hợp chất để sử dụng theo sáng chế được phân phối một cách thuận lợi ở dạng chế phẩm xịt sol khí từ gói nén hoặc ống phun, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, điclođiflometan, tricloflometan, điclotetrafloetan, cacbon đioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí được tạo áp đơn vị liều lượng có thể được xác định bằng cách bố trí van để phân phối lượng đã được đo. Viên nén và hộp chứa bằng ví dụ gelatin để sử dụng trong ống xông hoặc khí cụ bơm có thể được

pha chế có chứa hỗn hợp bột của hợp chất và bazơ bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Hợp chất có thể được tạo chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, ví dụ tiêm liều nhanh hoặc truyền liên tục. Chế phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị, ví dụ trong ampun hoặc trong vật chứa đa liều, với chất bảo quản được bổ sung. Các hợp phần có thể có dạng bất kỳ chẳng hạn như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong tá dược dầu hoặc nước, và có thể chứa các tác nhân điều chế chẳng hạn như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất làm phân tán.

Chế phẩm dược để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch trong nước của hoạt chất ở dạng hòa tan trong nước. Ngoài ra, huyền phù của hoạt chất có thể được điều chế dưới dạng huyền phù tiêm dạng dầu thích hợp. Dung môi hoặc tá dược lỏng ưa lipit thích hợp bao gồm dầu béo chẳng hạn như dầu vừng, hoặc este của axit béo tổng hợp, chẳng hạn như etyl oleat hoặc triglyxerit, hoặc liposom. Huyền phù tiêm trong nước có thể chứa các chất mà làm tăng độ nhớt của huyền phù, chẳng hạn như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc đextran. Một cách tùy ý, huyền phù cũng có thể chứa chất làm ổn định thích hợp hoặc chất mà làm tăng độ hòa tan của hợp chất để cho phép điều chế dung dịch cô đặc cao.

Ngoài ra, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột để hoàn nguyên với tá dược lỏng thích hợp ví dụ, nước không gây sốt tiệt trùng, trước khi sử dụng.

Hợp chất cũng có thể được tạo chế phẩm trong hợp phần dùng qua trực tràng chẳng hạn như thuốc đạn hoặc thuốc thụt duy trì, ví dụ, chứa nền thuốc đạn thông thường chẳng hạn như bơ ca cao hoặc glyxerit khác.

Ngoài chế phẩm đã được mô tả, hợp chất cũng có thể được tạo chế phẩm dưới dạng chế phẩm dạng vật chứa. Chế phẩm tác động lâu dài này có thể được dùng bằng cách cấy ghép (ví dụ như dưới da hoặc trong cơ hoặc bằng cách tiêm trong cơ). Do đó, ví dụ, hợp chất có thể được tạo chế phẩm với nguyên liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ dưới dạng nhũ tương trong dầu có thể chất nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng dẫn xuất ít tan ví dụ, dưới dạng muối ít tan.

Ví dụ về chất mang dùng cho dược phẩm đối với hợp chất kị nước theo sáng chế là hệ đồng dung môi có chứa rượu benzyl, chất hoạt động bề mặt không phân cực,

polyme hữu cơ có thể trộn lẫn trong nước, và pha nước. Hệ đồng dung môi có thể là hệ đồng dung môi VPD. VPD là dung dịch của 3% khối lượng/thể tích rượu benzyl, 8% khối lượng/thể tích của chất hoạt động bề mặt không phân cực polysorbat 80, và 65% khối lượng/thể tích polyetylen glycol 300, tạo thành thể tích trong etanol nguyên chất. Hệ đồng dung môi VPD (VPD:5W) gồm có VPD được pha loãng 1:1 với đextroza 5% trong dung dịch nước. Hệ đồng dung môi này hòa tan kĩ hợp chất kị nước, và bản thân nó tạo ra độ độc thấp khi dùng toàn thân. Đương nhiên là, tỉ lệ của hệ đồng dung môi có thể được thay đổi đáng kể mà không phá hỏng các tính chất hòa tan và độ độc của nó. Hơn nữa, tính đồng nhất của các thành phần đồng dung môi có thể được thay đổi: ví dụ như, các chất hoạt động bề mặt không phân cực độ độc thấp khác có thể được sử dụng thay cho polysorbat 80; kích thước phân đoạn của polyetylen glycol có thể được thay đổi; các polyme tương thích sinh học khác có thể thay thế polyetylen glycol, ví dụ polyvinyl pyroliđon; và đường khác hoặc polysacarit có thể thế cho đextroza.

Theo cách khác, các hệ phân phối khác đối với hợp chất dược kị nước có thể được sử dụng. Liposom và nhũ tương là các ví dụ đã được biết rõ về tá dược lỏng phân phối hoặc chất mang đối với thuốc kị nước. Các dung môi hữu cơ nhất định chẳng hạn như đimethysulfoxit cũng có thể được sử dụng, mặc dù thường phải trả giá bởi độ độc lớn hơn. Ngoài ra, hợp chất có thể được phân phối bằng cách sử dụng hệ giải phóng duy trì, chẳng hạn như nền bán thấm của polyme kị nước rắn có chứa chất trị liệu. Các nguyên liệu giải phóng duy trì khác nhau đã được thiết lập và được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Viên nang giải phóng duy trì có thể, tùy thuộc vào bản chất hóa học của chúng, giải phóng ra hợp chất trong một số ít tuần lên đến hơn 100 ngày. Tùy thuộc vào bản chất hóa học và độ ổn định sinh học của chất trị liệu, các chiến lược bổ sung để làm ổn định protein có thể được sử dụng.

Dược phẩm cũng có thể có chứa chất mang hoặc tá dược pha rắn hoặc gel thích hợp. Ví dụ về chất mang hoặc tá dược này bao gồm nhưng không giới hạn ở canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường khác nhau, tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, và polyme chẳng hạn như polyetylen glycol.

Nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng muối với đối ion tương thích trong dược phẩm. Muối tương thích trong dược phẩm có thể được tạo thành với nhiều axit, bao gồm nhưng không giới hạn ở axit clohyđric, axit sulfuric, axit axetic,

axit lactic, axit tartaric, axit malic, axit sucxinic, v.v. Muối có xu hướng hòa tan nhiều hơn trong dung môi trong nước hoặc dung môi proton khác so với dạng bazơ tự do tương ứng.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm các dược phẩm trong đó thành phần hoạt tính được chứa trong lượng hữu hiệu để đạt được mục đích dự kiến của nó. Cụ thể hơn, lượng hữu hiệu để điều trị có nghĩa là lượng hữu hiệu để ngăn ngừa sự phát triển hoặc làm nhẹ bớt triệu chứng hiện có của đối tượng được điều trị. Việc xác định lượng hữu hiệu nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Đối với hợp chất bất kỳ được dùng trong phương pháp theo sáng chế, liều lượng hữu hiệu để điều trị có thể được ước tính từ đầu từ các thử nghiệm tế bào. Ví dụ như, liều lượng có thể được tạo chế phẩm trong các mô hình tế bào và động vật để đạt được khoảng giá trị nồng độ trong hệ tuần hoàn mà bao gồm IC_{50} như được xác định trong các thử nghiệm tế bào (ví dụ, nồng độ của hợp chất thử nghiệm mà đạt được sự ức chế nửa tối đa của hoạt tính protein kinaza nhất định). Trong một số trường hợp, điều thích hợp là xác định IC_{50} trong sự có mặt của từ 3 đến 5% albumin huyết thanh vì việc xác định này xấp xỉ tác dụng liên kết của protein huyết tương lên hợp chất. Thông tin này có thể được sử dụng để xác định chính xác hơn liều lượng hữu dụng ở người. Ngoài ra, hợp chất được ưu tiên nhất để dùng toàn thân ức chế một cách hữu hiệu việc truyền tín hiệu protein kinaza trong tế bào nguyên vẹn ở các mức mà có thể đạt được một cách an toàn trong huyết thanh.

Liều lượng hữu hiệu để điều trị dùng để chỉ mà lượng của hợp chất mà dẫn đến sự nhẹ bớt của triệu chứng ở bệnh nhân. Độ độc và hiệu quả trị liệu của hợp chất này có thể được xác định bằng các quy trình dược tiêu chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc động vật thí nghiệm, ví dụ, để xác định liều lượng dung chịu lớn nhất (maximum tolerated dose - MTD) và ED_{50} (liều lượng hữu hiệu để đạt 50% đáp ứng lớn nhất). Tỉ lệ liều lượng giữa tác dụng gây độc và tác dụng điều trị là chỉ số trị liệu và nó có thể được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ giữa MTD và ED_{50}. Hợp chất mà thể hiện chỉ số trị liệu cao được ưu tiên. Dữ liệu thu được từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào và các nghiên cứu trên động vật có thể được sử dụng trong việc lập công thức khoảng giá trị liều lượng để sử dụng ở người. Liều lượng của hợp chất này tốt hơn là nằm trong khoảng nồng độ trong hệ tuần

hoàn mà bao gồm ED_{50} có độ độc ít hoặc không có độ độc. Liều lượng có thể thay đổi trong khoảng này phụ thuộc vào dạng liều lượng được sử dụng và đường dùng. Chế phẩm chiết, đường dùng và liều lượng có thể được chọn bởi bác sĩ cụ thể khi xem xét tình trạng bệnh của bệnh nhân (xem tài liệu, ví dụ, Fingl et al., 1975, trong *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch. 1, p. 1). Trong việc điều trị cơn, việc dùng liều tiêm nhanh cấp hoặc truyền tiếp cận MTD có thể là cần thiết để thu được đáp ứng nhanh.

Lượng và khoảng cách liều lượng có thể được điều chỉnh theo từng cá thể để tạo ra hàm lượng trong huyết tương của gốc hoạt tính mà đủ để duy trì tác dụng điều biến kinaza, hoặc nồng độ hữu hiệu tối thiểu (MEC). MEC sẽ thay đổi đối với mỗi hợp chất nhưng có thể được ước tính từ dữ liệu *in vitro*; ví dụ nồng độ cần thiết để đạt được 50-90% sự ức chế của protein kinaza bằng cách sử dụng các thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Liều lượng cần thiết để đạt được MEC sẽ phụ thuộc vào đặc điểm cá thể và đường dùng. Tuy nhiên, thử nghiệm HPLC hoặc thử nghiệm sinh học có thể được sử dụng để xác định nồng độ trong huyết tương.

Khoảng cách liều lượng cũng có thể được sử dụng bằng cách sử dụng giá trị MEC. Hợp chất cần được dùng bằng cách áp dụng chế độ mà duy trì hàm lượng trong huyết tương trên MEC trong 10-90% thời gian, tốt hơn là giữa 30-90% và tốt nhất là giữa 50-90% đến khi đạt được sự nhẹ bớt mong muốn của triệu chứng. Trong trường hợp dùng cục bộ hoặc hấp thụ chọn lọc, nồng độ cục bộ hữu hiệu của thuốc có thể không liên quan đến nồng độ trong huyết tương.

Lượng dược phẩm được dùng, tất nhiên, sẽ phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, vào khối lượng của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của bệnh,phương thức sử dụng và đánh giá của bác sĩ kê đơn.

Dược phẩm có thể, nếu muốn, được thể hiện trong gói hoặc dụng cụ phân phối mà có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa thành phần hoạt tính. Gói có thể ví dụ có chứa lá kim loại hoặc chất dẻo, chẳng hạn như gói phồng. Gói hoặc dụng cụ phân phối có thể kèm theo hướng dẫn sử dụng. Dược phẩm có chứa hợp chất theo sáng chế được tạo chế phẩm trong chất mang dược tương thích cũng có thể được điều chế, được đặt trong vật chứa thích hợp, và được gắn nhãn để điều trị tình trạng bệnh được chỉ định.

Trong một số chế phẩm, có thể có lợi khi sử dụng hợp chất theo sáng chế ở dạng hạt có kích thước rất nhỏ, ví dụ như thu được bằng cách nghiền năng lượng dịch lỏng.

Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất dược phẩm được minh họa bởi phần mô tả sau đây. Trong phần mô tả này thuật ngữ "hoạt chất" dùng để chỉ hợp chất bất kỳ theo sáng chế nhưng cụ thể là hợp chất bất kỳ mà là sản phẩm cuối cùng của một trong các Ví dụ sau đây:

a) Viên nang

Trong việc điều chế viên nang, 10 phần theo khối lượng của hoạt chất và 240 phần theo khối lượng của lactoza có thể được khử kết tụ và được pha trộn. Hỗn hợp này có thể được nhồi vào viên nang gelatin cứng, mỗi viên nang có chứa liều đơn vị hoặc một phần của liều đơn vị của hoạt chất.

b) Viên nén

Viên nén có thể được điều chế, ví dụ như, từ các thành phần sau.

Phần theo khối lượng

Hoạt chất	10
Lactoza	190
Tinh bột ngô	22
Polyvinylpyroliđon	10
Magie stearat	3

Hoạt chất, lactoza và một số tinh bột có thể được khử kết tụ, được pha trộn và hỗn hợp thu được có thể được tạo hạt với dung dịch của polyvinylpyroliđon trong EtOH. Hạt khô có thể được pha trộn với magie stearat và phần còn lại của tinh bột. Sau đó hỗn hợp được nén trong máy tạo viên nén để tạo ra viên nén mà mỗi viên nén này có chứa liều đơn vị hoặc một phần của liều đơn vị của hoạt chất.

c) Viên nén được phủ tan trong ruột

Viên nén có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong mục (b) ở trên. Viên nén có thể được phủ tan trong ruột theo phương thức thông

thường bằng cách sử dụng dung dịch của 20% xenluloza axetat phtalat và 3% đietyl phtalat trong EtOH:DCM (1:1).

d) Thuốc đạn

Trong việc điều chế thuốc đạn, ví dụ như, 100 phần theo khối lượng của hoạt chất có thể được kết hợp trong 1300 phần theo khối lượng của nền thuốc đạn triglyxerit và hỗn hợp tạo thành thuốc đạn mỗi hỗn hợp này có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của thành phần hoạt tính.

Trong dược phẩm theo sáng chế hoạt chất có thể, nếu muốn, được kết hợp với thành phần hoạt tính tương thích dùng trong dược phẩm khác. Ví dụ như, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với tác nhân trị liệu khác mà đã biết đối với điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trước, sau hoặc đồng thời với tác nhân dược bổ sung, bất kể giai đoạn sử dụng nào là thích hợp. Tác nhân dược bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn ở, steroit chống phù, NSAIDS, chất ức chế ras, chất kháng-IL1, kháng histamin, chất đối kháng PAF, chất ức chế COX-1, chất ức chế COX-2, chất ức chế NO syntaza, chất ức chế Akt/PTB, chất ức chế IGF-1R, chất ức chế PKC, chất ức chế PI3 kinaza, chất ức chế calcineurin và chất kìm hãm miễn dịch. Hợp chất theo sáng chế và tác nhân dược bổ sung hoạt động bổ sung hoặc hiệp đồng.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) làm thuốc.

Phần mô tả sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều trị viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp phản ứng, viêm khớp đi kèm với bệnh viêm ruột, viêm cột sống không phân biệt, luput ban đỏ hệ thống, viêm thận luput, viêm màng mạch nho, viêm da dị ứng, đa xơ cứng, viêm cột sống theo trục hoặc viêm tuyến mồ hôi mưng mủ và/hoặc rối loạn khác của hệ miễn dịch mà bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có Công thức (I) cho động vật có vú, cụ thể là người, cần chúng.

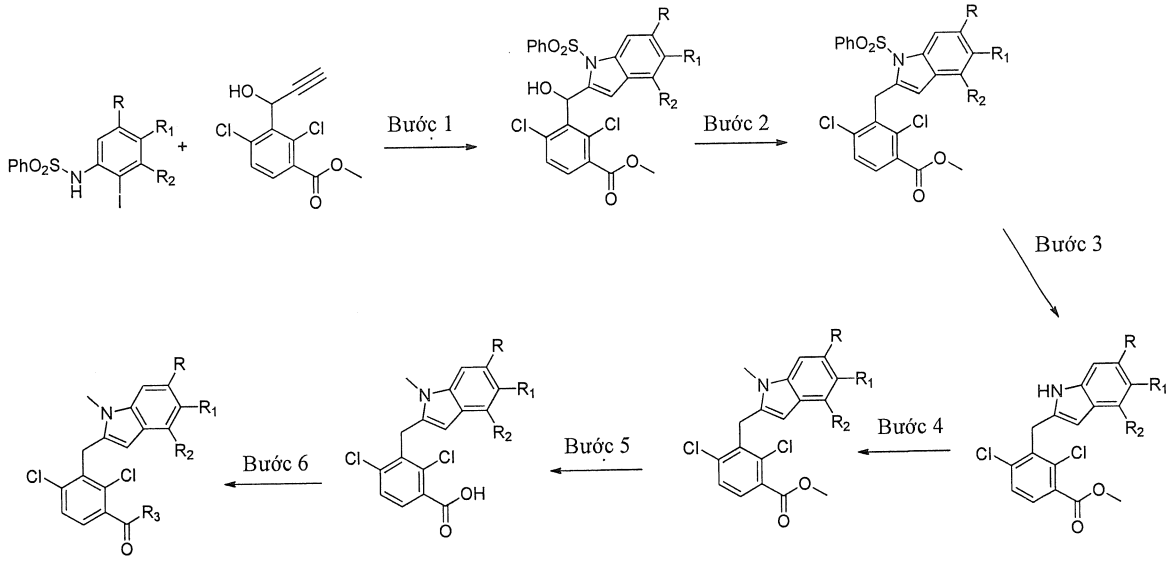
CÁC CHỮ VIẾT TẮT:

ACN	axetonitril	g	gam
AcOH	Axit axetic	HATU	1-[Bis(đimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyriđini 3-oxid hexaflophosphat
aq	trong nước	l	lít
BOC_2O	đi-tert-butyl đicacbonat	LDA	lithi điisopropylamit
BuLi	n-Butyl lithi	MeOH	metanol
concd	cô đặc	MTBE	metyl tert-butyl ete
DCM	điclorometan	NBS	N-bromo sucxinimit
DMAP	4-đimetylaminopyriđin	NH_4OAc	amoni axetat
DME	đimetoxyetan	NMP	*N*-metyl-2-pyroliđon
DMF	đimetylformamit	$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-bis(điphenylphosphino)-feroxen]điclopalađi(II)
DMSO	đimetylsulfoxit	rt	nhiệt độ trong phòng
Et_2O	đietyl ete	TBAF	tetrabutyl amoni florua
EtOAc	etyl axetat	TFA	axit trifloaxetic
EtOH	EtOH	THF	tetrahyđrofuran
eq	đương lượng	TLC	sắc ký lớp mỏng
FCC	Sắc ký cột nhanh	T3P	2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit
h	giờ		

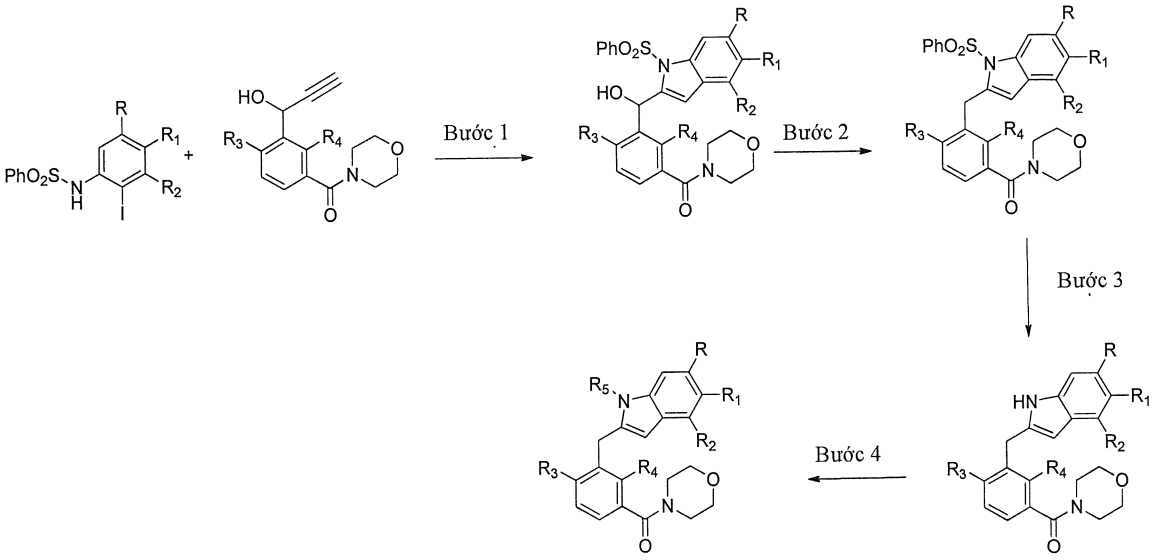
SƠ ĐỒ TỔNG HỢP CHUNG

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp biến đổi tổng hợp được minh họa trong các Sơ đồ I-XXIII. Các nguyên liệu bắt đầu có sẵn trên thị trường, có thể được điều chế bằng các quy trình được mô tả trong bản mô tả này, bằng các quy trình trong tài liệu, hoặc bằng các quy trình mà đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ.

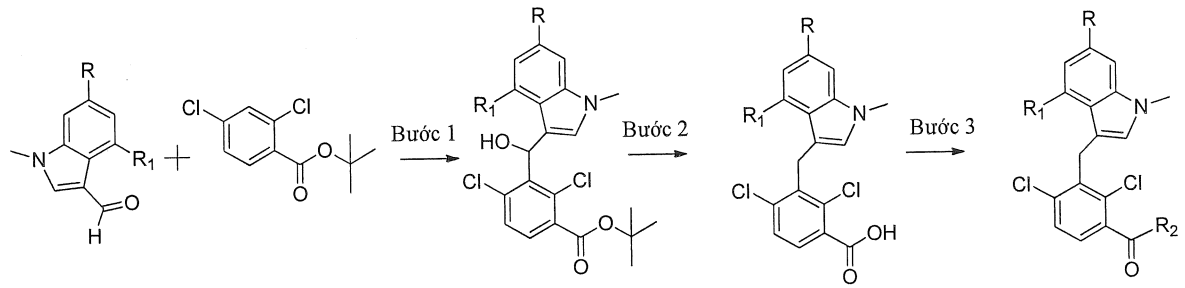
Sơ đồ I. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl) benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ I, và được mô tả thêm trong Ví dụ A, A1, l, M, V, AA, AC, AX: (R= Br, CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3=amin bậc một hoặc bậc hai).



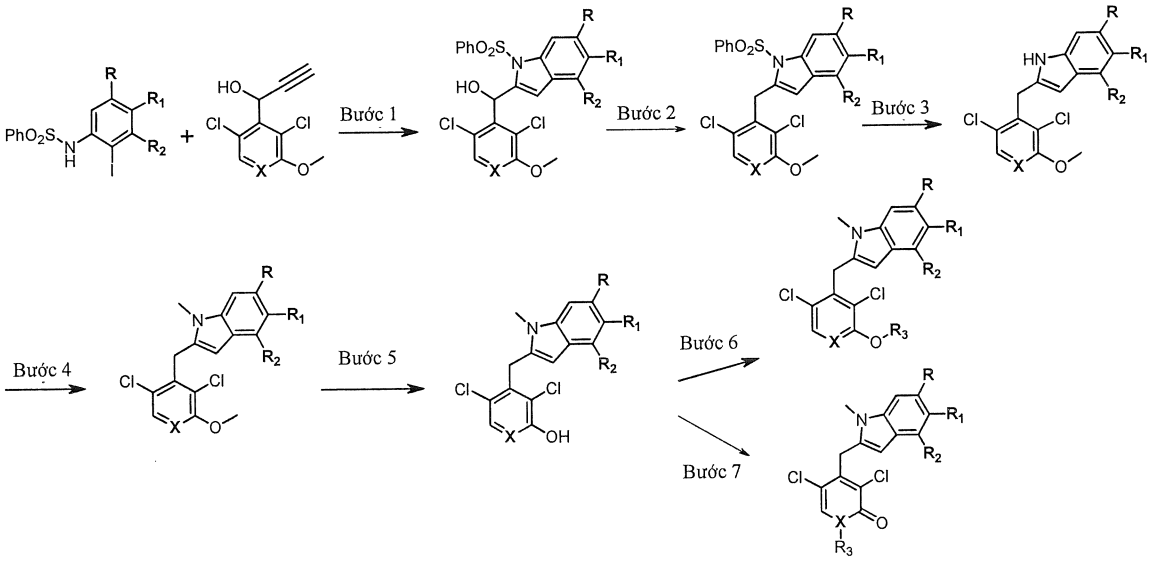
Sơ đồ II. Phương pháp chung để điều chế hợp chất (2,4-điclo-3-((1-alkyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ II, và được mô tả thêm trong Ví dụ C, D, E, P, AB, AE: (R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= Cl, Me, H; R_4= Cl, Me, H: R_5= H, phần tử thế alkyl hoặc axyl).



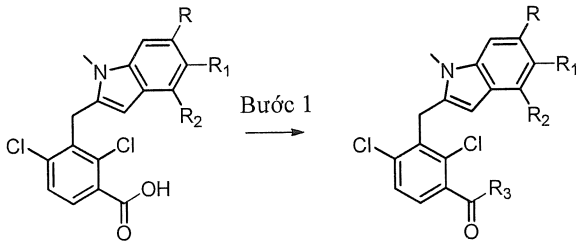
Sơ đồ III. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzamit)) theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ III, và được mô tả thêm trong Ví dụ F: (R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= amin bậc một hoặc bậc hai).



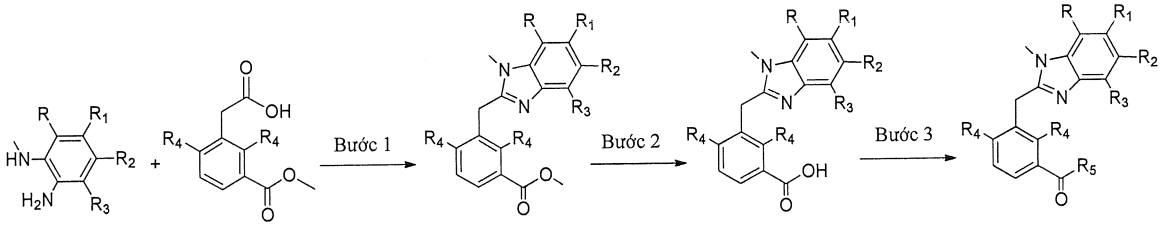
Sơ đồ IV. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2-(2,6-điclo-3-alkoxybenzyl)-1-metyl-1*H*-inđol theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ IV, và được mô tả thêm trong các Ví dụ W, X, Y, Z, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, BI: (R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= H, alkyl, xycloalkyl, CH_2-dị vòng; X=C hoặc N).



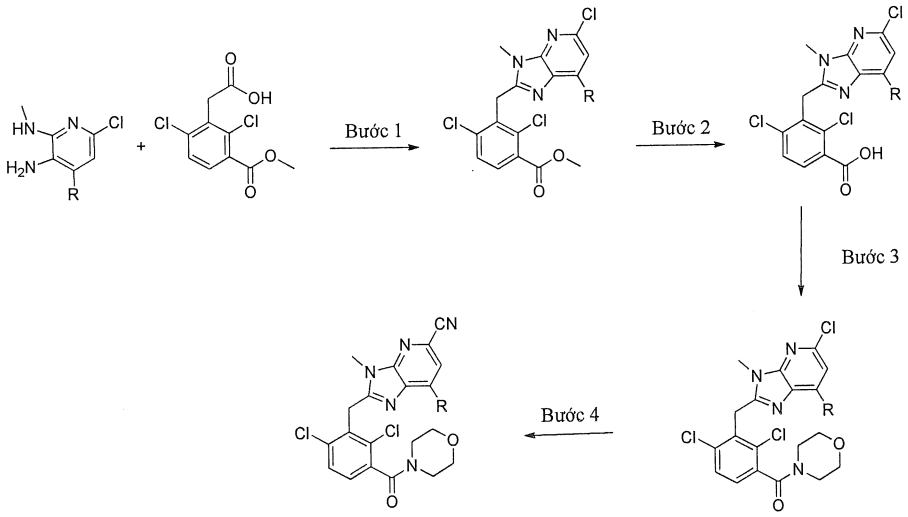
Sơ đồ V. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 3,5-điclo-4-((1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ V, và được mô tả thêm trong Ví dụ R: (R= CN, CF_3, Me, Cl, H; R_1= CN, CF_3, Me, Cl, H; R_2= CN, CF_3, Me, Cl, H; R_3=amin bậc một hoặc bậc hai).



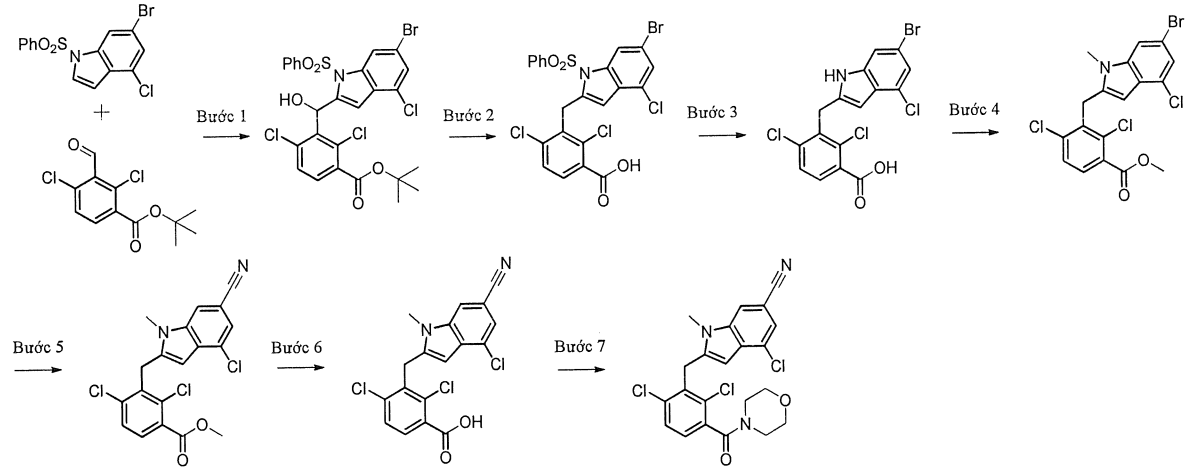
Sơ đồ VI. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-được thế hai lần-3-((1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ VI, và được mô tả thêm trong Ví dụ BJ, BK, BL, BM, BN, BQ, BR, BU, BV, BY, BZ, CA, CB: (R= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_1= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_2= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_3= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_4=Cl, alkyl; R_5 amin bậc một hoặc bậc hai).



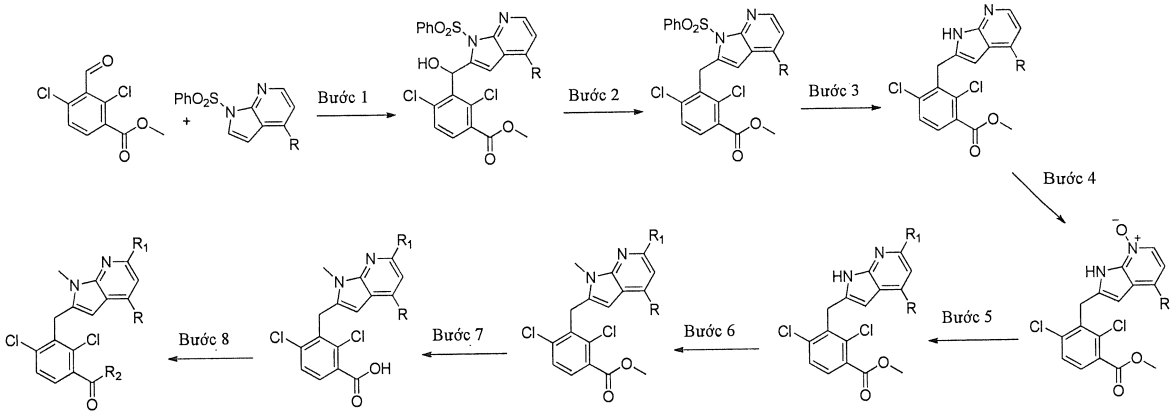
Sơ đồ VII. Phương pháp chung để điều chế hợp chất (2,4-điclo-3-((3-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ VII, và được mô tả thêm trong Ví dụ CI, DA: (R= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H).



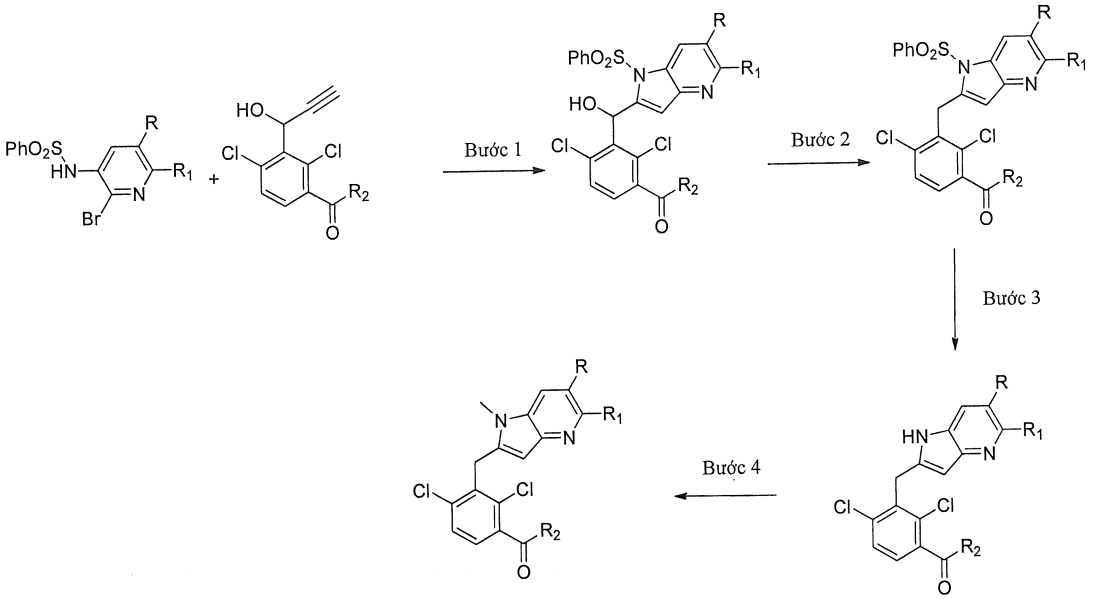
Sơ đồ VIII. Phương pháp chung để điều chế hợp chất *N*-(3,5-điclo-4-((1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)axetamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ VIII, và được mô tả thêm trong Ví dụ CJ: (R= CN, CF_3, alkyl, H; R_1= CN, CF_3, alkyl, H; R_2= alkyl hoặc xycloalkyl).



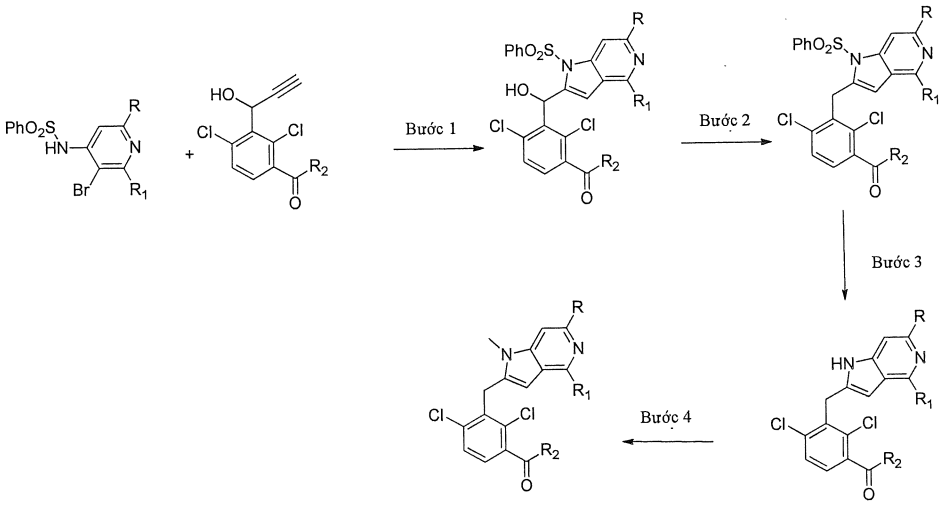
Sơ đồ IX. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ IX, và được mô tả thêm trong Ví dụ CL: (R= CN, CF_3, alkyl, H; R_1= CN, CF_3, alkyl, H, halogen; R_2= amin bậc một hoặc bậc hai).



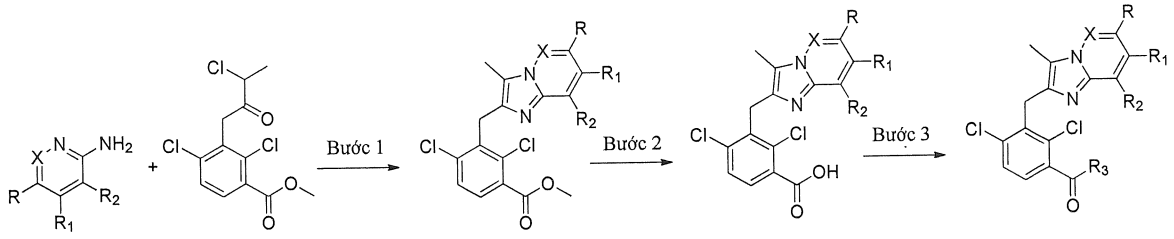
Sơ đồ X. Phương pháp chung để điều chế hợp chất (2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ X, và được mô tả thêm trong Ví dụ CO: (R= CN, CF_3, alkyl, H; R_1= CN, CF_3, alkyl, H; R_2= amin bậc một hoặc bậc hai).



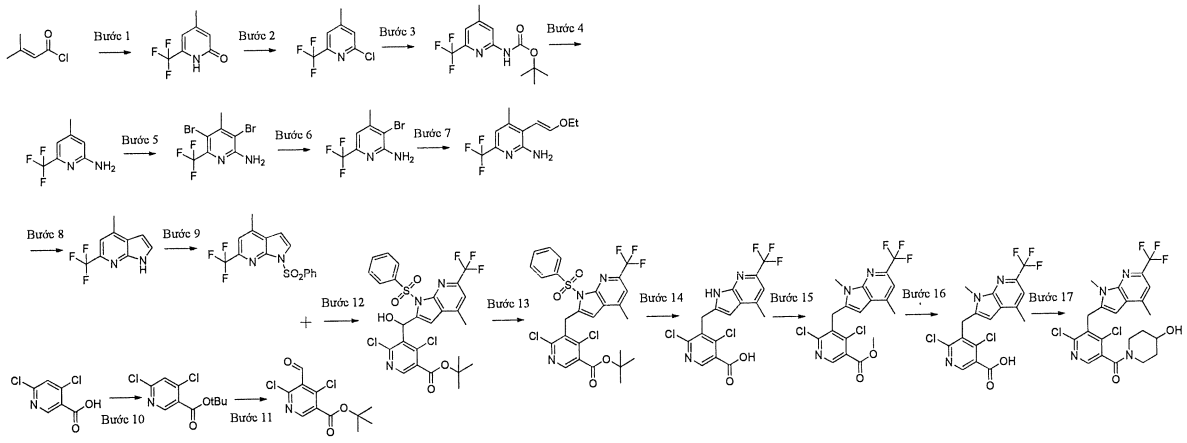
Sơ đồ XI. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XI, và được mô tả thêm trong Ví dụ CQ, CR và CS: (R= CN, CF_3, alkyl, H; R_1= CN, CF_3, alkyl, H; R_2= amin bậc một hoặc bậc hai).



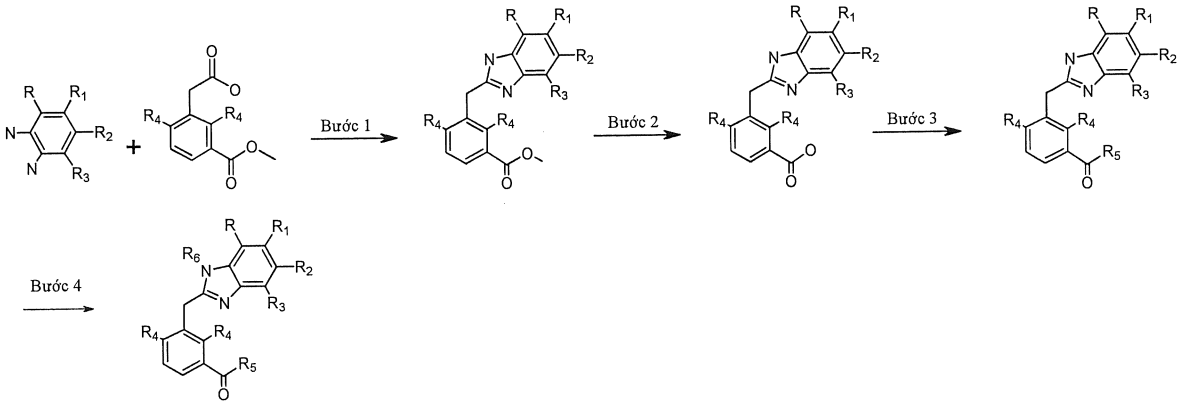
Sơ đồ XII. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-điclo-3-((3-metylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XII, và được mô tả thêm trong Ví dụ CT, CV, CW và CZ: (R= CN, CF_3, alkyl, halogenua, H; R_1= CN, CF_3, alkyl, halogenua, H; R_2= CN, CF_3, alkyl, halogenua, H; R_3= amin bậc một hoặc bậc hai; X=C hoặc N).



Sơ đồ XIII. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-điclo-3-((1-metyl-3,4-đihyđroisoquinolin-2(1*H*)-yl)metyl)benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XIII, và được mô tả thêm trong Ví dụ DO:

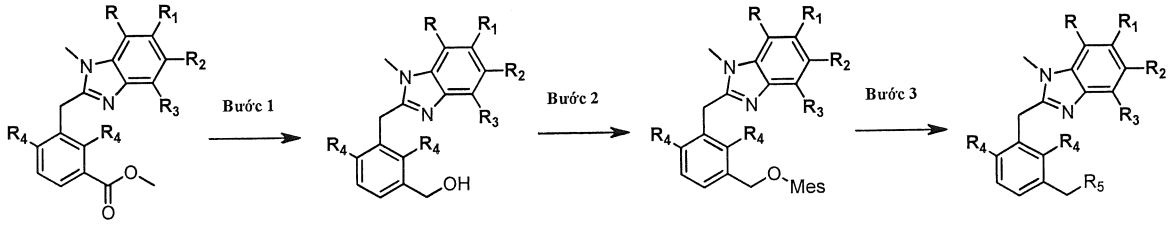


Sơ đồ XIV. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-được thế hai lần-3-((1-alkyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XIV, và được mô tả thêm trong các Ví dụ CG và CH: (R= H; R_1= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_2= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_3= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_4=Cl, alkyl; R_5 amin bậc một hoặc bậc hai; R_6 = alkyl).

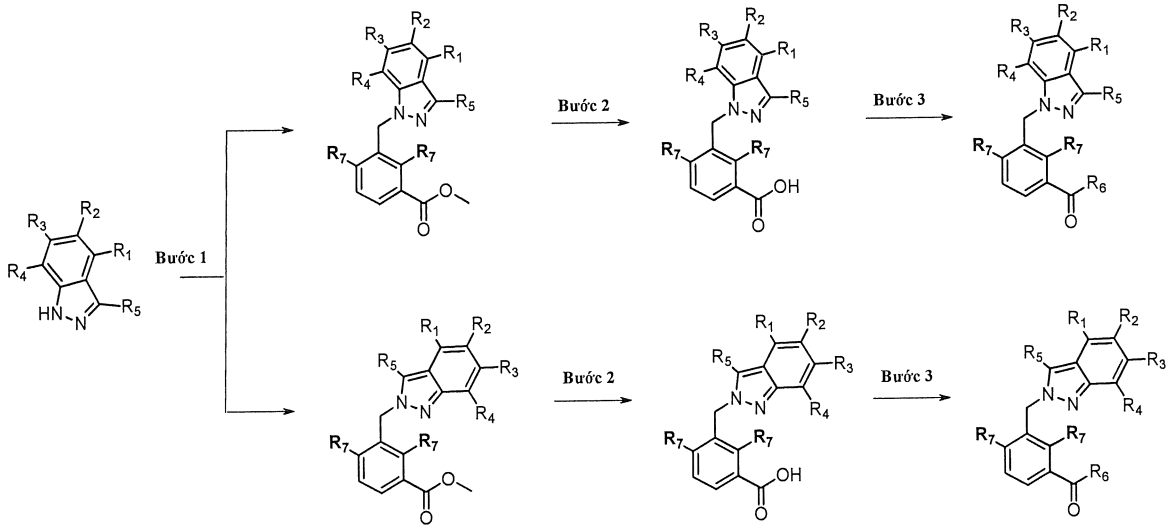


Sơ đồ XV. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-được thế hai lần-3-((1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzylamin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XV, và được mô tả thêm trong các Ví dụ BW và BX: (R= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_1= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_2= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_3= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_4=Cl, alkyl; R_5 amin bậc một hoặc bậc hai).

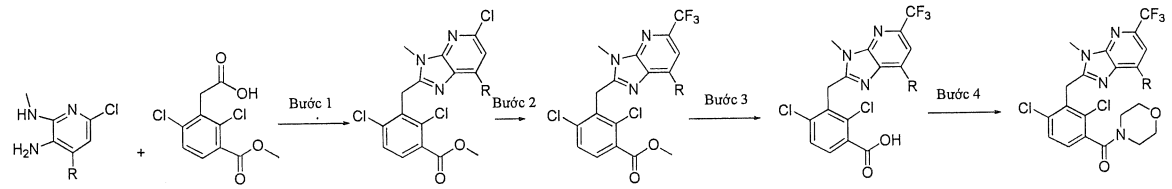
Từ Sơ Đồ XII



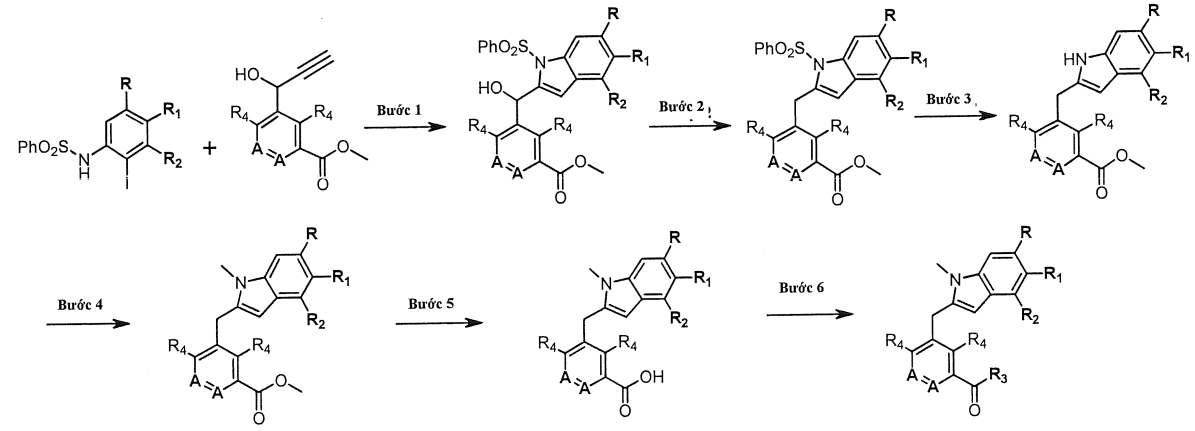
Sơ đồ XVI. Phương pháp chung để điều chế hợp chất (2,4-điclo-3-((3-metyl-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzamit hoặc (2,4-điclo-3-((3-metyl-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XVI, và được mô tả thêm trong các Ví dụ DD, DD1, DE, DF và DG: (R_1= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_2= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_3= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_4= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_5=metyl; R_6 = amin bậc một hoặc bậc hai; R_7=clo).



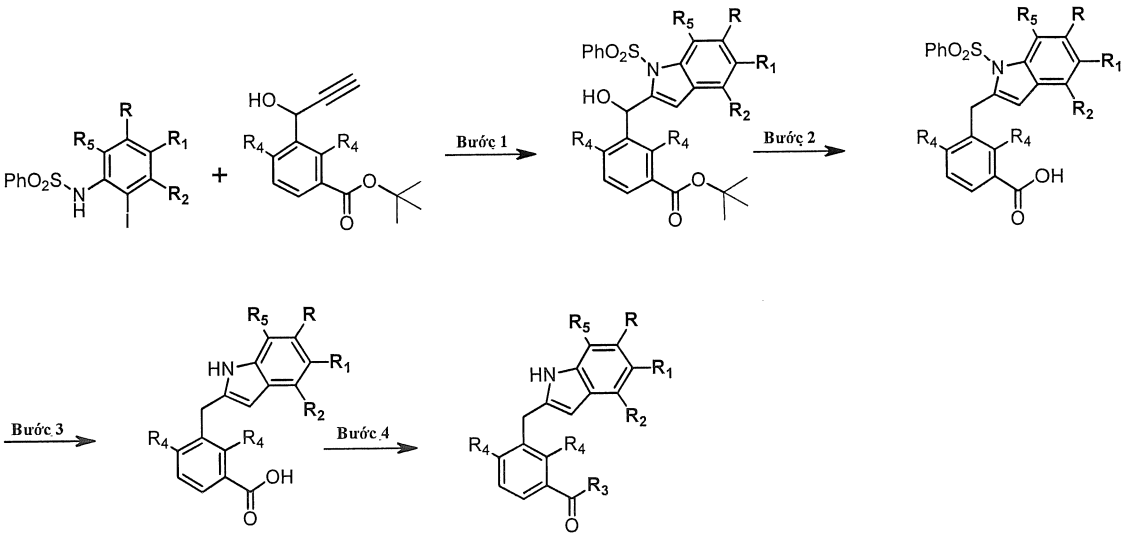
Sơ đồ XVII. Phương pháp chung để điều chế hợp chất (2,4-điclo-3-((3-metyl-3H-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XVII, và được mô tả thêm trong Ví dụ DC: (R= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H).



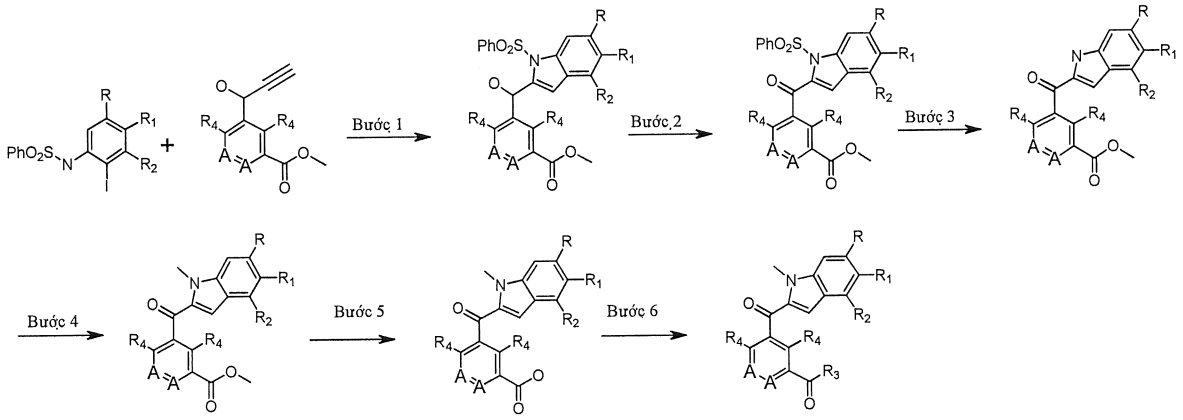
Sơ đồ XVIII. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl) pyriđylcarboxamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XVIII, và được mô tả thêm trong các Ví dụ BB, BC, BE, BF, BG và BH: (A=A = C=N hoặc N=C; R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3=amin bậc một hoặc bậc hai, R_4=Cl, Me, H).



Sơ đồ XIX. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-được thế hai lần-3-((1*H*-inđol-2-yl)metyl) benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XIX, và được mô tả thêm trong Ví dụ AS: (R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_4= Cl, Me; R_5= CN, CF_3, Me, H; R_3=amin bậc một hoặc bậc hai).

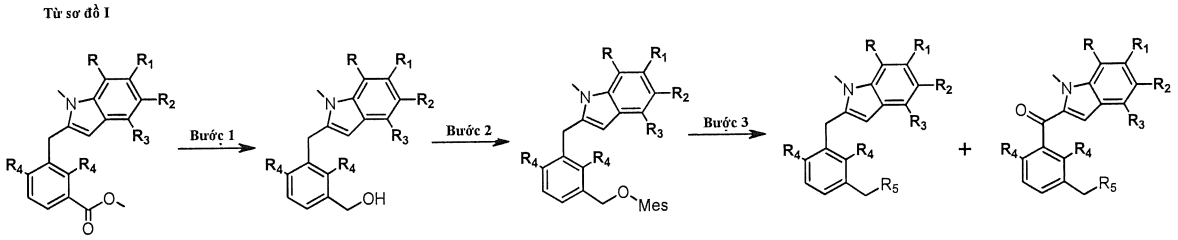


Sơ đồ XX. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-điclo-3-(1-metyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XX, và được mô tả thêm trong các Ví dụ AN, AO, AP và AQ: (A= C, N; R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3=amin bậc một hoặc bậc hai).

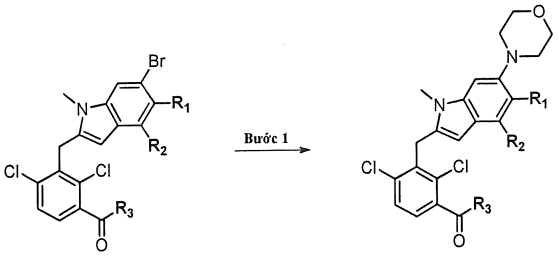


Sơ đồ XXI. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-được thế hai lần-3-((1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzylamin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XXI, và được mô tả thêm trong Ví dụ AU: (R= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_1= CN, CF_3,

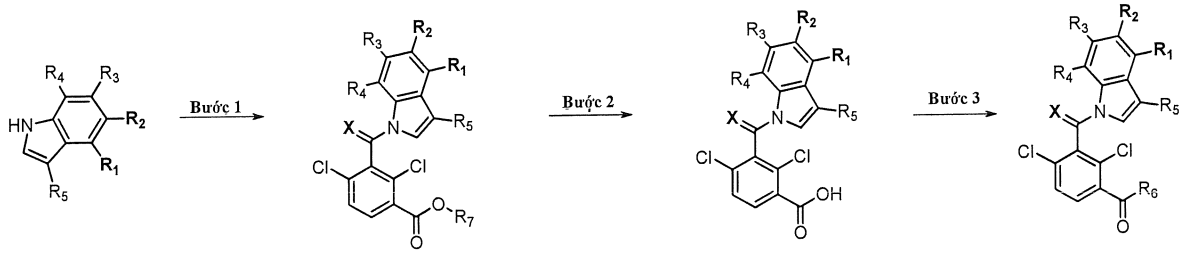
alkyl, halogenua, amit, H; R_2= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_3= CN, CF_3, alkyl, halogenua, amit, H; R_4=Cl, alkyl; R_5 amin bậc một hoặc bậc hai).



Sơ đồ XXII. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-morpholino-1*H*-inđol-2-yl)metyl) benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XXII, và được mô tả thêm trong Ví dụ AY: (R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3=amin bậc một hoặc bậc hai).



Sơ đồ XXIII. Phương pháp chung để điều chế hợp chất 2,4-điclo-3-(1*H*-inđol-1-yl)metyl) benzamit theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ XXIII, và được mô tả thêm trong các Ví dụ J, DH, DI, DJ, DK, DL, DM và DN: (R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= CN, CF_3, Me, H; R_4= CN, CF_3, Me, H; R_5= Me, H; R_6=amin bậc một hoặc bậc hai; X= H, O, R_7= Me hoặc tert-Bu).



PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH

Dữ liệu phân tích được bao gồm trong các quy trình dưới đây, trong phần minh họa của các quy trình chung, hoặc trong các bảng của các ví dụ. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các dữ liệu ^{1}H NMR được thu gom trên thiết bị Varian Mercury Plus 400 MHz hoặc Varian Inova 600 MHz và độ dịch chuyển hóa học được nêu theo phần triệu (ppm). Dữ liệu LC/MS và HPLC được tham chiếu đến bảng điều kiện LC/MS và HPLC bằng cách sử dụng kí tự phương pháp chỉ số dưới được nêu trong Bảng 1.

Bảng 1. Phương pháp LC/MS và HPLC.

Phương pháp	Điều kiện
a	LC/MS: Građien là 5-60% B trong 1,5 phút sau đó 60-95% B đến 2,5 phút với việc giữ ở 95% B trong 1,2 phút (tốc độ dòng chảy 1,3 ml/phút). Pha động A là 10 mM NH_4OAc, pha động B là HPLC loại ACN. Cột dùng cho sắc ký là cột 4,6 x 50 mm MAC-MOD Halo C18 (hạt 2,7 gm). Phương pháp phát hiện là mảng điot (DAD) và phát hiện tán xạ bay hơi (ELSD) cũng như là ion hóa phun điện tử dương/âm.
b	Cột CP :XBRIDGE C18 (4,6x 50 mm, 3,5 µm) Pha động: H_2O (10 mmol NH_4HCO_3) (A) / ACN(B) Chương trình rửa giải: Građien từ 10 đến 95% B trong 1,5 phút ở 1,8 ml/phút, Nhiệt độ: 45 °C, Phát hiện: UV (214, 4 nm) và MS (ESI, Phương thức Pos, từ 70 đến 900 amu)
c	LC/MS: Građien là 10-95% B trong 1,5 phút (tốc độ dòng chảy 1,8 ml/phút). Pha động A là 0,1% NH_4HCO_3 trong nước, pha động B là HPLC loại ACN. Cột dùng cho sắc ký là cột 4,6 x 50 mm Xbridge C18 (hạt 3,5 µm) ở nhiệt độ 45 °C. Phương pháp phát hiện là UV (214, 4 nm) và MS (ESI, phương thức Pos, từ 70 đến 900 amu)
d	LC/MS: Građien là 5-95% B trong 1,4 phút, sau đó giữ ở 95% B trong 1,4 phút sau đó trở lại 5% B trong 0,01 phút. (tốc độ dòng chảy 1,8 ml/phút). Pha động A là 0,1% NH_4HCO_3 trong nước, pha động B là HPLC loại ACN.

	Cột dùng cho sắc ký là cột 4,6 x 50 mm Xbridge C18 (hạt 3,5 µm) ở nhiệt độ 50 °C. Phương pháp phát hiện là UV (214, 4 nm) và MS (ESI, phương thức Pos, từ 70 đến 900 amu)
e	LC/MS: Građien là 5-100% B trong 1,3 phút (tốc độ dòng chảy 2,0 ml/phút). Pha động A là 0,05% TFA trong nước, pha động B là 0,05% TFA trong HPLC loại ACN. Cột dùng cho sắc ký là cột 4,6 x 50 mm SunFire C18 (hạt 3,5 µm) ở nhiệt độ 50 °C. Phương pháp phát hiện là UV (214, 4 nm) và MS (ESI, phương thức Pos, từ 110 đến 1000 amu)
f	LC/MS: Građien là 5-95% B trong 1,2 phút sau đó 95% B trong 1,3 phút trở lại 5%B trong 0,01 phút (tốc độ dòng chảy 2,0 ml/phút). Pha động A là 0,01% TFA trong nước, pha động B là 0,01% TFA trong HPLC loại MeCN. Cột dùng cho sắc ký là cột 4,6 x 50 mm SunFire C18 (hạt 3,5 µm) ở nhiệt độ 50 °C. Phương pháp phát hiện là UV (214, 4 nm) và MS (ESI, phương thức Pos, từ 110 đến 1000 amu)
g	LC/MS: Građien là: 0-0,1 phút: 5%B; 0,1-2,3 phút: từ 5% B đến 95% B; 2,3-2,5 phút: 95% B; 2,51-3 phút: 5%B (tốc độ dòng chảy 0,8 ml/phút). Pha Động A: 0,1% CH_3COOH trong nước. Pha Động B: 0,1% CH_3COOH trong ACN. Cột: ACQUITY UPLC BEH C18 (Kích thước: 50 x 2,1 mm x 1,7 µm). Nhiệt độ cột: 45°C. Phát hiện UV: DAD 210-260 nm. Phát hiện MS (ESI dương và âm).
h	LC/MS: Građien là: 0-3,5 phút: từ 10% B đến 90% B; 3,5-4,2 phút: 90% B; 4,21-5,2 phút: 10% B (tốc độ dòng chảy 1,4 ml/phút). Pha Động A: 0,1% CH_3COOH trong nước. Pha Động B: 0,1% CH3COOH trong ACN. Cột: Kinetex XB - C18 (Kích thước: 30 x 3,0 mm, cỡ hạt 2,6 µm). Nhiệt độ cột:45 °C. Phát hiện UV: DAD 210-260 nm. Phát hiện MS (ESI dương và âm).
i	LC/MS: Građien là: 0-2,8 phút: từ 10% B đến 100% B (tốc độ dòng chảy 1,4 ml/phút); 2,8-2,9 phút: 100% B (tốc độ dòng chảy 1,4 ml/phút); 2,9-3,5 phút: 100% B (tốc độ dòng chảy 2,5 ml/phút). Pha Động A: 0,1% CH_3COOH trong nước. Pha Động B: 0,1% CH_3COOH trong ACN. Cột:

	Kinetex XB - C18 (Kích thước: 30 x 3,0 mm, cỡ hạt 2,6 µm). Nhiệt độ cột:45 °C. Phát hiện UV: DAD 210-260 nm. Phát hiện MS (ESI dương và âm).
j	LC/MS: Građien là: 0-3,0 phút: từ 40% B đến 100% B (tốc độ dòng chảy 1,4 ml/phút); 3,0-3,1 phút: 100% B (tốc độ dòng chảy 1,4 ml/phút); 3,1-3,4 phút: 100% B (tốc độ dòng chảy 2,5 ml/phút). Pha Động A: 0,1% CH_3COOH trong nước. Pha Động B: 0,1% CH_3COOH trong ACN. Cột: Kinetex XB - C18 (Kích thước: 30 x 3,0 mm, cỡ hạt 2,6 µm). Nhiệt độ cột:45 °C. Phát hiện UV: DAD 210-260 nm. Phát hiện MS (ESI dương và âm).
k	LC/MS: Građien là: 0-3,5 phút: từ 10% B đến 95% B; 3,5-4,0 phút: 95% B; 4,1-5,2 phút: 10% B (tốc độ dòng chảy 1,3 ml/phút). Pha Động A: 0,1% HCOOH trong nước. Pha Động B: 0,1% HCOOH trong ACN. Cột: Kinetex XB - C18 (Kích thước: 30 x 3,0 mm, cỡ hạt 2,6 µm). Nhiệt độ cột: nhiệt độ trong phòng. Phát hiện UV: DAD 210-260 nm. Phát hiện MS (ESI dương và âm).
l	Građien là 5-60% B trong 1,5 phút sau đó 60-95% B đến 2,5 phút với việc giữ ở 95% B trong 1,2 phút (tốc độ dòng chảy 1,3 ml/phút). Pha động A là 10 mM NH_4OAc, pha động B là HPLC loại MeCN. Cột dùng cho sắc ký là cột 4,6 x 50 mm MAC-MOD Halo C8 (hạt 2,7 µm). Phương pháp phát hiện là mảng điot (DAD) và phát hiện tán xạ bay hơi (ELSD) cũng như là ion hóa phun điện tử dương/âm.
l-2	Građien là 30% B trong 1 phút, sau đó đến 85%B trong 2 phút, sau đó giữ ở 85%B trong 30 phút, sau đó đến 50% B trong một phút, sau đó giữ ở 50%B trong 9 phút, sau đó đến 90%B trong 1 phút, sau đó giữ ở 90% trong 2 phút, sau đó đến 30% B trong 1 phút (tốc độ dòng chảy 15 ml/phút). Pha động A là HPLC loại nước, pha động B là HPLC loại MeOH. Cột dùng cho sắc ký là Discovery HS F5, 21,2 x 25mm 5 µm (Supelco).
l-3	LC/MS: Građien là 5-60% B trong 1,6 phút sau đó 60-95% B đến 2,2 phút với việc giữ ở 95% B trong 0,1 phút (tốc độ dòng chảy 1,0 ml/phút). Pha

	động A là 10mM NH_4OAc, pha động B là HPLC loại ACN. Cột dùng cho sắc ký là cột 2,1x30 mm Waters Cortecs C18 (hạt 1,6 µm). Phương pháp phát hiện là mảng điot (DAD) và phát hiện tán xạ bay hơi (ELSD) cũng như là ion hóa phun điện tử dương/âm.

Bảng 2. Phương pháp HPLC không đối xứng

Phương pháp	Điều kiện
m	50% A đẳng dòng trong 25 phút (tốc độ dòng chảy 20 ml/phút). Pha động A là hỗn hợp 50:50 của HPLC loại MeOH và EtOH (200 phép thử), pha động B là HPLC loại heptan với 0,1% đietylamin được bổ sung. Cột dùng cho sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250 mm (hạt 5 gm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ bay hơi (ELSD) cũng như là sự quay quang học.
n	5-10% B (điều chế) trong 1 phút sau đó 10-18%B trong 62,5 phút sau đó bước đến 65% B trong 5 phút. Pha động B là hỗn hợp 80:20 của HPLC loại isopropanol và HPLC loại ACN, pha động A là HPLC loại heptan với 0,1% axit formic được bổ sung. Cột dùng cho sắc ký là cột (R,R) Whelk-O 1 (Regis Technologies) 21 x 250 mm (hạt 5 µm).
o	25% B đồng dung môi (phân tích) trong 6 phút (tốc độ dòng chảy 4 ml/phút, 100 bar, 40° C). Dung môi A là SFC loại CO_2. Đồng dung môi B là hỗn hợp 80:20 của HPLC loại isopropanol và HPLC loại ACN với 0,1% axit formic được bổ sung. Cột dùng cho sắc ký là cột (R,R) Whelk-O 1 (Regis Technologies) 4,6 x 100 mm (hạt 3 µm).
p	5% B (điều chế) trong 0,3 phút, sau đó 5-8%B trong 0,3 phút, sau đó 8-11% B trong 27,5 phút sau đó giữ ở 11%B trong 5 phút. Pha động A là heptan với 0,2% chất cải biến axit formic, pha động B là ((metanol:etanol 1:1):metylen clorua 80:20). Cột dùng cho sắc ký là cột Daicel IE (20x250mm). Tinh chế lần thứ hai (điều chế) là cần thiết để tách hoàn toàn và sử dụng 8-12% B trong 1 phút, sau đó là 1-18%B trong 24 phút, sau đó là 18-20% B trong 7 phút sau đó giữ ở 20%B trong 1 phút, sau đó bước đến

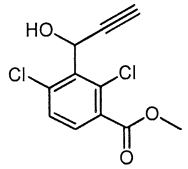
	50%B trong 5 phút. Pha động A là heptan với 0,2% chất cải biến axit formic, pha động B là (isopropanol:metylen clorua 80:20). Cột dùng cho sắc ký là cột Daicel IE (20x250mm).

Ví dụ thực hiện sáng chế

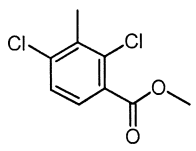
ĐIỀU CHẾ VÀ VÍ DỤ

Phương pháp tổng hợp chung được sử dụng trong mỗi bước điều chế dưới đây và bao gồm sự minh họa của hợp chất mà được tổng hợp. Không có điều kiện và chất phản ứng cụ thể nào nêu trong đây được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế và chỉ được nêu để nhằm mục đích minh họa. Tất cả các nguyên liệu bắt đầu có sẵn trên thị trường từ hãng Sigma-Aldrich (bao gồm Fluka and Discovery CPR) trừ khi có chỉ dẫn khác sau tên hóa học. Tên thuốc thử/chất phản ứng được nêu như được gọi tên trên chai bán trên thị trường hoặc như được tạo ra bởi hiệp ước IUPAC, CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 9.0.7, CambridgeSoft® Chemistry E-Notebook 9.0.127, hoặc AutoNom 2000. Hợp chất được chỉ ra dưới dạng muối (ví dụ hyđroclorua, axetat) có thể chứa nhiều hơn một đương lượng mol của muối. Hợp chất theo sáng chế khi hóa học lập thể tuyệt đối đã được xác định bằng cách sử dụng nguyên liệu bắt đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có trên thị trường hoặc hợp chất trung gian được xác định hóa học lập thể, hoặc bằng nhiễu xạ tia X được chỉ ra bằng dấu sao sau số ví dụ.

Chế phẩm #1. metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat:

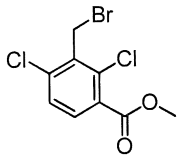


Bước A: metyl 2,4-điclo-3-metylbenzoat



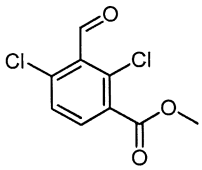
Bổ sung axit sulfuric (78 ml, 1463 mmol) vào dung dịch của axit 2,4-điclo-3-metylbenzoic (250 g, 1219 mmol) trong MeOH (1,5 l) và khuấy phản ứng ở dòng hồi lưu trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Hòa tan sản phẩm thô trong điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, sau đó bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô trong chân không để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-metylbenzoat (196g, 73,4%) dưới dạng dầu không màu mà kết tủa từ từ. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,78 phút; MS *m/z*: 217 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Bước B: metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat:



Bổ sung *N*-bromosucxinimit (20,70 g, 116 mmol) và 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (0,735 g, 4,47 mmol) bằng các phân đoạn nhỏ vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-metylbenzoat (19,6 g, 89 mmol) trong ACN (100 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu 18 giờ sau đó cô trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô với EtOAc và lọc chất rắn ra và rửa bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ liên tục bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, dung dịch $Na_2S_2O_3$ trong nước 10%, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (24,9 g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng vỡ. Không có LC/MS ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,78 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Bước C: metyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat:

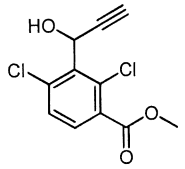


Bổ sung 4-metylmorpholin *N*-oxit (81 g, 693 mmol) trong dung dịch trong nước (160 ml) vào dung dịch của metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (51,6 g, 173 mmol) trong ACN (400 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 1,5 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước đến khi kết tủa hợp chất mong đợi. Lọc

chất rắn ra, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (25,48 g, 63,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

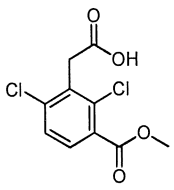
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,21 phút; không ion hóa ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Bước D: metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat

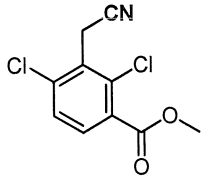


Bổ sung từng giọt etynylmagie bromua (0,5M trong THF, 199 ml, 100 mmol) vào huyền phù của metyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (19,36 g, 83 mmol) trong THF (80 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó nó được pha loãng bằng dung dịch HCl 1N và được chiết EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-30% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (19,6 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,95 phút; MS m/z: 259 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,67 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,15 (d, J=2,48Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51 (d, J=2,48Hz, 1H).

Chế phẩm #2. axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic

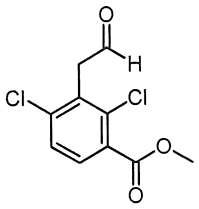


Bước A: metyl 2,4-điclo-3-(xyanometyl)benzoat



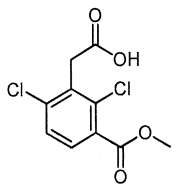
Bổ sung từng giọt dung dịch của metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #1, Bước B) (30 g, 101 mmol) trong DMSO (90 ml) vào dung dịch được gia nhiệt (40°C) của KCN (8,52 g, 131 mmol) trong DMSO (150 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ 30 phút. Sau đó để nó nguội xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Chiết sản phẩm với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng 5-50% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-(xyanometyl)benzoat (19,1 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,19 phút; MS *m/z*: 242 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

Bước B: metyl 2,4-điclo-3-(2-oxoetyl)benzoat



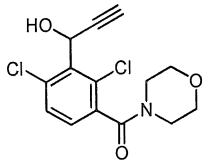
Bổ sung natri hypophosphit (31,7 g, 361 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-(xyanometyl)benzoat (11 g, 45,1 mmol) trong hỗn hợp của pyriđin (171 ml), axit axetic (85 ml) và nước (85 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung niken Raney đã hoạt hóa (13,13 ml, 77 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch HCl 1M, sau đó làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng 10-25% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-(2-oxoetyl)benzoat (10,24 g, hiệu suất 65,3 %). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,19 phút, 1,59 phút (hyđrat); MS *m/z*: 323 $[M-H]^-$+CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,76 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Bước C: axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic

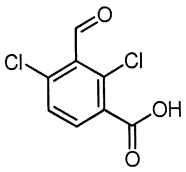


Bổ sung liên tục 2-metyl-2-buten (60,7 ml, 121 mmol), natri clorit (8,79 g, 97 mmol) và natri phosphat, monobazơ, monohyđrat (15,08 g, 109 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-(2-oxoetyl)benzoat (3g, 12,14 mmol) trong THF (50 ml) và nước (50,0 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ sau đó pha loãng bằng điclometan và dung dịch NaHCO3 bão hòa trong nước. Các lớp được tách ra và lớp nước được tái axit hóa bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Nghiền nhỏ phần cặn trong pentan để tạo ra axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (3 g, 94%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,91 phút; MS *m/z*: 263 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,78 (rộng, 1H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Chế phẩm #3. (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon

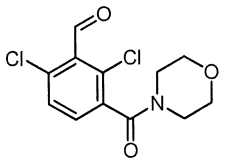


Bước A: axit 2,4-điclo-3-formylbenzoic



Bổ sung lithi hyđroxit (3083 mg, 129 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (Chế phẩm #1, Bước C) (20 g, 86 mmol) trong THF (240 ml) và nước (120 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi một phần hỗn hợp phản ứng. Rửa lớp nước thu được bằng điclometan sau đó axit hóa bằng dung dịch HCl 1M đến (độ pH = 2-3) và chiết hợp chất liên tục bằng điclometan và EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2,4-điclo-3-formylbenzoic (17,6 g, 94%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,02 phút; MS *m/z*: 217 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,88 (rộng, 1H), 10,36 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9 Hz, 1H).

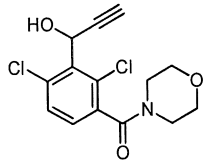
Bước B: 2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzalđehyt



Bổ sung HATU (32,8 g, 86 mmol) và 4-metylmorpholin (9,51 ml, 86 mmol) vào huyền phù của axit 2,4-điclo-3-formylbenzoic (17,2 g, 79 mmol) trong điclometan (340 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, sau đó bổ sung morpholin (10,19 ml, 118 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng điclometan và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-40% trong xyclohexan) để tạo ra 2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzalđehyt (23,8 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 288 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,36(s, 1H), 7,69 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=9Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

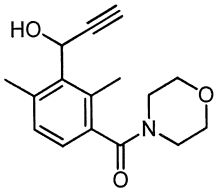
Bước C: (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon:



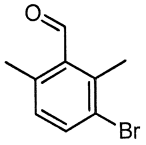
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #1, (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (14,1 g, 99%) được điều chế từ 2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzalđehyt (13 g, 45,1 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,43 phút; MS *m/z*: 314 $[M+H]^+$.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,55 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=9Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,09 (d d, *J*=3Hz, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,51 (d, *J*=3Hz, 1H), 3,12 (m, 2H).

Chế phẩm #4. (3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon



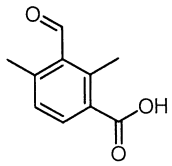
Bước A: 3-bromo-2,6-đimetylbenzalđehyt



Bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C 2,6-đimetylbenzalđehyt (10g, 74,5 mmol) trong dung dịch trong điclometan (80 ml) và đibrom (3,72 ml, 72,3 mmol) vào huyền phù của nhôm triclorua (14,91 g, 112 mmol) trong điclometan (80 ml). Khuấy hỗn hợp 4 giờ ở nhiệt độ 0°C. Rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá và chiết hai lần bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch HCl 1N, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3-bromo-2,6-đimetylbenzalđehyt (14,4 g, hiệu suất 91%) dưới dạng dầu màu vàng.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,62 phút; không ion hóa. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,47 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=9Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

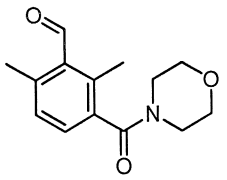
Bước B: axit 3-formyl-2,4-đimetylbenzoic



Trong bình phản ứng vi sóng được bổ sung paladi(II) axetat (13,70 mg, 0,061 mmol), tri-tert-butylphosphoni tetrafloborat (17,70 mg, 0,061 mmol) và molypđen hexacarbonyl (354 mg, 1,342 mmol), 3-bromo-2,6-đimetylbenzalđehyt (260 mg, 1,220 mmol) trong dung dịch trong đimetoxyetan (2 ml) và natri cacbonat (194 mg, 1,830 mmol) trong dung dịch trong nước (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng một giờ ở nhiệt độ 120°C dưới bức xạ vi sóng. Làm bay hơi đimetoxyetan và pha loãng phần cặn bằng nước và rửa bằng EtOAc. Axit hóa lớp nước bằng dung dịch HCl 1N (độ pH 1) và chiết bằng điclometan, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 3-formyl-2,4-đimetylbenzoic (150 mg, 69%) dưới dạng bột màu trắng. LC/MS (Phương

pháp h) R_t = 1,50 phút; MS *m/z*: 177 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,06(rộng, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=9Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

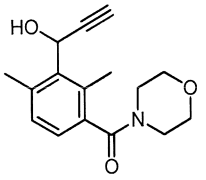
Bước C: 2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzalđehyt



Bổ sung 1,1'-carbonylđiimiđazol (1,183 g, 7,30 mmol) vào dung dịch của axit 3-formyl-2,4-đimetylbenzoic (1 g, 5,61 mmol) trong DMF (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung morpholin (0,971 ml, 11,22 mmol) và trietylamin (1,564 ml, 11,22 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và EtOAc. Các lớp được tách ra và chiết lớp nước thu được với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng 0,1-5% MeOH trong điclometan) để tạo ra 2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzalđehyt (780 mg, 56%).

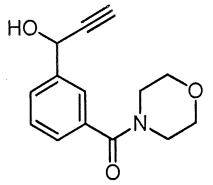
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,46 phút; MS *m/z*: 248 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,53 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=9Hz, 1H), 3,65(m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Bước D: (3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon:



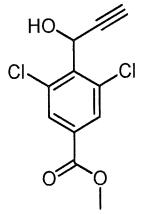
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #1, (3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (680 mg, 64%) được điều chế từ 2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzalđehyt (953 mg, 3,85 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,39 phút; MS *m/z*: 274 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,06 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,41 (d, *J*=2,3Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Chế phẩm #5. (3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon:



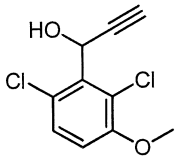
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #1, (3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (2 g, 73%) được điều chế từ 3-(morpholin-4-carbonyl)benzalđehyt (được mô tả trong WO2004/058762) (2,54 g, 11,59 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,09 phút; MS *m/z*: 246 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO d-, 300 MHz): δ 7,62 (m, 2H), 7,47-7,34 (m, 2H), 5,47 (d, *J*=2Hz, 1H), 3,90-3,30 (m rộng, 9H), 2,67 (d, *J*=2Hz, 1H).

Chế phẩm #6: metyl 3,5-điclo-4-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat:



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #1, metyl 3,5-điclo-4-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (1 g, 60%) được điều chế từ metyl 3,5-điclo-4-formylbenzoat (được mô tả trong WO2013/149997) (1,5 g, 6,44 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,14 phút; không ion hóa ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,91 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,09 (d, *J*=2Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (d, *J*=2Hz, 1H).

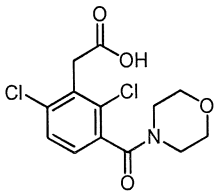
Chế phẩm #7. 1-(2,6-điclo-3-metoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol:



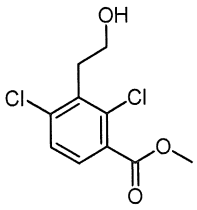
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #1, 1-(2,6-điclo-3-metoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (1,68 g, 93%) được điều chế từ 2,6-điclo-3-metoxybenzalđehyt (được mô tả trong WO2006/049952) (1,6 g, 7,80 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,95 phút; không ion hóa ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,42

(d, *J*=9Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=9Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,05 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,41 (d, *J*=2,4Hz, 1H).

Chế phẩm #8. axit 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)axetic

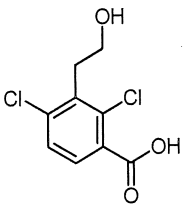


Bước A: metyl 2,4-điclo-3-(2-hyđroxyetyl)benzoat



Bổ sung natri borohyđrua (0,288 g, 7,61 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-(2-oxoetyl)benzoat (Chế phẩm #2, Bước B) (1,88 g, 7,61 mmol) trong MeOH (28 ml) và đã lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Bổ sung nước và làm bay hơi MeOH. Chiết lớp nước thu được bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-(2-hyđroxyetyl)benzoat (1,6 g, 84%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,93 phút; MS *m/z*: 249 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,61 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,92 (rộng, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,13 (t, *J*=7,8Hz, 2H)

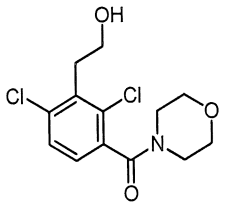
Bước B: axit 2,4-điclo-3-(2-hyđroxyetyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #3, Bước A, axit 2,4-điclo-3-(2-hyđroxyetyl)benzoic (1,41 g, 93%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(2-hyđroxyetyl)benzoat (1,60 g, 6,42 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,20 phút; MS *m/z*: 233 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,56 (rộng, 1H), 7,56 (d, *J*=8,4Hz,

1H), 7,51 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,92 (rộng, 1H), 3,55 (t, *J*=2,7Hz, 2H), 3,12 (t, *J*=7,8Hz, 2H)

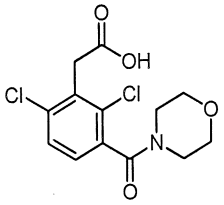
Bước C: (2,4-điclo-3-(2-hyđroxyetyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bổ sung 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua (1,484 g, 7,74 mmol) và 1-hyđroxybenzotriazol (1,046 g, 7,74 mmol) morpholin (1,031 ml, 11,91 mmol) và trietylamin (1,660 ml, 11,91 mmol) vào huyền phù của axit 2,4-điclo-3-(2-hyđroxyetyl)benzoic (1,4 g, 5,96 mmol) trong điclometan (75 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một đêm. Sau đó pha loãng nó bằng điclometan. Các lớp được tách ra và rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-40% trong xyclohexan) để tạo ra (2,4-điclo-3-(2-hyđroxyetyl)phenyl)(morpholino)metanon (1,2 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,41 phút; MS *m/z*: 304 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,53 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=9Hz, 1H), 4,91 (t, *J*=6Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 8H), 3,10 (m, 4H).

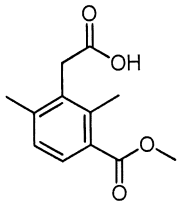
Bước D: axit 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)axetic



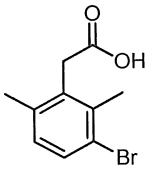
Bổ sung axit sulfuric (162 µl, 3,05 mmol) vào dung dịch của crom(vi) oxit (182 mg, 1,816 mmol) trong nước (325 µl) và đã lạnh xuống nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Bổ sung từ từ dung dịch này vào dung dịch của (2,4-điclo-3-(2-hyđroxyetyl)phenyl)(morpholino)metanon (325 mg, 1,068 mmol) trong axeton (3898 µl) để lạnh xuống 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng

axeton. Cô dịch lọc. Pha loãng phần cặn trong EtOAc và rửa bằng dung dịch HCl 1N. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô để tạo ra axit 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)axetic (283 mg, 83%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,42 phút; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,74 (rộng, 1H), 7,59 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=9Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,11 (m, 2H).

Chế phẩm #9. axit 2-(3-(metoxycarbonyl)-2,6-đimetylphenyl)axetic

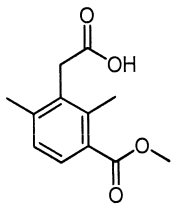


Bước A: axit 2-(3-bromo-2,6-đimetylphenyl)axetic



Bổ sung từng giọt trong 1 giờ dung dịch của đibrom (0,845 ml, 16,44 mmol) trong axit axetic (5 ml) vào dung dịch được gia nhiệt (40°C) của axit 2-(2,6-đimetylphenyl)axetic (2 g, 12,18 mmol) trong axit axetic (12 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 45°C trong 18 giờ sau đó cô đến khô. Nghiền nhỏ phần cặn trong xyclohexan và lọc chất rắn và rửa bằng xyclohexan để tạo ra axit 2-(3-bromo-2,6-đimetylphenyl)axetic (2,4 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,26 phút; MS *m/z*: 241 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,45 (rộng, 1H), 7,38 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

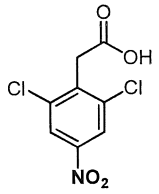
Bước B: axit 2-(3-(metoxycarbonyl)-2,6-đimetylphenyl)axetic



Bổ sung axit 2-(3-bromo-2,6-đimetylphenyl)axetic (1,5 g, 6,17 mmol), *trans*-bis(axetato)bis[o-(đi-o-tolylphosphino)benzyl]đipalađi(II) (0,289 g, 0,309 mmol), tri-tert-butylphosphoni tetrafloborat (0,358 g, 1,234 mmol) và molypđen hexacarbonyl

(1,629 g, 6,17 mmol) trong MeOH (30 ml) trong lọ vi sóng. Bổ sung từng giọt 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (2,82 g, 18,51 mmol) và khuấy mạnh hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó gia nhiệt lọ này dưới vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong 30 phút và ở nhiệt độ 140°C trong 15 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng nước và EtOAc. Các pha được tách ra và chiết pha nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được loại ra. Lớp nước bazơ được axit hóa đến độ pH 2-3 bằng dung dịch HCl 1N và được chiết kỹ với EtOAc. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2-(3-(metoxycarbonyl)-2,6-đimetylphenyl)axetic (1,17 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu xanh lá. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 223 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,66 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,11 (d, *J*=9Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

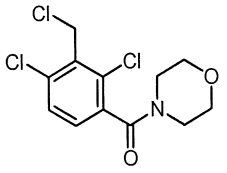
Chế phẩm #10. axit 2-(2,6-điclo-4-nitrophenyl)axetic



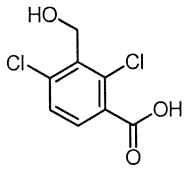
Bổ sung 3,4,5-triclonitrobenzen (1 g, 4,42 mmol) vào huyền phù của đietyl malonat (1,006 ml, 6,62 mmol) và xesi cacbonat (3,60 g, 11,04 mmol) trong DMF (5 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch HCl 2M và chiết hỗn hợp phản ứng với EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô. Tạo huyền phù phần cặn trong axit clohyđric (7,36 ml, 44,2 mmol) và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hút vào nước lạnh và chiết hỗn hợp phản ứng hai lần với EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô. Hòa tan phần cặn trong đioxan (15 ml). Bổ sung natri hyđroxit (11,99 ml, 11,99 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Bổ sung lượng dư của natri hyđroxit (11,99 ml, 11,99 mmol) và tiếp tục khuấy trong 24 giờ. Bổ sung lượng dư khác của natri hyđroxit (11,99 ml, 11,99 mmol)

và tiếp tục khuấy trong 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và rửa hai lần với EtOAc. Axit hóa lớp nước bằng dung dịch HCl 10M (độ pH= 2) và chiết bằng điclometan. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra axit 2-(2,6-điclo-4-nitrophenyl)axetic (465 mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,98 phút; MS *m/z*: 497 $[2M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,96 (rộng, 1H), 8,32 (s, 2H), 4,03 (s, 2H)

Chế phẩm #11. (2,4-điclo-3-(clometyl)phenyl)(morpholino)metanon

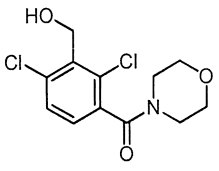


Bước A: axit 2,4-điclo-3-(hyđroxymetyl)benzoic



Bổ sung natri hyđroxit (84 ml, 84 mmol) vào dung dịch của metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #1, Bước B) (10 g, 33,6 mmol) trong đioxan (100 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứngđến khô. Hòa tan phần cặn trong nước và axit hóa ở độ pH 1. Lọc chất rắn màu trắng, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra axit 2,4-điclo-3-(hyđroxymetyl)benzoic (5,9 g, 80%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 0,70 phút; MS *m/z*: 219 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,58 (rộng, 1H), 7,67 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=9Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,74 (s, 2H).

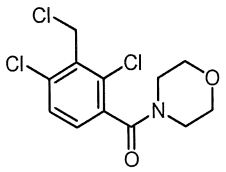
Bước B: (2,4-điclo-3-(hyđroxymetyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #8, (2,4-điclo-3-(hyđroxymetyl)phenyl)(morpholino)metanon (2,6 g, 41%) được điều chế từ axit 2,4-

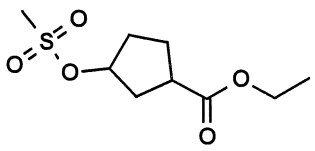
điclo-3-(hyđroxymetyl)benzoic (4,8 g, 21,72 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,19 phút; MS *m/z*: 290 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,53 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=9Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,12 (m, 2H).

Bước C: (2,4-điclo-3-(clometyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bổ sung metansulfonyl clorua (0,349 ml, 4,50 mmol) và trietylamin (0,627 ml, 4,50 mmol) vào dung dịch của (2,4-điclo-3-(hyđroxymetyl)phenyl)(morpholino)metanon (653 mg, 2,251 mmol) trong DCM (18 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 7-60% trong DCM) để tạo ra (2,4-điclo-3-(clometyl)phenyl)(morpholino)metanon (548 mg, 79%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,12 phút; MS *m/z*: 308 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,62 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=9Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,12 (m, 2H).

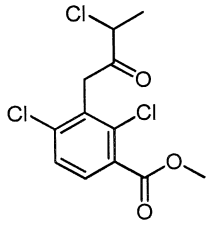
Chế phẩm #12. etyl 3-((metylsulfonyl)oxy)xyclopentancarboxylat



Bổ sung dung dịch của metansulfonyl clorua (0,588 ml, 7,59 mmol) trong DCM (3 ml) vào dung dịch của etyl 3-hyđroxyxyclopentancarboxylat (0,8 g, 5,06 mmol) và trietylamin (1,762 ml, 12,64 mmol) trong DCM (8 ml) và làm nguội ở nhiệt độ 0°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để tạo ra etyl 3-((metylsulfonyl)oxy)xyclopentancarboxylat (1,1 g, 92%) dưới dạng chất lỏng không màu: Không có LC/MS. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 5,08

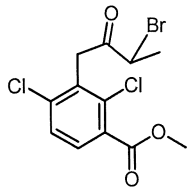
(m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,18 (m, 3H).

Chế phẩm #13. metyl 2,4-điclo-3-(3-clo-2-oxobutyl)benzoat

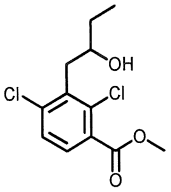


Gia nhiệt huyền phù của kẽm (0,241 g, 3,69 mmol) trong THF (1 ml) đến hồi lưu và bổ sung 1,2-đibromoetan (0,025 g, 0,134 mmol) và clotrimetylsilan (0,015 g, 0,134 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng 30 phút. Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch của metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (1 g, 3,36 mmol) (Chế phẩm #1, Bước B) trong THF (3 ml) trong 5 phút và khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của phức hợp đồng(I) xyanua đi(lithi clorua) (3,36 ml, 3,36 mmol) và N,N-đimetylformamit (246 mg, 3,36 mmol) và khuấy dung dịch này 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung dung dịch của 2-clopropionyl clorua (427 mg, 3,36 mmol) trong toluen (4 ml) và tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) (116 mg, 0,101 mmol). Khuấy phản ứng một giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng 10 ml hexan và 10 ml EtOAc và bổ sung silicagel rắn. Khuấy hỗn hợp 5 phút và lọc chất rắn và rửa bằng EtOAc. Cô lớp hữu cơ. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-(3-clo-2-oxobutyl)benzoat (560 mg, 54%) dưới dạng dầu không màu. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,75 phút; MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,71 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=9Hz, 1H), 5,05 (q, *J*=7Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=15Hz, 1H), 4,43 (d, *J*=15Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,63 (d, *J*=7Hz, 3H).

Chế phẩm #14. metyl 3-(3-bromo-2-oxobutyl)-2,4-điclobenzoat

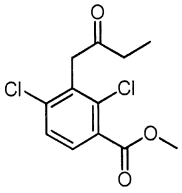


Bước A: metyl 2,4-điclo-3-(2-hyđroxybutyl)benzoat



Bổ sung etylmagie bromua (1 M trong THF, 0,486 ml, 0,486 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-(2-oxoetyl)benzoat (Chế phẩm #2, Bước B) (100 mg, 0,405 mmol) trong THF (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch của dung dịch HCl 1N trong nước và chiết lớp nước thu được với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-(2-hyđroxybutyl)benzoat (100 mg, 89%) dưới dạng dầu không màu. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 277 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,58 (m, 2H), 4,65 (d, *J*=6Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,89 (t, *J*=6Hz, 3H).

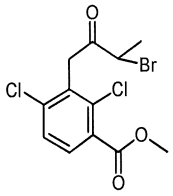
Bước B: metyl 2,4-điclo-3-(2-oxobutyl)benzoat



Bổ sung periođinan Dess-Martin (0,750 ml, 0,361 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-(2-hyđroxybutyl)benzoat (100 mg, 0,361 mmol) trong DCM (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước, sau đó làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-(2-oxobutyl)benzoat (63 mg, 63%) dưới dạng dầu không màu. LC/MS (Phương pháp h) R_t

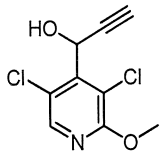
= 2,53 phút; MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,69 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=9Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,64 (q, *J*=7,2Hz, 2H), 0,99 (t, *J*=7,2, 3H).

Bước C: metyl 3-(3-bromo-2-oxobutyl)-2,4-điclobenzoat

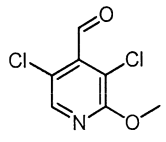


Gia nhiệt huyền phù của đồng (II) bromua (81 mg, 0,363 mmol) trong cloform (300 µl) và EtOAc (300 µl) đến hồi lưu. Bổ sung metyl 2,4-điclo-3-(2-oxobutyl)benzoat (100 mg, 0,363 mmol) trong dung dịch trong cloform (80 µl) và EtOAc (80 µl) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 72 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 3-(3-bromo-2-oxobutyl)-2,4-điclobenzoat (105 mg, 47%) dưới dạng dầu không màu. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,82 phút; MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=9Hz, 1H), 5,10 (q, *J*=6,6Hz, 1H), 4,63 (d, *J*=18Hz, 1H), 4,46 (d, *J*=18Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,72 (d, *J*=6,65Hz, 3H).

Chế phẩm #15. 1-(3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)prop-2-yn-1-ol



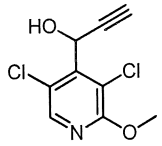
Bước A: 3,5-điclo-2-metoxyisonicotinalđehyt



Bổ sung từ từ dung dịch của 3,5-điclo-2-metoxypyriđin (16 g, 90 mmol) trong THF (100 ml) vào dung dịch của LDA (53,9 ml, 108 mmol) (2M trong THF) ở nhiệt độ -78 °C. Bổ sung DMF (14 ml, 180 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy dung dịch thu

được ở nhiệt độ -78 °C trong khoảng 1 giờ. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước. Chiết lớp nước với EtOAc (3 x 20 ml). Làm khô phần hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3,5-điclo-2-metoxyisonicotinalđehyt (17,54 g, 90 %). LC/MS (Bảng 1, Phương pháp d) R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 205, 207 $[M+H]^+$.

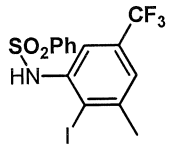
Bước B: 1-(3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)prop-2-yn-1-ol



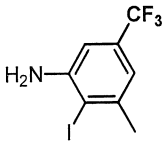
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #1, 1-(3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)prop-2-yn-1-ol (8,74 g, 76 %) được điều chế từ 3,5-điclo-2-metoxyisonicotinalđehyt (10 g, 48,5 mmol). LC/MS (Bảng 1, Phương pháp b) R_t = 1,90 phút; MS(M+1)= 231, 233

^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,24 (s,1H), 6,42 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,56 (s, 1H).

Chế phẩm #16. *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit



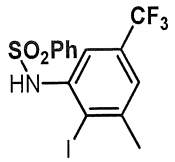
Bước A: 2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)anilin



Bổ sung benzyltrimetylamoni đicloiođat (39,7 g, 114 mmol) và canxi cacbonat (14,29 g, 143 mmol) vào dung dịch của 3-amino-5-metylbenzotriflorua (10 g, 57,1 mmol) trong DCM (200 ml) và MeOH (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, và rửa chất rắn bằng DCM. Rửa dịch lọc bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước, và rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước sau đó làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng

EtOAc 5-100% trong xyclohexan) để tạo ra 2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)anilin (9,1 g, 53%) dưới dạng chất lỏng màu da cam. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,83 phút; MS *m/z*: 302 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 6,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

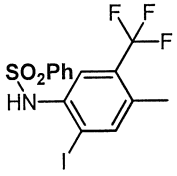
Bước B: *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit



Bổ sung benzensulfonyl clorua (7,75 ml, 60,5 mmol) vào dung dịch của 2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)anilin (9,1 g, 30,2 mmol) trong pyriđin (50 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó phân chia giữa nước và EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong 1,4-đioxan (66,7 ml) và bổ sung kali hyđroxit 3N (40,3 ml, 121 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Hồi lưu phản ứng trong hai giờ, sau đó pha loãng bằng nước và axit hóa bằng HCl đặc. Chiết lớp nước bằng DCM và làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (13,1 g, 98%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,96 phút; MS *m/z*: 440 $[M-H]^-$.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,9 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,59 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

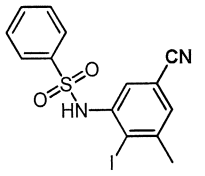
Chế phẩm #17. *N*-(2-iođo-4-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit



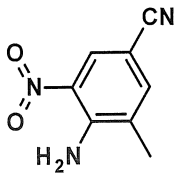
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, *N*-(2-iođo-4-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (3 g, 100%) được điều chế từ 2-iođo-4-metyl-5-(triflometyl)anilin (được mô tả trong WO2006/002342) (2 g, 6,64 mmol). LC/MS

(Phương pháp h) R_t = 2,95 phút; MS *m/z*: 440 $[M-H]^-$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Chế phẩm #18. *N*-(5-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit

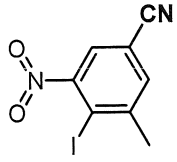


Bước A: 4-amino-3-metyl-5-nitrobenzonitril



Bổ sung đồng(I) iođua (1,030 g, 5,41 mmol) và kẽm xyanua (38,1 g, 325 mmol) vào huyền phù của 4-bromo-2-metyl-6-nitroanilin (25 g, 108 mmol) trong DMF (300 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó bổ sung paladi tetrakis (12,50 g, 10,82 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Bổ sung thêm paladi tetrakis (12,50 g, 10,82 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 6 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc liên tục bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước muối sau đó làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tái kết tinh phần cặn trong 600 ml EtOH và thu được 4-amino-3-metyl-5-nitrobenzonitril (12 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,77 phút; MS *m/z*: 176 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,65 (rộng, 2H), 7,68 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

Bước B: 4-iođo-3-metyl-5-nitrobenzonitril

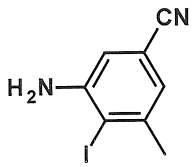


Bổ sung từng giọt axit sulfuric (240 ml, 67,7 mmol) vào dung dịch của 4-amino-3-metyl-5-nitrobenzonitril (12 g, 67,7 mmol) trong DMSO (176 ml) và đã lạnh xuống nhiệt độ

0°C. Duy trì nhiệt độ dưới 10°C mà không làm kết đông DMSO. Sau đó bổ sung từng giọt natri nitrit (7,01 g, 102 mmol) trong nước (25 ml) vào hỗn hợp phản ứng để giữ nhiệt độ ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ giữa 0-5°C. Bổ sung từng giọt dung dịch của kali iođua (33,7 g, 203 mmol) và iođin (12,89 g, 50,8 mmol) trong nước (100 ml) để giữ nhiệt độ giữa 0-5°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch $Na_2S_2O_3$ trong nước 20% vào hỗn hợp và lọc chất rắn và rửa bằng nước. Tái kết tinh chất rắn trong EtOH tinh khiết (150 ml) và tinh chế tất cả dịch mẹ bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-100% trong xyclohexan). Thu được 4-iođo-3-metyl-5-nitrobenzonitril (23,5 g, 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

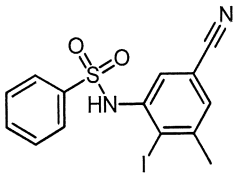
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,77 phút; không ion hóa. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,69 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

Bước C: 3-amino-4-iođo-5-metylbenzonitril



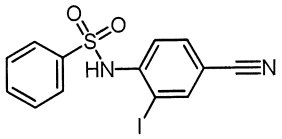
Bổ sung sắt (6,03 g, 108 mmol), amoni clorua (1,733 g, 32,4 mmol) và nước (30 ml) vào dung dịch của 4-iođo-3-metyl-5-nitrobenzonitril (3,11 g, 10,80 mmol) trong EtOH (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng EtOH và EtOAc. Cô dịch lọc, hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NH_4Cl trong nước 2M và nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 10% trong xyclohexan) để tạo ra 3-amino-4-iođo-5-metylbenzonitril (2,55 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,29 phút; MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 6,87 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,41 (rộng, 2H), 2,24 (s, 3H).

Bước D: *N*-(5-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, thu được *N*-(5-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (9,43 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu da cam từ 3-amino-4-iođo-5-metylbenzonitril (6,7 g, 26 mmol). LC/MS (Phương pháp k) R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 397 $[M-H]^-$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,72 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

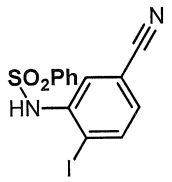
Chế phẩm #19. *N*-(4-xyano-2-iođophenyl)benzensulfonamit



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, thu được *N*-(4-xyano-2-iođophenyl)benzensulfonamit (3,7 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu da cam từ 4-amino-3-iođobenzonitril (2 g, 8,20 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,41 phút; MS m/z: 383 $[M-H]^-$

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,96 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,17 (m, 1H).

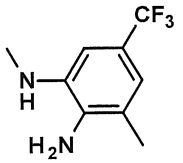
Chế phẩm #20: *N*-(5-xyano-2-iođophenyl)benzensulfonamit



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, thu được *N*-(5-xyano-2-iođophenyl)benzensulfonamit (1,6 g, 51%) dưới dạng chất rắn màu da cam từ 3-amino-4-iođobenzonitril (2 g, 8,20 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,38 phút; MS m/z: 383 $[M-H]^-$

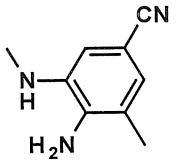
^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,14 (rộng, 1H), 8,05 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 3Hz, 1H).

Chế phẩm #21: *N*-1,3-đimetyl-5-(triflometyl)benzen-1,2-điamin



Đưa 2-bromo-6-metyl-4-(triflometyl)anilin (được mô tả trong WO2009/009411) (14,5 g, 57,1 mmol) trong THF (14,5 ml) vào trong bình phản ứng Parr dưới nitơ. Bổ sung metylamin (40% trong nước) (72,5 ml, 2094 mmol) và đồng(I) oxit (0,817 g, 5,71 mmol). Đóng bình phản ứng dưới nitơ và làm ấm ở nhiệt độ 110°C, trong 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp và chiết nó với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-40% trong xyclohexan) để tạo ra *N*-1,3-đimetyl-5-(triflometyl)benzen-1,2-điamin (2,26 g, 19%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,07 phút; MS *m/z*: 205 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 6,68 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,99 (d, *J* = 5Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,73 (d, *J* = 5Hz, 3H).

Chế phẩm #22: 4-amino-3-metyl-5-(metylamino)benzonitril



Bước A: 5-bromo-N,3-đimetyl-2-nitroanilin

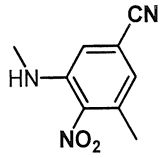


Bổ sung metylamin (2M trong THF) (32,0 ml, 64,1 mmol) vào dung dịch của 5-bromo-1-flo-3-metyl-2-nitrobenzen (5 g, 21,37 mmol) trong EtOH, (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 1,5 giờ và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. 0 (2M trong THF) (32,0 ml, 64,1 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn với EtOAc và

rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và làm bay hơi để tạo ra 5-bromo-*N*,3-đimetyl-2-nitroanilin (5,13 g, 98%) dưới dạng chất rắn màu da cam.

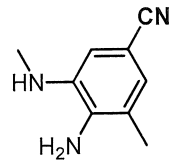
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,77 phút; MS *m/z*: 245 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 2,77 (d, *J* = 3Hz, 3H), 2,28 (s, 3H)

Bước B: 3-metyl-5-(metylamino)-4-nitrobenzonitril



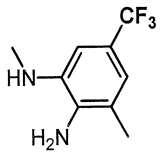
Bổ sung kali feroxyanua (3006 mg, 8,16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (179 mg, 0,245 mmol), natri cacbonat (865 mg, 8,16 mmol) và 5-bromo-N,3-đimetyl-2-nitroanilin (2000 mg, 8,16 mmol) trong NMP (15 ml) trong bình phản ứng vi sóng. Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới vi sóng 2 giờ ở nhiệt độ 130°C. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-25% trong xyclohexan) để tạo ra 3-metyl-5-(metylamino)-4-nitrobenzonitril (1,21 g, 64%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,28 phút; MS *m/z*: 192 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ.7,13 (s, 1H), 7,01(s, 1H), 6,60 (q, *J* = 4,8Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 4,8Hz, 3H), 2,25 (s, 3H)

Bước C: 4-amino-3-metyl-5-(metylamino)benzonitril

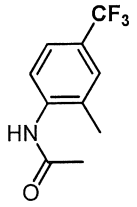


Bổ sung Pd/C (0,400 g, 1,878 mmol) vào huyền phù của 3-metyl-5-(metylamino)-4-nitrobenzonitril (1,795 g, 9,39 mmol) trong EtOAc (84 ml) và MeOH (84 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới H_2 (1 bar) trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra 4-amino-3-metyl-5-(metylamino)benzonitril (1,51 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,40 phút; MS *m/z*: 162 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ.6,79 (s, 1H), 6,50(s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,02(m, 1H), 2,72 (d, *J* = 5,1Hz, 3H), 2,06 (s, 3H).

Chế phẩm #23: *N*-1,3,5-trimetylbenzen-1,2-điamin



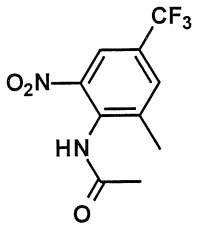
Bước A: *N*-(2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)axetamit



Bổ sung axetic anhyđrua (8,08 ml, 86 mmol) vào 2-metyl-4-(triflometyl)anilin (5 g, 28,5 mmol) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0 °C trong 20 phút. Nghiền chất rắn tạo thành bằng máy nghiền, cho vào trong huyền phù trong nước và trung hòa bằng amoniac. Lọc chất kết tủa và làm khô trong chân không để tạo ra *N*-(2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)axetamit (5,91 g, 95%) dưới dạng chất rắn màu be.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,99 phút; MS *m/z*: 218 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 9,45 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H)

Bước B: *N*-(2-metyl-6-nitro-4-(triflometyl)phenyl)axetamit

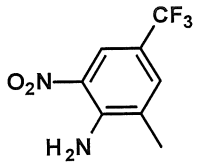


Bổ sung từng giọt axit nitric (20 ml, 448 mmol) vào dung dịch của *N*-(2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)axetamit (5,9 g, 27,2 mmol) trong axit sulfuric (20 ml, 375 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong nước và chiết với EtOAc. Các lớp được tách ra và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước

muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô để tạo ra *N*-(2-metyl-6-nitro-4-(triflometyl)phenyl)axetamit (6,6 g, 93%).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,00 phút; MS *m/z*: 263 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 10,14 (rộng, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

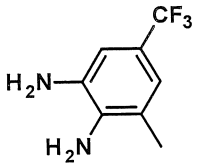
Bước C: 2-metyl-6-nitro-4-(triflometyl)anilin



Bổ sung kali hyđroxit (0,189 g, 3,38 mmol) vào dung dịch của *N*-(2-metyl-6-nitro-4-(triflometyl)phenyl)axetamit (2,95 g, 11,25 mmol) trong MeOH (2,5 ml) và nước (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ. Rót nước đá vào hỗn hợp phản ứng và chất kết tủa được tạo thành, lọc và rửa bằng nước lạnh. Làm khô chất rắn trong chân không để tạo ra 2-metyl-6-nitro-4-(triflometyl)anilin (1,65 g, 67%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 219 $[M-H]^-$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8,16 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

Bước D: 3-metyl-5-(triflometyl)benzen-1,2-điamin

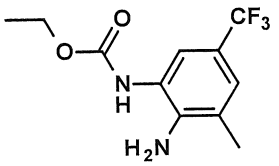


Bổ sung sắt (1,687 g, 30,2 mmol) và canxi clorua (1,341 g, 12,08 mmol) vào dung dịch của 2-metyl-6-nitro-4-(triflometyl)anilin (1,33 g, 6,04 mmol) trong EtOH (22 ml) và nước (11 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM) để tạo ra 3-metyl-5-(triflometyl)benzen-1,2-điamin (862 mg, 75%).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 191 $[M+H]^+$.

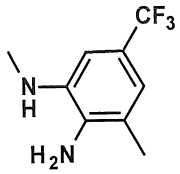
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6,68 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,81 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).

Bước E: etyl (2-amino-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)carbamat



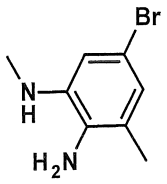
Bổ sung natri hyđrua (109 mg, 4,52 mmol) vào dung dịch của 3-metyl-5-(triflometyl)benzen-1,2-điamin (860 mg, 4,52 mmol) trong DMF (9 ml) và đã lạnh xuống nhiệt độ 0 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0 °C trong 1 giờ. Bổ sung etyl cloformat (0,432 ml, 4,52 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thủy phân hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-40% trong DCM) để tạo ra etyl (2-amino-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)carbamat (512 mg, 43%) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,28 phút; MS *m/z*: 263 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,2Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,2Hz, 3H).

Bước F: *N*-1,3,5-trimetylbenzen-1,2-điamin



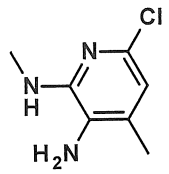
Bổ sung huyền phù của $LiAlH_4$ (9,72 ml, 9,72 mmol) trong THF (5 ml) vào dung dịch của etyl (2-amino-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)carbamat (510 mg, 1,945 mmol) trong THF (12 ml) được làm nguội ở nhiệt độ 0°C và hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng bằng muối Glauber trong 7 giờ và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-40% trong DCM) để tạo ra *N*1,3,5-trimetylbenzen-1,2-điamin (197 mg, 67%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,05 phút; MS *m/z*: 151 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6,16 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,67 (d, *J* = 5,1Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Chế phẩm #24: 5-bromo-*N*-1,3-đimetylbenzen-1,2-điamin

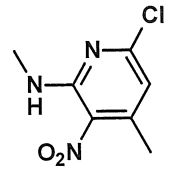


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #23, Bước D, 5-bromo-*N*-1,3-đimetylbenzen-1,2-điamin (712 mg, 100%) được điều chế từ 5-bromo-*N*,3-đimetyl-2-nitroanilin (Chế phẩm #22, Bước A) (815 mg, 3,33 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,93 phút; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6,49 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,34 (rộng, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,8Hz, 3H), 2,03 (s, 3H).

Chế phẩm #25: 6-clo-*N*-2,4-đimetylpyriđin-2,3-điamin

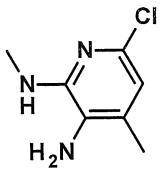


Bước A: 6-clo-N,4-đimetyl-3-nitropyriđin-2-amin



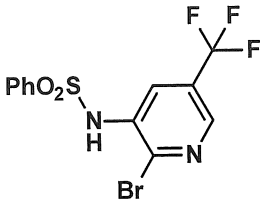
Bổ sung trietylamin (4,44 ml, 31,9 mmol) và metylamin (2M trong THF) (6,38 ml, 12,75 mmol) vào dung dịch của 2,6-điclo-4-metyl-3-nitropyriđin (2,2 g, 10,63 mmol) trong ACN (60 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và pha loãng bằng nước và EtOAc. Các lớp được tách ra và chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-30% trong xyclohexan) để tạo ra 6-clo-*N*,4-đimetyl-3-nitropyriđin-2-amin (2,05 g, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,45 phút; MS *m/z*: 202 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,93 (rộng, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Bước B: 6-clo-*N*2,4-đimetylpyriđin-2,3-điamin

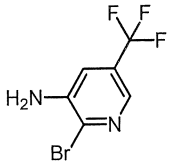


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Chế phẩm #23, Bước D, 6-clo-*N*2,4-đimetylpyriđin-2,3-điamin (90 mg, 51%) được điều chế từ 6-clo-*N*,4-đimetyl-3-nitropyriđin-2-amin (200 mg, 0,992 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,40 phút; MS *m/z*: 172 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 6,30 (s, 1H), 5,93 (rộng, 1H), 4,48 (rộng, 2H), 2,78 (d, *J* = 3Hz, 3H), 2,00 (s, 3H).

Chế phẩm #26: *N*-(2-bromo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)benzensulfonamit

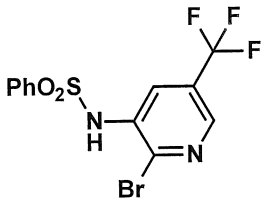


Bước A: 2-bromo-5-(triflometyl)pyriđin-3-amin



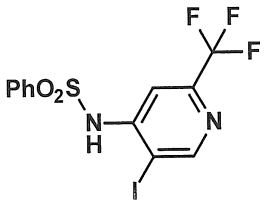
Bổ sung sắt (4,02 g, 72,0 mmol) và axit axetic (3,7 ml) vào dung dịch của 2-bromo-3-nitro-5-(triflometyl)pyriđin (được mô tả trong WO2013/038381) (2,6 g, 9,59 mmol) là EtOH (40 ml) và nước (16 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 3 giờ, sau đó lọc nó và làm bay hơi dung môi. Pha loãng phần cặn với EtOAc, và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, chiết, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra 2-bromo-5-(triflometyl)pyriđin-3-amin (2,35 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,91 phút; MS *m/z*: 241 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,98(s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,06 (s, 2H).

Bước B: *N*-(2-bromo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)benzensulfonamit



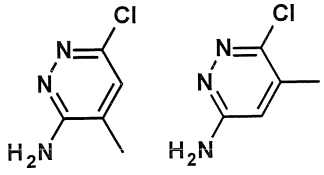
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, *N*-(2-bromo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)benzensulfonamit (954 m g, 50%) được điều chế từ 2-bromo-5-(triflometyl)pyriđin-3-amin (1,2 g, 4,98 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,52 phút; MS *m/z*: 381 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 10,67 (rộng, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,59 (m, 2H).

Chế phẩm #27: *N*-(5-iođo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzensulfonamit



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, *N*-(5-iođo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzensulfonamit (13,32 g, 52%) được điều chế từ 5-iođo-2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (được mô tả trong WO2010/091310) (17,3 g, 60,1 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,57 phút; MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8,99 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,48 (s, 1H).

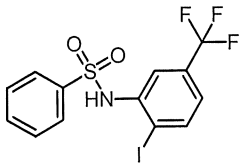
Chế phẩm #28: 6-clo-4-metylpyriđazin-3-amin và 6-clo-5-metylpyriđazin-3-amin



Gia nhiệt huyền phù của 3,6-điclo-4-metylpyriđazin (3,38 g, 20,74 mmol) trong amoni hyđroxit (55 ml, 1412 mmol) trong bình phản ứng ở nhiệt độ 130 °C trong khoảng 16 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa xuất hiện mà

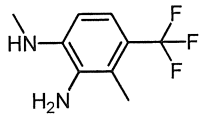
được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra hỗn hợp không tách được của 6-clo-4-metylpyriđazin-3-amin và 6-clo-5-metylpyriđazin-3-amin (tỉ lệ 57/43) (2,25 g, 76%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 7,30 (s, 1H), 6,45 (rộng, 2H), 2,08 (s, 3H) và 6,74 (s, 1H), 6,47 (rộng, 2H), 2,19 (s, 3H).

Chế phẩm #29: *N*-(2-iođo-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit

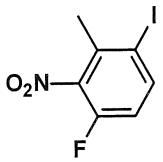


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, *N*-[2-iođo-5-(triflometyl)phenyl]benzensulfonamit (136 g, 100%) được điều chế từ 2-iođo-5-(triflometyl)anilin (85 g, 296 mmol) (được mô tả trong US20070129334).

Chế phẩm #30: *N*1,3-đimetyl-4-(triflometyl)benzen-1,2-điamin



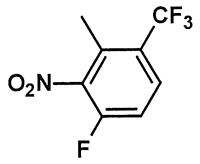
Bước A: 1-flo-4-iođo-3-metyl-2-nitrobenzen



Bổ sung từng phần *N*-iođosucxinimit (1,740 g, 7,74 mmol) vào dung dịch của 3-flo-2-nitrotoluen (1g, 6,45 mmol) trong axit triflometansulfonic (2,83 ml, 32,2 mmol) và đã lạnh xuống nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót hỗn hợp vào nước và chiết hai lần bằng đietylete. Rửa lớp hữu cơ liên tục bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ trong nước 10%, sau đó bằng nước muối và cô để tạo ra 1-flo-4-iođo-3-metyl-2-nitrobenzen dưới dạng chất rắn màu be (1,86 g, 74%).

LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,28 phút; không ion hóa ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,16 (dd, *J*=6 Hz, 9Hz, 1H), 7,31 (t, *J*=9 Hz, 1H), 2,39 ppm (s, 3H).

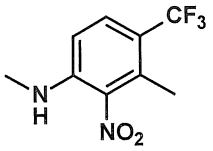
Bước B: 1-flo-3-metyl-2-nitro-4-(triflometyl)benzen



Bổ sung metyl 2,2-điflo-2-(flosulfonyl)axetat (3,25 ml, 25,5 mmol) vào huyền phù của 1-flo-4-iođo-3-metyl-2-nitrobenzen (2,39 g, 8,50 mmol), đồng(I) iođua (2,430 g, 12,76 mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (4,41 ml, 25,5 mmol) trong DMF (8 ml) và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 20 giờ trong ống kín. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết hai lần với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ liên tục bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước 10% và nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra 1-flo-3-metyl-2-nitro-4-(triflometyl)benzen (2,37 g, 62%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,25 phút; không ion hóa

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,09 (dd, *J*=6 Hz, 9Hz, 1H), 7,71 (t, *J*=9 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H).

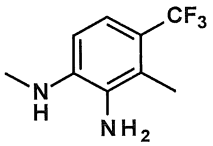
Bước C: *N*,3-đimetyl-2-nitro-4-(triflometyl)anilin



Bổ sung metylamin (15,46 ml, 30,9 mmol) (2M trong THF) vào dung dịch của 1-flo-3-metyl-2-nitro-4-(triflometyl)benzen (2,3 g, 10,31 mmol) trong MeOH (15 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và pha loãng phần cặn với EtOAc và rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5% trong xyclohexan) để tạo ra *N*,3-đimetyl-2-nitro-4-(triflometyl)anilin (1 g, 43 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,29 phút; MS *m/z*: 235 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,63 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,59 (rộng, 1H), 2,77 (d, *J*=4,5 Hz, 3H), 2,24 (m, 3H).

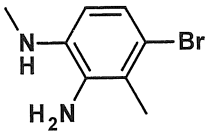
Bước D: *N*1,3-đimetyl-4-(triflometyl)benzen-1,2-điamin



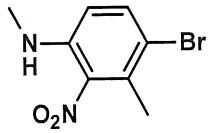
Bổ sung sắt (2,385 g, 42,7 mmol), amoni clorua (0,685 g, 12,81 mmol) và nước (16 ml) vào huyền phù của *N*,3-đimetyl-2-nitro-4-(triflometyl)anilin (1 g, 4,27 mmol) trong EtOH (48 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn trong DCM và rửa liên tục bằng dung dịch NH_4Cl 2M trong nước và nước muối; sau đó làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và cô để tạo ra *N*1,3-đimetyl-4-(triflometyl)benzen-1,2-điamin dưới dạng chất rắn màu vàng (884 mg, 77 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,96 phút; MS *m/z*: 205 $[M+H]^+$.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,87 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,33 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,28 (rộng d, *J*=5,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,75 (d, *J*=5,0 Hz, 3H), 2,12 ppm (m, 3H)

Chế phẩm #31: 4-bromo-*N*1,3-đimetylbenzen-1,2-điamin

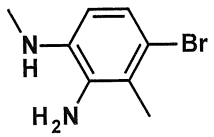


Bước A: 4-bromo-*N*,3-đimetyl-2-nitroanilin



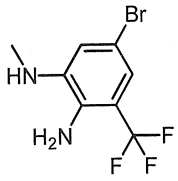
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #30 Bước C, 4-bromo-*N*,3-đimetyl-2-nitroanilin (428 mg, 82%) được điều chế từ 1-bromo-4-flo-2-metyl-3-nitrobenzen (0,5 g, 2,14 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,73 phút; MS *m/z*: 245 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,55 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 6,23 (m, 1H), 2,71 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H).

Bước B: 4-bromo-*N*1,3-đimetylbenzen-1,2-điamin

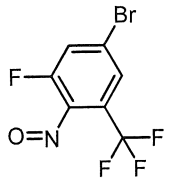


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #30 Bước D, 4-bromo-*N*1,3-đimetylbenzen-1,2-điamin (360 mg, 82%) được điều chế từ 4-bromo-*N*,3-đimetyl-2-nitroanilin (425 mg, 1,73 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,73 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,21 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,60 (rộng, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Chế phẩm #32: 5-bromo-*N*1-metyl-3-(triflometyl)benzen-1,2-điamin



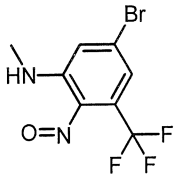
Bước A: 5-bromo-1-clo-2-nitroso-3-(triflometyl)benzen



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic vào dung dịch của 4-bromo-2-clo-6-(triflometyl)anilin (1,396 ml, 9,00 mmol) trong 1,2-đicloetan (60 ml) (4,66 g, 27,0 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Bổ sung DCM và rửa lớp hữu cơ liên tục bằng dung dịch bão hòa trong nước của amoni thiosulfat và dung dịch bão hòa của natri bicacbonat, sau đó làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc từ 5% đến 20% trong xyclohexan) để tạo ra 5-bromo-1-clo-2-nitroso-3-(triflometyl)benzen dưới dạng chất rắn màu be (1,89 g, 69%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,98 phút; không ion hóa

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,48 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H).

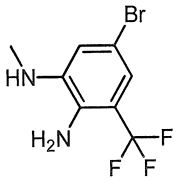
Bước B: 5-bromo-*N*-metyl-2-nitroso-3-(triflometyl)anilin



Bổ sung metylamin (10,30 ml, 20,59 mmol) (2M trong THF) vào dung dịch của 5-bromo-1-clo-2-nitroso-3-(triflometyl)benzen (2,7 g, 9,36 mmol) trong THF (25 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5-bromo-*N*-metyl-2-nitroso-3-(triflometyl)anilin dưới dạng chất lỏng màu nâu (2,65 g, 89%).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,60 phút; MS *m/z*: 283 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,56 (rộng, 1H), 7,69 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 2,92 (d, *J*=5,3 Hz, 3H).

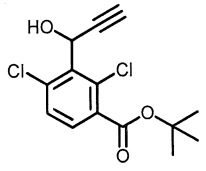
Bước C: 5-bromo-*N*1-metyl-3-(triflometyl)benzen-1,2-điamin



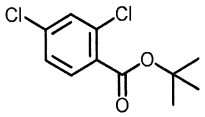
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #23 Bước D, 5-bromo-*N*1-metyl-3-(triflometyl)benzen-1,2-điamin (1,33 g, 51%) được điều chế từ 5-bromo-*N*-metyl-2-nitroso-3-(triflometyl)anilin (2,65 g, 9,36 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,67 phút; MS *m/z*: 269 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,77 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,73 (d, *J*=4,8 Hz, 3H).

Chế phẩm #33: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat

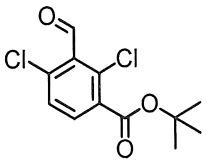


Bước A: *tert*-butyl 2,4-điclobenzoat



Bổ sung đi-*tert*-butyl đicacbonat (15,98 ml, 68,8 mmol) và *N,N*-đimetylpyriđin-4-amin (0,841 g, 6,88 mmol) vào dung dịch của axit 2,4-điclobenzoic (13,15 g, 68,8 mmol) trong THF (68,5 ml) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ sau đó làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-10% trong xyclohexan) để tạo ra *tert*-butyl 2,4-điclobenzoat (13,1 g, 72%) dưới dạng dầu không màu. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,60 phút; MS *m/z*: 247 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,75 (m, 2H), 7,53 (dd, *J*=8,3, 2,1 Hz, 1H), 1,55 ppm (s, 9H).

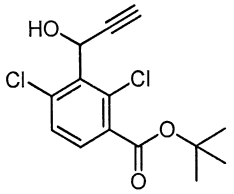
Bước B: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat



Bổ sung từng giọt lithi điisopropylamit (31,8 ml, 63,6 mmol) được pha loãng trong THF (25 ml) và đã lạnh xuống 0°C trong 10 phút vào dung dịch của *tert*-butyl 2,4-điclobenzoat (13,1 g, 53,0 mmol) trong THF (130 ml) và đã lạnh xuống -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 90 phút ở nhiệt độ -75°C sau đó bổ sung DMF (12,31 ml, 159 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -65°C đến -75°C. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng axit axetic (6 ml) và để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa đietyl ete và dung dịch HCl 1N. Chiết lớp nước bằng đietyl ete, làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-10% trong xyclohexan) để tạo ra *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (10,6 g, 71%) dưới dạng dầu màu vàng.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,88 phút; MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,34 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

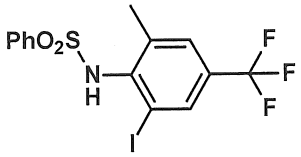
Bước C: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat



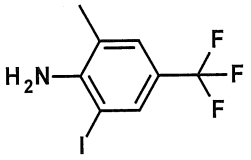
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #1 Bước D, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (4 g, 100%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (3,39 g, 12,3 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,14 phút; MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,56 (s, 2H), 6,26 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 6,10 (dd, d, *J*=5,0 Hz và 2,3 Hz, 1H), 3,51 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

Chế phẩm #34: *N*-(2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit

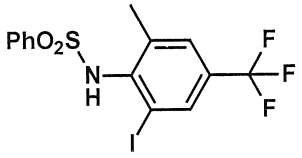


Bước A: 2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)anilin



Bổ sung iođin (5,07 g, 19,98 mmol) và bạc sulfat (6,23 g, 19,98 mmol) vào dung dịch của 2-metyl-4-(triflometyl)anilin (3,5 g, 19,98 mmol) trong EtOH (80 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ trong nước 10%. Chiết lớp nước thu được với EtOAc và làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)anilin dưới dạng nhựa màu da cam (6,3 g, 90%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,32 phút; MS *m/z*: 302 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,20 (s, 3H)

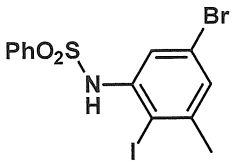
Bước B: *N*-(2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit



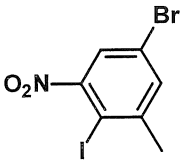
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, *N*-(2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (2,73 g, 32%) được điều chế từ 2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)anilin (5,8 g, 19,3 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,35 phút; MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,03 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 6H), 2,04 (s, 3H).

Chế phẩm #35: *N*-(5-bromo-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit

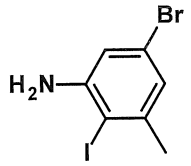


Bước A: 5-bromo-2-iođo-1-metyl-3-nitrobenzen



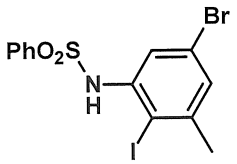
Bổ sung isoamyl nitrit (190 mg, 1,623 mmol) và iođin (549 mg, 2,164 mmol) vào dung dịch của 4-bromo-2-metyl-6-nitroanilin (250 mg, 1,082 mmol) trong cloform (1,6 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 3,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ trong nước 50%. Chiết lớp nước thu được với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5-bromo-2-iođo-1-metyl-3-nitrobenzen (350 mg, 30%) dưới dạng nhựa màu nâu. Nó được sử dụng thô như vậy trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,90 phút; không ion hóa

Bước B: 5-bromo-2-iođo-3-metylanilin



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #23 Bước D, 5-bromo-2-iođo-3-metylanilin (1,6 g, 56%) được điều chế từ 5-bromo-2-iođo-1-metyl-3-nitrobenzen (7,25 g, 8,69 mmol). Nó được sử dụng thô như vậy trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,74 phút; MS *m/z*: 312 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,76 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

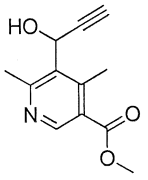
Bước C: *N*-(5-bromo-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, *N*-(5-bromo-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (2,21 g, 95%) được điều chế từ 5-bromo-2-iođo-3-metylanilin (1,6 g, 5,13 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,94 phút; MS *m/z*: 450 $[M-H]^-$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,95 (s, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

Chế phẩm #36: Điều chế metyl 5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-4,6-đimetylnicotinat

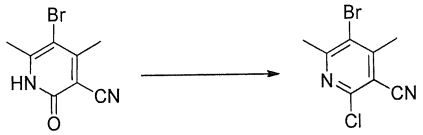


Bước A: 5-bromo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril



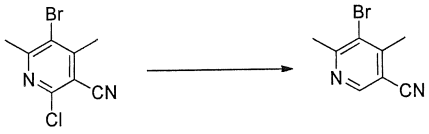
Bổ sung brom (41,5 g, 260 mmol) vào dung dịch của 4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril (35 g, 236 mmol) trong axit axetic (200ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng đến khô dưới áp suất giảm. Nhựa thu được kết tủa từ EtOH trong nước để thu được *5-bromo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril* (70 g, 95%). LCMS (Bảng 1, Phương pháp c) điểm nóng chảy= 1,63 phút; MS m/z = 226, 228 (M+H).

Bước B: 5-bromo-2-clo-4,6-đimetylnicotinonitril



Bổ sung pentaclophosphoran (12,84 g, 61,7 mmol) vào dung dịch của 5-bromo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril (14g, 61,7 mmol) trong $POCl_3$ (10 ml). Gia nhiệt phản ứng đến hồi lưu trong khoảng 8 giờ. Cô $POCl_3$ dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được phân chia giữa DCM (100 ml) và NaOH trong nước 5% (100 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn thu được trong $POCl_3$ (20 ml) và xử lý bằng pentaclophosphoran (13 g, 62,4 mmol). Gia nhiệt phản ứng đến hồi lưu trong khoảng 12 giờ. Cô $POCl_3$ dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được phân chia giữa DCM (100 ml) và NaOH trong nước 5% (100 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để tạo ra *5-bromo-2-clo-4,6-đimetylnicotinonitril* (12 g, 79 %). LCMS (Bảng 1, Phương pháp d) điểm nóng chảy= 2,12 phút; MS m/z = 246, 248 (M+H).

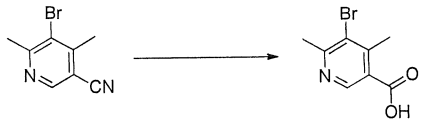
Bước C: 5-bromo-4,6-đimetylnicotinonitril



Bổ sung HI (44,7 ml, 489 mmol) vào hỗn hợp của 5-bromo-2-clo-4,6-đimetylnicotinonitril (10 g, 40,7 mmol) và photpho đỏ (12,62 g, 407 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ khoảng 120 °C trong khoảng 4 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ môi trường xung quanh sau đó rót vào $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (500 ml) và Na_2SO_3 (10 g). Lọc chất rắn ra và cô dịch lọc còn lại trong chân không. Chiết chất rắn còn lại bằng MeOH, sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra *5-bromo-4,6-đimetylnicotinonitril* (7

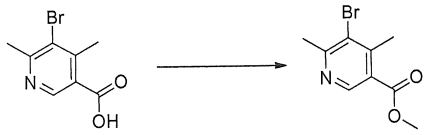
g, 44,0 %). LCMS (Bảng 1, Phương pháp f) điểm nóng chảy= 1,63 phút; MS m/z = 211, 213 (M+H).

Bước D: axit 5-bromo-4,6-đimetylnicotinic



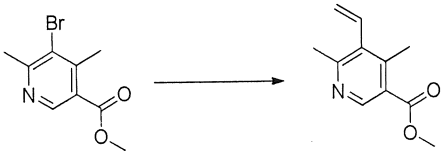
Bổ sung KOH (26,6 g, 47,4 mmol) vào hỗn hợp của 5-bromo-4,6-đimetylnicotinonitril (10 g, 47,4 mmol) trong nước (20 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ khoảng 110 °C trong khoảng 16 giờ. Sau đó để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ môi trường xung quanh và trung hòa bằng cách bổ sung HCl đặc. Lọc chất rắn thu được để tạo ra *axit 5-bromo-4,6-đimetylnicotinic* (9 g, 79 %). LCMS (Bảng 1, Phương pháp e) điểm nóng chảy= 1,61 phút; MS m/z = 232, 233 (M+H).

Bước E: metyl 5-bromo-4,6-đimetylnicotinat



Bổ sung thionyl clorua (5,17 g, 43,5 mmol) vào dung dịch của axit 5-bromo-4,6-đimetylnicotinic (10g, 43,5 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ khoảng 80 °C. Sau khoảng 12 giờ, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Pha loãng phần cặn thu được bằng DCM, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra *metyl 5-bromo-4,6-đimetylnicotinat* (9,6 g, 81 %). LCMS (Bảng 1, Phương pháp e) điểm nóng chảy= 1,99 phút; MS m/z = 245, 246 (M+H).

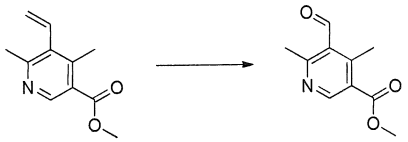
Bước F: metyl 4,6-đimetyl-5-vinylnicotinat



Metyl 5-bromo-4,6-đimetylnicotinat (15g, 61,5 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (14,2 g, 92 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (7,1 g, 6,1 mmol), và KF (5,4 g, 92 mmol) được kết hợp trong DMF (20 ml). Gia nhiệt hỗn hợp lên nhiệt độ khoảng 100 °C

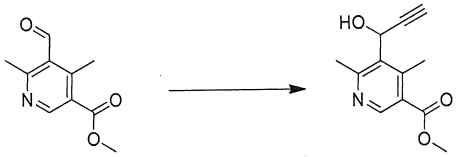
trong khoảng 16 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc 10:1) để tạo ra *metyl 4,6-đimetyl-5-vinylnicotinat* (9 g, 56%). LC/MS (Bảng 1, Phương pháp e) điểm nóng chảy= 1,23 phút; MS m/z = 192 (M+H).

Bước G: metyl 5-formyl-4,6-đimetylnicotinat



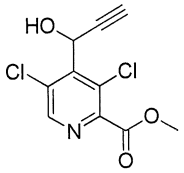
Bổ sung OsO_4 (12 ml, 0,94 mmol, 0,08 M trong *t*-BuOH) và natri periođat (40 g, 188 mmol) vào dung dịch của metyl 4,6-đimetyl-5-vinylnicotinat (12 g, 62,8 mmol) và 2,6-đimetylpyriđin (8 ml, 69 mmol) trong hỗn hợp 3:1 của 1,4-đioxan:nước (50,0 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 36 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, và rửa dịch lọc bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ: EtOAc từ 5:1 đến 2:1) để tạo ra *metyl 5-formyl-4,6-đimetylnicotinat* (8 g, 59%). LCMS (Bảng 1, Phương pháp d) điểm nóng chảy= 1,55 phút; MS m/z = 194 (M+H).

Bước H: metyl 5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-4,6-đimetylnicotinat

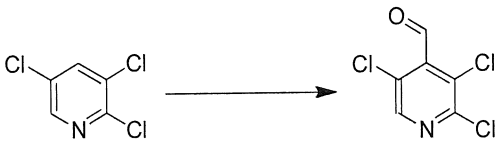


Bổ sung etynyl magie bromua (82 ml, 41 mmol) vào dung dịch của metyl 5-formyl-4,6-đimetylnicotinat (8 g, 37,3 mmol) trong THF khan (100 ml) ở nhiệt độ khoảng 0 °C. Khuấy phản ứng thu được ở nhiệt độ khoảng 0 °C trong khoảng 1 giờ. Pha loãng phản ứng bằng metylen clorua, rửa bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (3 x 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel (hexan:EtOAc 2:1) để tạo ra *metyl 5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-4,6-đimetylnicotinat* (6 g, 73 %). LCMS (Bảng 1, Phương pháp c) điểm nóng chảy= 1,73 phút; MS m/z = 220 (M+H).

Chế phẩm #37: etyl 3,5-điclo-4-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)picolinat

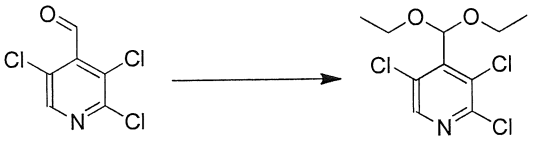


Bước A: 2,3,5-tricloisonicotinalđehyt



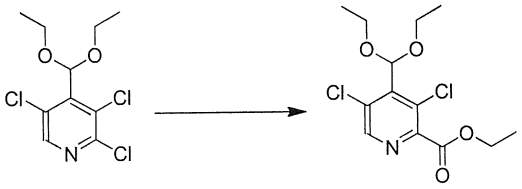
Bổ sung dung dịch của 2,3,5-triclopyriđin (30 g, 164 mmol) trong THF (200 ml) vào dung dịch của LDA (99 ml, 197 mmol) trong THF (100 ml) ở nhiệt độ khoảng -78 °C. Khuấy phản ứng thu được ở nhiệt độ khoảng -78 °C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung cẩn thận metyl format (20 ml, 329 mmol) vào phản ứng, sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng -78 °C trong khoảng 1 giờ, sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Rót phản ứng vào NH_4Cl bão hòa trong nước. Chiết lớp nước với EtOAc (3 x 20 ml). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc qua phễu thủy tinh nung kết, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra *2,3,5-tricloisonicotinalđehyt* (26,2 g, 53 %, độ tinh khiết 70%). LCMS (Bảng 1, Phương pháp c) điểm nóng chảy= 1,83 phút; MS m/z = 209, 211 (M+H).

Bước B: 2,3,5-triclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin



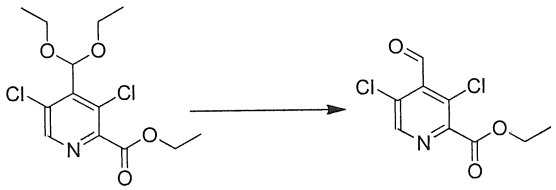
Gia nhiệt hỗn hợp của 2,3,5-tricloisonicotinalđehyt (26,2 g, 87 mmol), axit *p*-toluensulfonic monohyđrat (18,23 g, 96 mmol), $MgSO_4$ (11,54 g, 96 mmol) và trietyl orthoformat (21,77 ml, 131 mmol) trong DCE (300 ml) lên nhiệt độ khoảng 50 °C trong khoảng 5 giờ. Pha loãng dung dịch bằng nước, chiết bằng DCM (3 x 50 ml). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được *2,3,5-triclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin* (20,67 g, 75 %). LCMS (Bảng 1, Phương pháp d) điểm nóng chảy= 2,12 phút; MS m/z = 284, 286 (M+H).

Bước C: etyl 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)picolinat



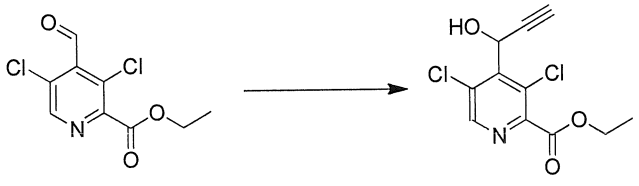
Xử lý dung dịch của 2,3,5-triclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin (20 g, 70,3 mmol). $PdCl_2(PPh_3)_2$ (4,93 g, 7,03 mmol), và TEA (29 ml, 211 mmol) trong EtOH (200 ml) bằng CO ở áp suất bằng 30 bar và gia nhiệt lên nhiệt độ khoảng 100 °C trong ống kín trong khoảng 24 giờ. Lọc phản ứng qua miếng xelit, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô thông qua sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc 5%/heptan để tạo ra *etyl 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)picolinat* (14 g, 61,8 %). LCMS (Bảng 1, Phương pháp d) điểm nóng chảy= 2,02 phút; MS m/z = 322, 324 (M+H).

Bước D: etyl 3,5-điclo-4-formylpicolinat



Nạp hỗn hợp của etyl 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)picolinat (14 g, 43,5 mmol) và HCl (100 ml, 3291 mmol) vào bình thót cổ đáy tròn. Khuấy phản ứng trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng phản ứng với EtOAc, rửa bằng NaOH trong nước 1N (3 x 50 ml). Làm khô phần hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc qua phễu thủy tinh nung kết, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra *etyl 3,5-điclo-4-formylpicolinat* (10 g, 93%). LCMS (Bảng 1, Phương pháp d) điểm nóng chảy= 1,92 phút; MS m/z = 247, 249 (M+H).

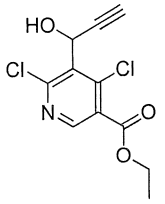
Bước E: etyl 3,5-điclo-4-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)picolinat



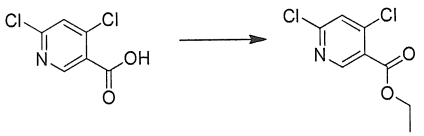
Bổ sung etynyl magie bromua (72 ml, 36,2 mmol) vào dung dịch của etyl 3,5-điclo-4-formylpicolinat (9,6 g, 32,9 mmol) trong THF khan (100 ml) ở nhiệt độ khoảng 0 °C. Khuấy phản ứng thu được ở nhiệt độ khoảng 0 °C trong khoảng 1 giờ. Pha loãng phản

ứng bằng metylen clorua, rửa bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (3 x 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc 10%/heptan) để *tạo ra etyl 3,5-điclo-4-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)picolinat* (7,9 g, 88 %). LC/MS (Bảng 1, Phương pháp d) điểm nóng chảy= 1,65phút; MS m/z = 274, 276 (M+H).

Chế phẩm #38: Điều chế etyl 4,6-điclo-5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)nicotinat

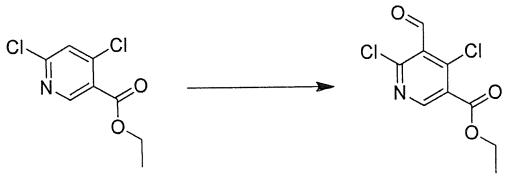


Bước A: etyl 4,6-điclonicotinat



Để hỗn hợp của axit 4,6-điclonicotinic (20 g, 104 mmol) trong DCM (200 ml) nguội xuống 0 °C trước khi bổ sung DMF (0,807 ml, 10,42 mmol) và oxalyl clorua (10,94 ml, 125 mmol). Khuấy phản ứng thu được ở nhiệt độ khoảng 0 °C-25 °C. Sau khoảng 2 giờ, bổ sung từ từ EtOH (48,7 ml, 833 mmol) và khuấy ở nhiệt độ khoảng 25 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ete (50 ml) và rửa dung dịch thu được bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (3 x 50 ml). Dịch chiết được kết hợp và làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra *etyl 4,6-điclonicotinat* (18 g, 79%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp d) Rt=1,91 phút; MS m/z = 220 (M+H).

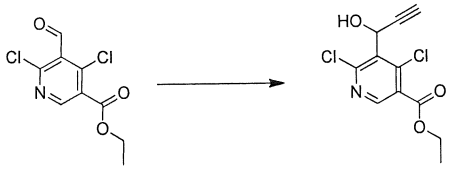
Bước B: etyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat



Bổ sung dung dịch của etyl 4,6-điclonicotinat (10 g, 45,4 mmol) trong THF (200 ml) vào bình thót cổ có chứa LDA (27,3 ml, 54,5 mmol) trong THF (100 ml) sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì ở khoảng -78 °C. Sau khoảng 30 phút, bổ sung từng giọt metyl format (5,57 ml, 91 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó

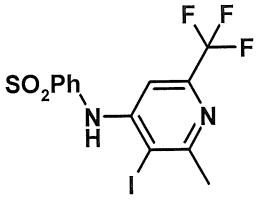
rót hỗn hợp phản ứng vào Na_2SO_4 bão hòa trong nước, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (hexan:EtOAc 20:1) để tạo ra *etyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat* (5,19 g, 46 %). LCMS (Bảng 1, Phương pháp c) điểm nóng chảy= 1,95 phút; MS m/z = 248 (M+H).

Bước C: etyl 4,6-điclo-5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)nicotinat

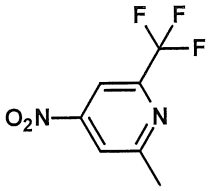


Bổ sung etynylmagie bromua (114 ml, 57,2 mmol) vào dung dịch của etyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat (12,9 g, 52,0 mmol) trong THF khan (120 ml) ở nhiệt độ khoảng 0 °C. Khuấy phản ứng thu được ở nhiệt độ khoảng 0 °C trong khoảng 1 giờ. Pha loãng phản ứng bằng metylen clorua, rửa bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (3 x 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc 10:1) để tạo ra *etyl 4,6-điclo-5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)nicotinat* (11,1 g, 78 %). LCMS (Bảng 1, Phương pháp d) R_t= 1,70 phút; MS m/z = 274 (M+H).

Chế phẩm #39: *N*-(3-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzensulfonamit



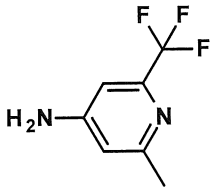
Bước A: 2-metyl-4-nitro-6-(triflometyl)pyriđin



Bổ sung metyl 2,2-điflo-2-(flosulfonyl)axetat (3,24 ml, 25,4 mmol) vào dung dịch của 2-bromo-6-metyl-4-nitropyriđin (WO2013/059587) (1,84 g, 8,48 mmol) và đồng(I) iođua (1,938 g, 10,17 mmol) trong NMP (15,73 ml) và chiếu xạ phản ứng dưới vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc.

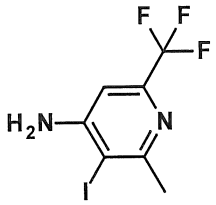
Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-metyl-4-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (1,48 g, 80%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,16 phút; không ion hóa ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,41 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H)

Bước B: 2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-amin



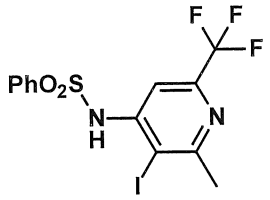
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #18 Bước C, metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-amin (409 mg, 42%) được điều chế từ 2-metyl-4-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (1,05 g, 5,09 mmol). LC/MS (Phương pháp k) R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 177 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,73 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 6,49 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

Bước C: 3-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-amin



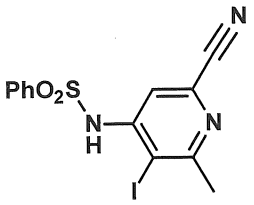
Bổ sung bạc sulfat (717 mg, 2,299 mmol) và iođin (584 mg, 2,299 mmol) vào dung dịch của 2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-amin (405 mg, 2,299 mmol) trong EtOH (8 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước và chiết hai lần với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-40% trong xyclohexan) để tạo ra 3-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-amin (608 mg, 88%) dưới dạng chất rắn vô định hình. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,78 phút; MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,86 (s, 1H), 6,63 (rộng, 2H), 2,59 (s, 3H).

Bước D: *N*-(3-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzensulfonamit

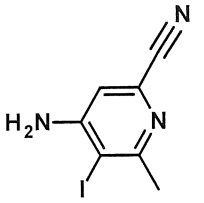


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, *N*-(3-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzensulfonamit (414 mg, 33%) được điều chế từ 3-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-amin (740 mg, 2,45 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,24 phút; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,90 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

Chế phẩm #40: *N*-(6-xyano-3-iođo-2-metylpyriđin-4-yl)benzensulfonamit



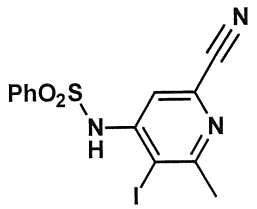
Bước A: 4-amino-5-iođo-6-metylpicolinonitril



Bổ sung vào dung dịch của 4-amino-6-metylpicolinonitril (1,756 g, 13,19 mmol) (được mô tả trong WO2005/030213) trong ACN (44,0 ml) *N*-iođosucxinimit (3,26 g, 14,51 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 24 giờ. Thủy phân hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-60% trong xyclohexan) để tạo ra 4-amino-5-iođo-6-metylpicolinonitril (1,18g, 34%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,55 phút; MS *m/z*: 260 $[M+H]^+$.

^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 6,88 (s, 1H), 6,66 (rộng, 2H), 2,55 (s, 3H)

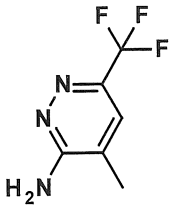
Bước B: *N*-(6-xyano-3-iođo-2-metylpyriđin-4-yl)benzensulfonamit



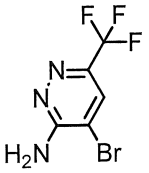
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, *N*-(6-xyano-3-iođo-2-metylpyriđin-4-yl)benzensulfonamit (400 mg, 23%) được điều chế từ 4-amino-5-iođo-6-metylpicolinonitril (1,15 g, 4,44 mmol). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,28 phút; MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$.

Chế phẩm #41: 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđazin-3-amin



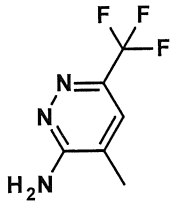
Bước A: 4-bromo-6-(triflometyl)pyriđazin-3-amin



Bổ sung từng giọt brom (0,231 ml, 4,48 mmol) vào dung dịch của 6-(triflometyl)pyriđazin-3-amin (730 mg, 4,48 mmol) và natri bicacbonat (752 mg, 8,95 mmol) trong MeOH (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một đêm, sau đó thủy phân bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước. Làm bay hơi MeOH và pha loãng dung dịch thu được với EtOAc và hai pha được tách ra. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 7-60% trong xyclohexan) để tạo ra 4-bromo-6-(triflometyl)pyriđazin-3-amin (513 mg,

47%) dưới dạng chất rắn màu be. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,33 phút; MS *m/z*: 242 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,55 (rộng, 2H).

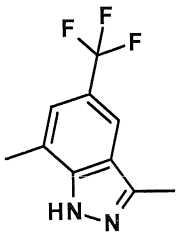
Bước B: 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđazin-3-amin



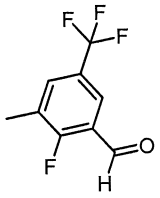
Bổ sung trimetylboroxin (0,398 ml, 2,85 mmol) vào dung dịch của 4-bromo-6-(triflometyl)pyriđazin-3-amin (460 mg, 1,901 mmol), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (17,41 mg, 0,019 mmol), 2-(đixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (36,2 mg, 0,076 mmol) và kali phosphat tribazơ (807 mg, 3,80 mmol) trong 1,4-đioxan (3,7 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong một đêm, sau đó pha loãng bằng H_2O. Chiết lớp nước thu được với EtOAc và làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Thực hiện quy trình giống như vậy ba lần với phần cặn thu được để làm tăng sự biến đổi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 7-60% trong xyclohexan) để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđazin-3-amin (318 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu be. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 0,88 phút; MS *m/z*: 178 $[M+H]^+$.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,54 (s, 1H), 6,94 (br. s., 2H), 2,09 (s, 3H)

Chế phẩm #42: 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol

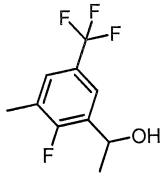


Bước A: 2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)benzalđehyt



Bổ sung butyllithi (5,42 ml, 8,67 mmol) vào dung dịch của 4-flo-3-metylbenzotriflorua (1,5 g, 8,42 mmol) trong THF (11 ml) và đã làm lạnh ở nhiệt độ -78°C. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ -78°C, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch của DMF (0,724 ml, 9,35 mmol) trong THF (3 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó làm ấm lên 0°C. Bổ sung dung dịch 10% của axit xitric vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra 2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)benzalđehyt (2 g, 100%) dưới dạng chất lỏng không màu. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,52 phút; không ion hóa ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,23 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 2,39 ppm (m, 3H)

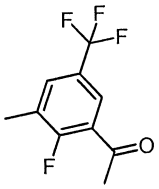
Bước B: 1-(2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)etanol



Bổ sung metylmagie bromua (3,88 ml, 11,64 mmol) vào dung dịch của 2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)benzalđehyt (2 g, 9,70 mmol) trong THF (42 ml) và đã làm lạnh ở nhiệt độ -50°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra 1-(2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)etanol (1,21 g, 41%) dưới dạng chất lỏng không màu: LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 281 $[M-H]^-$+CH_3COOH

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 5,53 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,30 (d, *J*=2,3 Hz, 3H), 1,34 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

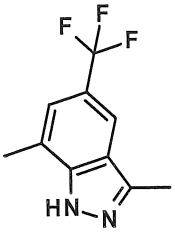
Bước C: 1-(2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)etanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #14 Bước B, 1-(2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)etanon (854 mg, 75%) được điều chế từ 1-(2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)etanol (1,1 g, 4,95 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,63 phút; không ion hóa

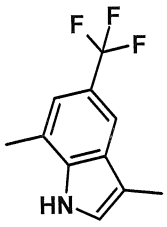
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 2,63 (d, *J*=4,3 Hz, 3H), 2,37 (d, *J*=2,5 Hz, 3H).

Bước D: 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol

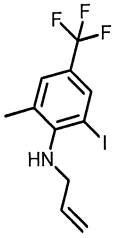


Bổ sung hyđrazin hyđrat (53,0 µl, 1,090 mmol) vào dung dịch của 1-(2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)etanon (200 mg, 0,908 mmol) trong etan-1,2-diol (700 µl, 12,55 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung thêm hyđrazin hyđrat (53,0 µl, 1,090 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp lên 50°C trong 1 giờ. Sự gia nhiệt được tăng lên 170°C và tiếp tục trong 2 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng: inđazol cuối cùng kết tủa. Pha loãng nó bằng nước, lọc; và súc rửa bằng nước và làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không để tạo ra 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol (130 mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,99 phút; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,14 (rộng, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Chế phẩm #43: 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol

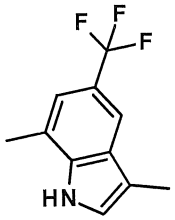


Bước A: *N*-alyl-2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)anilin



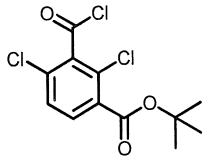
Bổ sung kali cacbonat (7,64 g, 55,3 mmol), tetrabutylamoni bromua (1,189 g, 3,69 mmol), kali hyđroxit (2,276 g, 40,6 mmol) và alyl bromua (5,80 g, 47,9 mmol) vào dung dịch của 2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)anilin (Chế phẩm #34, Bước A) (11.1g, 36,9 mmol) trong toluen (56 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong 18 giờ. Sau đó bổ sung thêm kali cacbonat (0,8 đương lượng), tetrabutylamoni bromua (0,05 đương lượng), kali hyđroxit (0,5 đương lượng) và alyl bromua (0,6 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong 18 giờ. Sau đó bổ sung thêm kali cacbonat (0,8 đương lượng), tetrabutylamoni bromua (0,05 đương lượng), kali hyđroxit (0,5 đương lượng) và alyl bromua (0,6 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong 18 giờ. Sau đó bổ sung thêm kali cacbonat (0,8 đương lượng), tetrabutylamoni bromua (0,05 đương lượng), kali hyđroxit (0,5 đương lượng) và alyl bromua (0,6 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong 18 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống 5°C. Pha loãng nó bằng nước và axit hóa bằng dung dịch HCl 5N đến khi độ pH = 3-4. Chiết lớp nước với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn hai lần bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-30% trong xyclohexan) sau đó (rửa giải bằng EtOAc 5-10% trong xyclohexan) để tạo ra *N*-alyl-2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)anilin (7,25g, 57%) dưới dạng dầu màu da cam. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,69 phút; MS *m/z*: 342 $[M+H]^+$ ^1H NMR (CLOROFORM-d, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,96 (dd, *J*=17,2, 10,2 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J*=17,2, 1,4 Hz, 1,4H, 1H), 5,16 (dd, *J*=10,2, 1,4 Hz, 1H), 3,84 (rộng, 1H), 3,73 (d, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H),

Bước B: 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol

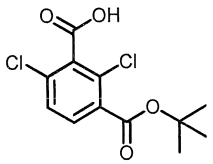


Bổ sung paladi(II) axetat (0,013 g, 0,059 mmol) và tri-o-tolylphosphin (0,036 g, 0,117 mmol) vào dung dịch của *N*-alyl-2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)anilin (1 g, 2,93 mmol) trong ACN (5 ml). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 45°C và bổ sung trietylamin (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 75°C trong 15 giờ. Bổ sung thêm paladi(II) axetat (0,05 đương lượng) và tri-o-tolylphosphin (0,1 đương lượng) và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOAc vào phần cặn và lọc chất kết tủa thu được và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn này bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-15% trong xyclohexan) để tạo ra 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (460 mg, 68%) dưới dạng dầu màu da cam. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,32 phút; MS *m/z*: 214 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,18 (rộng, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)

Chế phẩm #44: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(clocarbonyl)benzoat



Bước A: axit 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-điclobenzoic

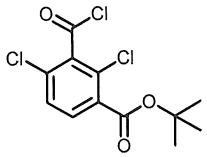


Bổ sung lithi điisopropylamit (36,4 ml, 72,8 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #33, Bước A) (15 g, 60,7 mmol) trong THF (100 ml) và đã lạnh xuống -70°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 90 phút ở nhiệt độ -70°C sau đó bổ

sung cacbon đioxit đã nghiền (30 g, 682 mmol) đã làm khô trên magie sulfat. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -65°C đến -70°C sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và làm bay hơi THF. Rửa lớp nước bazơ bằng đietyl ete sau đó axit hóa đến độ pH=1 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra axit 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-điclobenzoic (13 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu be. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,53 phút; không ion hóa

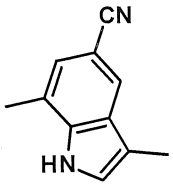
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

Bước B: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(clocarbonyl)benzoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,205 ml, 2,344 mmol) đã được pha loãng trong DCM (2 ml) với 2 giọt DMF vào dung dịch của axit 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-điclobenzoic (455 mg, 1,563 mmol) trong DCM (23 ml) và đã làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút ở nhiệt độ 0°C. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(clocarbonyl)benzoat mà được sử dụng trực tiếp dưới dạng thô trong bước tiếp theo.

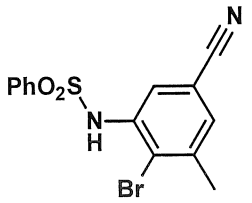
Chế phẩm #45: 3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril



Hòa tan 4-amino-3-clo-5-metylbenzonitril (250 mg, 1,501 mmol), kali cacbonat (622 mg, 4,50 mmol), 3-bromoprop-1-en (0,130 ml, 1,501 mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (71,5 mg, 0,150 mmol) trong DME (7,5 ml) và bổ sung paladi(II) axetat (16,84 mg, 0,075 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng 95 phút

ở nhiệt độ 150°C dưới bức xạ vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 15-20% trong xyclohexan) để tạo ra 3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril (107 mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,91 phút; MS *m/z*: 171 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,34 (rộng, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)

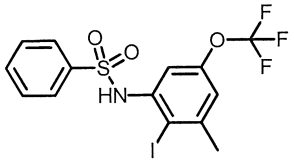
Chế phẩm #46: *N*-(2-bromo-5-xyano-3-metylphenyl)benzensulfonamit



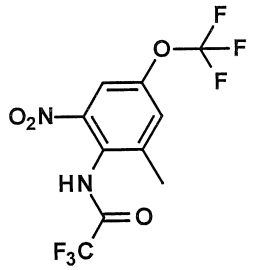
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, thu được *N*-(2-bromo-5-xyano-3-metylphenyl)benzensulfonamit (2,03 g, 67%) dưới dạng chất rắn màu da cam từ 3-amino-4-bromo-5-metylbenzonitril (được mô tả trong Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6519-6534) (1,5 g, 7,11 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,48 phút; MS *m/z*: 349 $[M-H]^-$

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,81 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

Chế phẩm #47: N-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl)benzensulfonamit

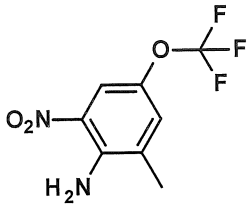


Bước A: 2,2,2-triflo-N-(2-metyl-6-nitro-4-(triflometoxy)phenyl)axetamit



Bổ sung 2,2,2-trifloaxetic anhyđrua (1,921 ml, 13,60 mmol) vào dung dịch của 2-metyl-4-(triflometoxy)anilin (1 g, 5,23 mmol) trong DCM (4 ml) và đã lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp trong một giờ ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung từ từ kali nitrat (0,661 g, 6,54 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Rửa các pha hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra 2,2,2-triflo-N-(2-metyl-6-nitro-4-(triflometoxy)phenyl)axetamit (1,7 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,17 phút; MS *m/z*: 331 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,59 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).

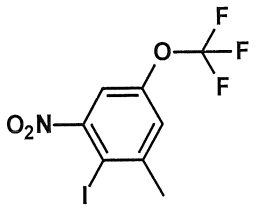
Bước B: 2-metyl-6-nitro-4-(triflometoxy)anilin



Bổ sung kali cacbonat (6,66 g, 48,2 mmol) vào dung dịch của 2,2,2-triflo-N-(2-metyl-6-nitro-4-(triflometoxy)phenyl)axetamit (4 g, 12,04 mmol) trong MeOH (80 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong 36 giờ. Làm bay hơi dung môi, pha loãng phần cặn bằng etylaxetat và nước và trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Sau hai lần chiết bằng etylaxetat, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi để tạo ra 2-metyl-6-nitro-4-(triflometoxy)anilin (3,24 g, 100%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,16 phút; MS *m/z*: 235 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): d = 7,83 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,33 (br, 2H), 2,25 (s, 3H)

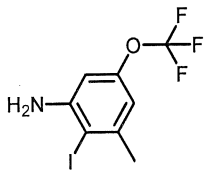
Bước C: 2-iođo-1-metyl-3-nitro-5-(triflometoxy)benzen



Bổ sung từng giọt axit clohyđric đặc (10,61 ml, 349 mmol) vào dung dịch của 2-metyl-6-nitro-4-(triflometoxy)anilin (2,5 g, 10,59 mmol) trong nước (10,6 ml). Để dung dịch không hòa tan lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch của natri nitrit (1,169 g, 16,94 mmol) trong nước (15 ml) để giữ nhiệt độ dưới 10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng 1 giờ giữa 0°C và 10°C. Bổ sung từng giọt dung dịch của kali iođua (5,27 g, 31,8 mmol) trong nước (15 ml) để giữ nhiệt độ dưới 10°C và khuấy hỗn hợp phản ứng một giờ ở nhiệt độ 5-10°C. Bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa và chiết phản ứng ba lần với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra 2-iođo-1-metyl-3-nitro-5-(triflometoxy)benzen (2,81 g, 76%) dưới dạng dầu màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,43 phút; không ion hóa

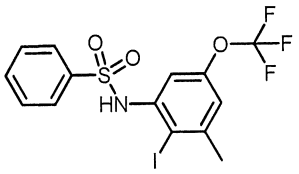
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): d = 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).

Bước D: 2-iođo-3-metyl-5-(triflometoxy)anilin



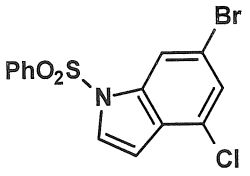
Bổ sung sắt (0,805 g, 14,41 mmol), nước (10,42 ml) và axit clohyđric (0,154 ml, 5,07 mmol) vào dung dịch của 2-iođo-1-metyl-3-nitro-5-(triflometoxy)benzen (2 g, 5,76 mmol) trong EtOH (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong một đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa chất rắn bằng EtOH. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra 2-iođo-3-metyl-5-(triflometoxy)anilin (1,36 g, 75%) dưới dạng chất lỏng màu nâu. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,38 phút; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,56 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)

Bước E: N-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl)benzensulfonamit



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16 Bước B, N-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl)benzensulfonamit (1,98 g, 100%) được điều chế từ 2-iođo-3-metyl-5-(triflometoxy)anilin (1,36 g, 4,29 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,47 phút; MS *m/z*: 456 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,02 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,62-6,70 (m, 1H), 2,41 (s, 3H).

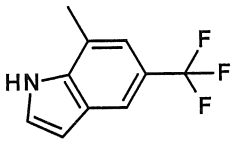
Chế phẩm #48: 6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol



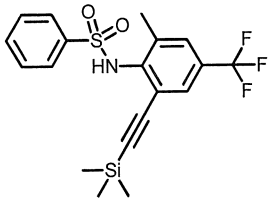
Bổ sung natri hyđrua (0,208 g, 5,21 mmol) vào dung dịch của 6-bromo-4-clo-1H-inđol (1 g, 4,34 mmol) trong N,N-đimetylformamit (10 ml) và đã lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Bổ sung benzensulfonyl clorua (0,668 ml, 5,21 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-40% trong xyclohexan) để tạo ra 6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol (1,57 g, 98%) dưới dạng chất rắn màu be. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,71 phút; không ion hóa

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (m, 4H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 6,90 (dd, *J*=3,8, 0,8 Hz, 1H)

Chế phẩm #49: 7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol



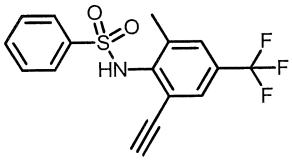
Bước A: N-(2-metyl-4-(triflometyl)-6-((trimetylsilyl)etynyl)phenyl)benzensulfonamit



Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi điclorua (31,8 mg, 0,045 mmol), đồng(I) iođua (17,27 mg, 0,091 mmol), trimetylsilylaxetylen (351 µl, 2,54 mmol) và trietylamin (4,5 ml) vào dung dịch của N-(2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #34) (400 mg, 0,907 mmol) trong THF (4,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C dưới vi sóng trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, súc rửa bằng EtOAc và làm bay hơi dịch lọc để tạo ra N-(2-metyl-4-(triflometyl)-6-((trimetylsilyl)etynyl)phenyl)benzensulfonamit (495 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,76 phút; MS *m/z*: 412 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,65 (br, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 5H), 2,07 (s, 3H), 0,15 (m, 9H).

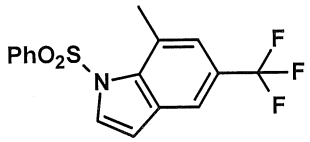
Bước B: N-(2-etynyl-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit



Bổ sung tetrabutylamoni florua (4,08 ml, 4,08 mmol) vào dung dịch của N-(2-metyl-4-(triflometyl)-6-((trimetylsilyl)etynyl)phenyl)benzensulfonamit (373 mg, 0,906 mmol) trong THF (3,2 ml) và đã làm lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng axit xitric và pha loãng bằng nước. Sau đó chiết nó bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-(2-etynyl-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (413 mg, 100%). Hợp chất được sử dụng dưới

dạng thô trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,28 phút; MS *m/z*: 338 $[M-H]^-$

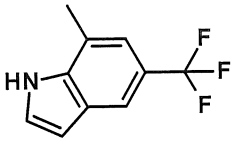
Bước C: 7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1H-inđol



Bổ sung đồng (II) axetat (165 mg, 0,908 mmol) vào dung dịch của N-(2-etynyl-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (308mg, 0,908 mmol) trong đicloetan (4,5 ml) và gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 150°C dưới vi sóng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-15% trong xyclohexan) để tạo ra 7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1H-inđol (231 mg, 75%) dưới dạng dầu màu hồng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,59 phút; MS *m/z*: 340 $[M+H]^+$

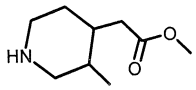
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,06 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,05 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).

Bước D: 7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol

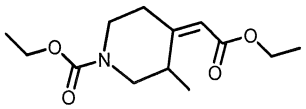


Bổ sung tetrabutylamoni florua (813 µl, 0,813 mmol) vào dung dịch của 7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1H-inđol (230 mg, 0,68 mmol) trong THF (8,4 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Lấy phần cặn trong DCM và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong xyclohexan) để tạo ra 7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol (83 mg, 61%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,20 phút; MS *m/z*: 198 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,52 (br, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 2,54 (s, 3H).

Chế phẩm #50: metyl 2-(3-metylpiperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua

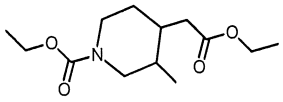


Bước A: (E)-etyl 4-(2-etoxy-2-oxoetyliđen)-3-metylpiperiđin-1-carboxylat



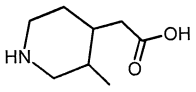
Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (4,52 ml, 22,68 mmol) trong dung dịch trong 1,2-đimetoxyetan (30,0 ml) vào huyền phù của natri hyđrua (0,972 g, 24,30 mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (30 ml) và đã lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống 10°C và bổ sung từng giọt etyl 3-metyl-4-oxopiperiđin-1-carboxylat (3 g, 16,20 mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (30,0 ml) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong xyclohexan) để tạo ra (E)-etyl 4-(2-etoxy-2-oxoetyliđen)-3-metylpiperiđin-1-carboxylat (3,6 g, 87%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,05 phút; MS *m/z*: 256 $[M+H]^+$

Bước B: etyl 4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-3-metylpiperiđin-1-carboxylat



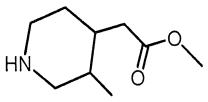
Bổ sung paladi trên cacbon (0,36 g, 3,38 mmol) vào dung dịch của (E)-etyl 4-(2-etoxy-2-oxoetyliđen)-3-metylpiperiđin-1-carboxylat (3,60 g, 14,10 mmol) trong EtOH (100 ml) và khuấy phản ứng dưới hyđro (1 atm) trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-3-metylpiperiđin-1-carboxylat (3,6 g, 100%).

Bước C: axit 2-(3-metylpiperiđin-4-yl)axetic hyđroclorua



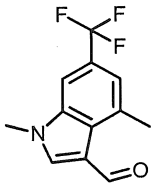
Khuấy dung dịch của etyl 4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-3-metylpiperiđin-1-carboxylat (200 mg, 0,777 mmol) trong axit clohyđric (1 ml, 3,29 mmol) ở dòng hồi lưu trong một đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H2O và làm thăng hoa để tạo ra axit 2-(3-metylpiperiđin-4-yl)axetic hyđroclorua (151 mg, 100%).

Bước D: metyl 2-(3-metylpiperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua

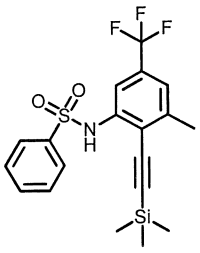


Bổ sung thionyl clorua (0,566 ml, 7,80 mmol) vào dung dịch của axit 2-(3-metylpiperiđin-4-yl)axetic hyđroclorua (151 mg, 0,780 mmol trong MeOH (2 ml) và đã lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra metyl 2-(3-metylpiperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (151 mg, 93%) dưới dạng dầu màu vàng. (70% *cis*, 30% *trans*).

Chế phẩm #51: 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-carbalđehyt



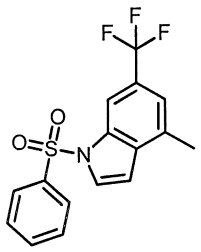
Bước A: N-(3-metyl-5-(triflometyl)-2-((trimetylsilyl)etynyl)phenyl)benzensulfonamit



Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (0,398 g, 0,567 mmol), đồng (I) iođua (0,216 g, 1,133 mmol), trimetylsilylaxetylen (3,12 g, 31,7 mmol) và trietylamin (40,0 ml) vào dung dịch của N-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (5 g, 11,33 mmol) trong THF (40 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C dưới vi sóng trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-(3-metyl-5-(triflometyl)-2-((trimetylsilyl)etynyl)phenyl)benzensulfonamit (4,5 g, 85%) dưới dạng nhựa màu da cam. Sản phẩm này được sử dụng dưới dạng thô trong bước tiếp theo.

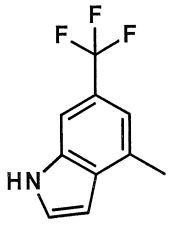
LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,85 phút; MS *m/z*: 412 $[M+H]^+$

Bước B: 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-inđol



Bổ sung tetrabutylamoni florua (12,87 g, 49,2 mmol) vào dung dịch của N-(3-metyl-5-(triflometyl)-2-((trimetylsilyl)etynyl)phenyl)benzensulfonamit (4,5 g, 10,94 mmol) trong THF (40 ml) và đã lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng axit xitric và pha loãng bằng nước. Chiết nó bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-inđol (3,5 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,58 phút; MS *m/z*: 338 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (CLOROFORM-d, 300MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H)

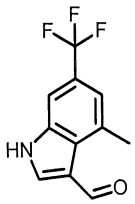
Bước C: 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol



Bổ sung tetrabutylamoni florua (10,96 ml, 10,96 mmol) vào dung dịch của 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-inđol (3,1 g, 9,14 mmol) trong THF (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 1,5 giờ. Bổ sung thêm tetrabutylamoni florua (0,6 đương lượng) và tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Bổ sung thêm tetrabutylamoni florua (0,9 đương lượng) và tiếp tục khuấy trong 18 giờ. Bổ sung thêm tetrabutylamoni florua (0,9 đương lượng) và tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Lấy phần cặn trong điclomatan và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế

phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong xyclohexan) để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol (1,18 g, 62%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,24 phút; MS *m/z*: 198 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (CLOROFORM-d, 300MHz): δ 8,30 (br, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (t, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,62 (td, *J*=2,9, 1,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H)

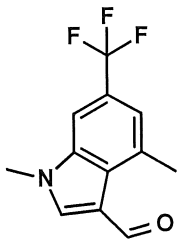
Bước D: 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-carbalđehyt



Bổ sung oxalyl clorua (1,617 ml, 18,48 mmol) được pha loãng trong DCM (15 ml) vào dung dịch của N,N-đimetylformamit (1,431 ml, 18,48 mmol) trong DCM (15 ml) và đã lạnh xuống nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Sau đó nó được bổ sung từng giọt vào dung dịch của 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol (920 mg, 4,62 mmol) trong DCM (15 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH 5N đến khi độ pH 10. Chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-carbalđehyt (1 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Hợp chất này được sử dụng dưới dạng thô trong bước tiếp theo.

LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,96 phút; MS *m/z*: 228 $[M+H]^+$

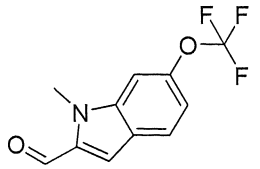
Bước E: 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-carbalđehyt



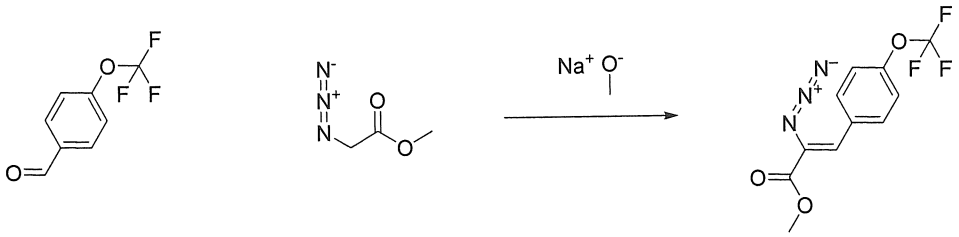
Bổ sung natri hyđrua (0,192 g, 4,80 mmol) vào dung dịch của 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-carbalđehyt (1,09 g, 4,80 mmol) trong DMF, (60 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung iođometan (0,300 ml, 4,80 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản

ứng bằng nước. Lọc chất kết tủa thu được, rửa bằng nước và cô đến khô để tạo ra 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-carbalđehyt (815 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu hồng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,09 phút; MS *m/z*: 242 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,98 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,84 (s, 3H)

Chế phẩm #52: 1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbalđehyt

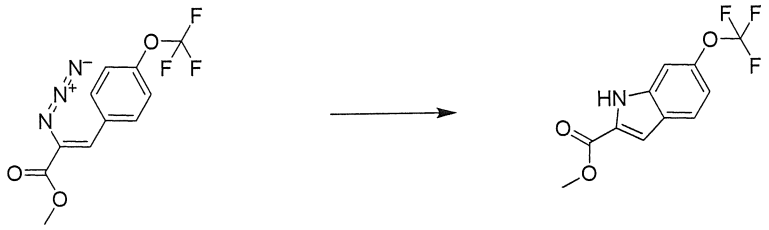


Bước A: metyl (Z)-2-aziđo-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylat



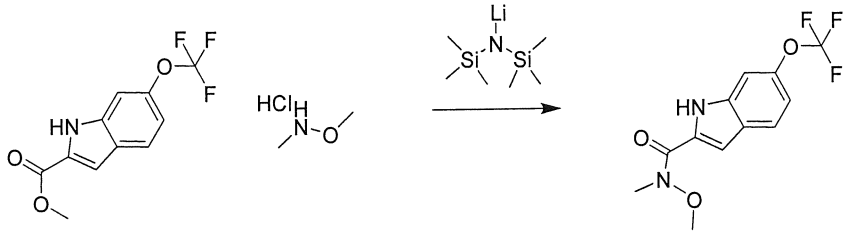
Trong bình thót cổ đáy tròn được lắp với bộ khuấy cơ học, 25% natri metoxit trong MeOH (107 ml, 480 mmol) trong được bổ sung vào MeOH (MeOH) (80 ml) để tạo ra dung dịch không màu và để nó nguội xuống xấp xỉ -20 °C. Bổ sung từng giọt hỗn hợp của 4-(triflometoxy)benzalđehyt (38,8 g, 204 mmol) và metyl-2-aziđoaxetat (55,22 g, 480 mmol) trong 15 phút, để giữ nhiệt độ ở xấp xỉ -20 °C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung phản ứng trở thành dầu màu vàng đậm. Làm ấm lên 0-5 °C. Sau 1 giờ rót hỗn hợp vào hỗn hợp HCl (400 ml)/MTBE (400 ml) trong nước 2 M. Các lớp tách ra và pha nước được chiết bằng MTBE (2 x 200 ml). Rửa chất hữu cơ kết hợp trong nước muối, làm khô trên natri sulfat và loại bỏ dung môi trong chân không. Thu được 80,43 g nguyên liệu thô dưới dạng dầu màu da cam. Sắc ký nguyên liệu thô trên hệ thống Intelliflash 280 bằng cách sử dụng cột silicagel 330 g Silicycle SiliaSep bằng cách sử dụng građien sau đây: A: Heptan; B: 10% EtOAc trong heptan; từ 0%B đến 100%B trong 30 phút. Cô các phân đoạn sản phẩm kết hợp trong chân không để tạo ra 37,85 g (hiệu suất 65%) metyl (Z)-2-aziđo-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylat. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) *δ* 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

Bước B: metyl 6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carboxylat



Trong bình thót cổ đáy tròn, gia nhiệt Xylen (500 ml) mà đã được làm khô trong cuối tuần trong sàng phân tử, và sau đó được sục bằng nitơ trong 1 giờ lên 140 °C. Bổ sung từng giọt dung dịch của (Z)-metyl 2-aziđo-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylat (37,85 g, 132 mmol) trong Xylen (75 ml) vào dung dịch trong 45 phút. LC/MS của nguyên liệu sau khi hoàn thành việc bổ sung cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn của nguyên liệu bắt đầu. Để nguội xuống nhiệt độ môi trường xung quanh. Loại bỏ dung môi trong chân không, nghiền nhỏ bằng heptan (100 ml) trong cuối tuần. Lọc, rửa bằng heptan. Làm khô trong chân không. Tạo ra 25,08 g (hiệu suất 73%) metyl 6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carboxylat dưới dạng chất rắn kết tinh. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 12,15 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (ddt, J = 8,7, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,59 phút; MS *m/z*: 258,17 $(M-H)^-$.

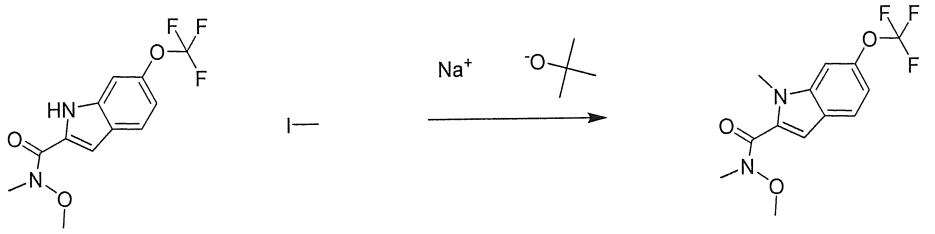
Bước C: N-metoxy-N-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carboxamit



Trong bình thót cổ đáy tròn, bổ sung metyl 6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carboxylat (25,08 g, 97 mmol) trong THF (150 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Bổ sung N,O-đimetylhyđroxylamin hyđroclorua (10,38 g, 106 mmol) và để hỗn hợp nguội xuống 0 °C. Bổ sung từng giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit 1,0 M trong THF (300 ml, 300 mmol), để giữ nhiệt độ < 5 °C. LC/MS 10 phút sau khi hoàn thành việc bổ sung cho thấy gần như hoàn thành. Bổ sung HCl trong nước 2 N (275 ml), để giữ nhiệt độ < 25 °C. Chiết lớp nước bằng MTBE (275 ml) và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (75 ml). Làm khô trên magie sulfat và loại bỏ dung môi trong chân không. Tạo dịch sền sệt phần cặn trong

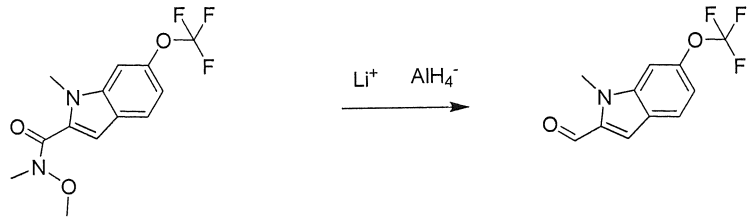
heptan (100 ml) trong 20 phút, sau đó lọc, rửa bằng lượng heptan tối thiểu. Làm khô chất rắn màu vàng trong chân không để tạo ra 25,57 g (hiệu suất 92%) N-metoxy-N-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carboxamit mà được lấy trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11,77 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,03 (ddt, J = 8,8, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,34 (s, 3H); LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,48 phút; MS *m/z*: 289,26 $(M+H)^+$; MS *m/z*: 287,17 $(M-H)^-$.

Bước D: N-metoxy-N,1-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carboxamit



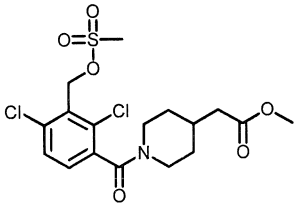
Trong bình thót cổ đáy tròn, bổ sung N-metoxy-N-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carboxamit (25,57 g, 89 mmol) trong đimetyl formamit (DMF) (250 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Để nguội xuống 0 °C và bổ sung natri tert-butoxit (8,95 g, 93 mmol), để giữ nhiệt độ < 5 °C. Khuấy dung dịch này 30 phút ở nhiệt độ 0 °C, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch của iođometan 2,0 M trong MTBE (46,6 ml, 93 mmol), để giữ nhiệt độ < 5 °C. Khuấy ở ~ 0 °C. Sau 2 giờ, gần như tất cả nguyên liệu bắt đầu được tiêu thụ. Bổ sung MTBE (600 ml) và axit clohyđric 2 N (250 ml). Các lớp được tách ra và chiết lớp nước bằng MTBE (200 ml) và sau đó rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 150 ml). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat và loại bỏ dung môi trong chân không. Sắc ký nguyên liệu thô trên hệ thống Intelliflash 280 bằng cách sử dụng cột silicagel 220 g Silicycle SiliaSep bằng cách sử dụng građien sau đây: A: Heptan; B: EtOAc; từ 20%B đến 100%B trong 30 phút. Để tạo ra 21,67 g (hiệu suất 80%) N-metoxy-N,1-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carboxamit. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 7,75 (dd, *J* = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 7,61 (tt, *J* = 1,4, 0,8 Hz, 1H), 7,08 (ddq, *J* = 8,6, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,33 (s, 3H); LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,57 phút; MS *m/z*: 303,14$(M+H)^+$.

Bước E: 1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbalđehyt

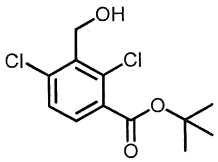


Trong bình thót cổ đáy tròn, bổ sung N-metoxy-N,1-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carboxamit (21,67 g, 71,7 mmol) trong THF (200 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Để dung dịch này nguội xuống -78 °C, và bổ sung từng giọt lithi nhôm hyđrua 2,0 M trong THF (50,2 ml, 100 mmol), để giữ nhiệt độ <- 65 °C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, LC/MS cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn của nguyên liệu bắt đầu. Bổ sung từng phần natri sulfat đecahyđrat (23,10 g, 71,7 mmol), để giữ nhiệt độ < - 60 °C sau đó là MTBE (300 ml). Làm ấm dung dịch lên nhiệt độ môi trường xung quanh. Ở xấp xỉ -10 °C chất kết tủa tạo thành. Bổ sung thêm MTBE đến khi nó được khuấy tự do. Lọc qua miếng xelit® 545, rửa bằng MTBE (2 x 120 ml). Loại bỏ dung môi trong chân không, theo dõi bằng heptan (2 x 120 ml), tạo ra 14,29 g hỗn hợp dầu màu vàng. Sắc ký nguyên liệu thô trên hệ thống Intelliflash 280 bằng cách sử dụng cột silicagel Grace 220 g bằng cách sử dụng građien sau đây: A: Heptan; B: EtOAc; từ 0%B đến 60%B trong 30 phút, tạo ra 11,21 g (hiệu suất 64%) 1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbalđehyt. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 9,93 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 7,68 (dp, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,14 (ddq, J = 8,7, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 244,19 $(M+H)^+$.

Chế phẩm #53: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat

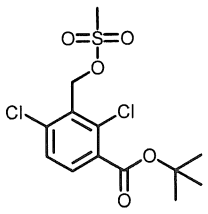


Bước A: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxymetyl)benzoat



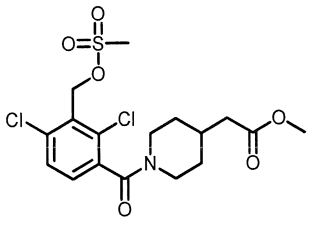
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #8, Bước A, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxymetyl)benzoat (11,8 g, 97%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (13,5 g, 44 mmol) (Chế phẩm #33, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,02 phút; MS *m/z*: 277 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,55 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,54 (s, 9H).

Bước B: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)benzoat



Bổ sung trietylamin (8,98 ml, 64,4 mmol) và metansulfonyl clorua (5,33 ml, 68,7 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxymetyl)benzoat (11,9 g, 42,9 mmol) trong DCM (472 ml) và đã lạnh xuống -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ sau đó pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)benzoat (15,04 g, 99%) dưới dạng dầu màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,25 phút; MS *m/z*: 355 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,76 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H) 3,32 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

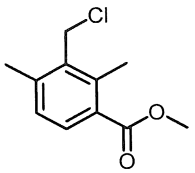
Bước C: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



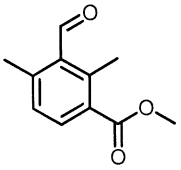
Bổ sung 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua (4,84 g, 25,3 mmol) và 1-hyđroxybenzotriazol (3,42 g, 25,3 mmol) vào dung dịch của axit 2,4-điclo-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)benzoic (7,56 g, 25,3 mmol) trong DCM (145 ml) và đã

lạnh xuống 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (4,89 g, 25,3 mmol) và trietylamin (3,52 ml, 25,3 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 50 phút và pha loãng bằng nước và DCM. Các lớp được tách ra và làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-5% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (6,74 g, 61%). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 1,80 phút; MS *m/z*: 438 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 và 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 và 7,45 (m, 1H), 5,46 và 5,45 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (rộng, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Chế phẩm #54: metyl 3-(clometyl)-2,4-đimetylbenzoat

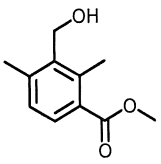


Bước A: metyl 3-formyl-2,4-đimetylbenzoat



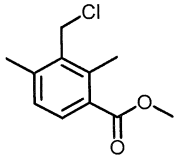
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như chế phẩm #1, Bước A, metyl 3-formyl-2,4-đimetylbenzoat (7 g, 93%) được điều chế từ axit 3-formyl-2,4-đimetylbenzoic (7 g, 39,3 mmol) (Chế phẩm #4, Bước B). LC/MS (Phương pháp h) : R_t = 2,15 phút; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,55 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Bước B: metyl 3-(hyđroxymetyl)-2,4-đimetylbenzoat



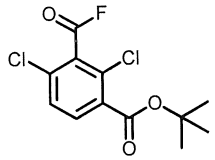
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #8, Bước A, metyl 3-(hyđroxymetyl)-2,4-đimetylbenzoat (6,08 g, 86%) được điều chế từ metyl 3-formyl-2,4-đimetylbenzoat (7 g, 36,4 mmol). LC/MS (Phương pháp h) : R_t = 1,65 phút; MS *m/z*: 195 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,52 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,83 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=5,4 Hz , 2H), 3,80 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Bước C: metyl 3-(clometyl)-2,4-đimetylbenzoat



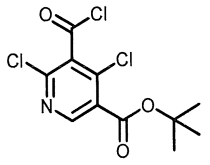
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #11, Bước C, metyl 3-(clometyl)-2,4-đimetylbenzoat (2,6 g, 88%) được điều chế từ metyl 3-(hyđroxymetyl)-2,4-đimetylbenzoat (2,5 g, 12,87 mmol). LC/MS (Phương pháp h) : R_t = 2,66 phút; MS *m/z*: 213 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,60 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Chế phẩm #55: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(flocarbonyl)benzoat

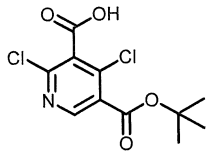


Bổ sung điisopropyletylamin (2,26 ml, 13,05 mmol) sau đó là bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (2,65 ml, 7,18 mmol) từng giọt vào dung dịch của axit 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-điclobenzoic (0,95 g, 3,26 mmol) (Chế phẩm #44, Bước A) trong DCM (32,6 ml). Phản ứng tỏa nhiệt nhẹ được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng axit xitric trong nước 10%, dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(flocarbonyl)benzoat (1 g, 100%) dưới dạng dầu màu da cam. LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,98 phút; MS *m/z*: 291 $[M-H]^-$; H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,60 (s, 9H).

Chế phẩm #56: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(clocarbonyl)nicotinat

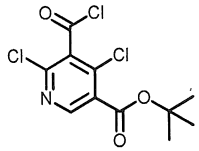


Bước A: axit 5-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,4-điclonicotinic



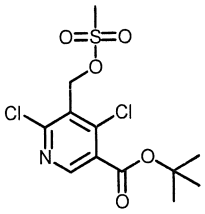
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #44, Bước A, axit 5-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,4-điclonicotinic (1,96 g, 43%) được điều chế từ *tert*-butyl 4,6-điclonicotinat (3,85 g, 15,5 mmol) ((Ví dụ DO, Bước 11). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 1,31 phút; MS *m/z*: 292 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,78 (s, 1H), 1,56 (s, 9H).

Bước 2: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(clocarbonyl)nicotinat

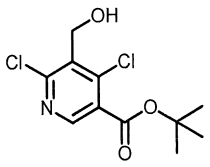


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #44, Bước B, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(clocarbonyl)nicotinat (2 g, 100%) được điều chế từ axit 5-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,4-điclonicotinic (1,96 g, 6,71 mmol). Phần cặn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chế phẩm #57:. *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)nicotinat

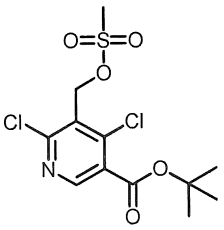


Bước A: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxymetyl)nicotinat



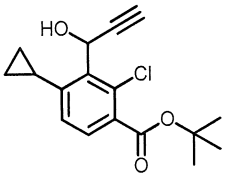
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #8, Bước A, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxymetyl)nicotinat (503 mg, 97%) được điều chế từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat (500 mg, 1,8 mmol) (Ví dụ DO, Bước 12). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 278 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 300MHz): δ 8,63 (s, 1H), 5,45 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,72 (d, *J*=5,4 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H).

Bước B: tert-butyl 4,6-điclo-5-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)nicotinat

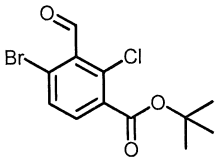


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #11, Bước C, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)nicotinat và *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(clometyl)nicotinat (160 mg) được điều chế từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxymetyl)nicotinat (130 mg, 0,47 mmol). Phần cặn này được sử dụng dưới dạng thô trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,37 phút; MS *m/z*: 356 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8,73 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 161 (s, 9H).

Chế phẩm #58: *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat

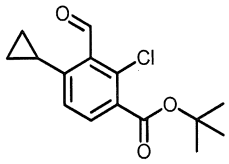


Bước A: *tert*-butyl 4-bromo-2-clo-3-formylbenzoat



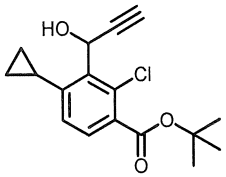
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #33, Bước B, *tert*-butyl 4-bromo-2-clo-3-formylbenzoat (2,66 g, 32%) được điều chế từ *tert*-butyl 4-bromo-2-clobenzoat (5 g, 17,15 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,38 phút; MS *m/z*: 319 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,23 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

Bước B: *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-formylbenzoat



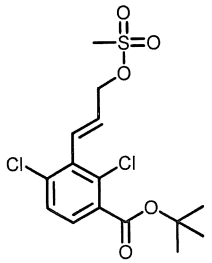
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #66, *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-formylbenzoat (1,18 g, 88%) được điều chế từ *tert*-butyl 4-xyclopropyl-2-clobenzoat (2 g, 4,17 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,49 phút; MS *m/z*: 281 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,56 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,53 (m, 9H), 1,03 (m, 2H), 0,77 (m, 2H).

Bước C: *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat

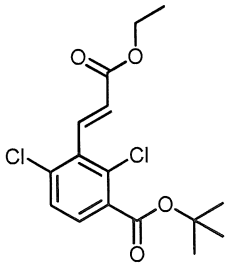


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #1, Bước D, *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (1,11 g, 86%) được điều chế từ *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-formylbenzoat (1,18 g, 4,2 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,28 phút; MS *m/z*: 365 $[M-H]^-$+ CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,49 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,03 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,70 (m, 1H).

Chế phẩm #59: (*E*)-*tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-((metylsulfonyl)oxy)prop-1-en-1-yl)benzoat

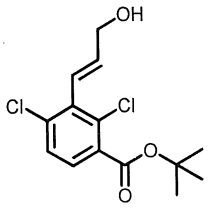


Bước A: (*E*)-*tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoat



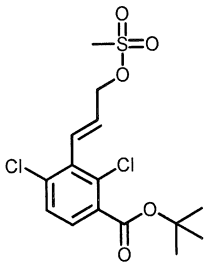
Bổ sung từng giọt trietyl phosphonoaxetat (2,03 ml, 10,18 mmol) vào huyền phù của natri hyđrua (0,407 g, 10,18 mmol) trong THF (6,2 ml) và đã lạnh xuống 0°C và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy đến khi nó đồng nhất. Để hỗn hợp phản ứng lạnh xuống 0°C và bổ sung từng giọt dung dịch của *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (2,8 g, 10,18 mmol) (Chế phẩm #33, Bước B) trong THF (16 ml) vào hỗn hợp phản ứng, gôm màu nâu xuất hiện và khó có thể khuấy nó. Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và làm dừng hỗn hợp phản ứng từng giọt bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết lớp nước thu được ba lần với EtOAc và làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong DCM) để tạo ra (*E*)-*tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoat (2,6 g, 77%) dưới dạng dầu màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 (s, 2H), 7,62 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 4,24 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,27 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước B: (*E*)-*tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-hyđroxyprop-1-en-1-yl)benzoat



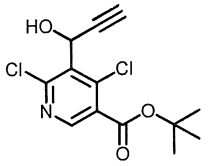
Bổ sung từng giọt điisobutyl nhôm hyđrua (24,38 ml, 29,3 mmol) vào dung dịch của (*E*)-*tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoat (2,59 g, 7,50 mmol) trong THF (68 ml) và đã lạnh xuống -78°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ -78°C. Bổ sung EtOAc từ từ, sau đó là 68 ml của dung dịch 30% của kali natri tartrat. Khuấy hỗn hợp đến khi có hai lớp. Chiết hỗn hợp hai lần với EtOAc và làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 7-60% trong DCM) để tạo ra (*E*)-*tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-hyđroxyprop-1-en-1-yl)benzoat(2,19 g, 96%). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,19 phút; MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,56 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J*=15, 3,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J*=15, 4,3 Hz, 1H), 5,08 (t, *J*=5,6Hz,1H), 4,19 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Bước C: (*E*)-*tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-((metylsulfonyl)oxy)prop-1-en-1-yl)benzoat



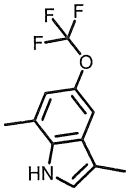
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như chế phẩm 53, Bước B, (*E*)-*tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-((metylsulfonyl)oxy)prop-1-en-1-yl)benzoat (2,95 g, 86%) được điều chế từ (*E*)-*tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-hyđroxyprop-1-en-1-yl)benzoat (2,18 g, 7,19 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 381 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,60 (m, 2H), 6,77 (d, *J*=15 Hz, 1H), 6,26 (dt, *J*=15, 5,9 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J*=5,9, 1,6 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Chế phẩm #60: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)nicotinat

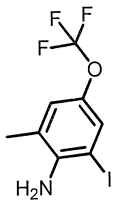


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #1, Bước D, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)nicotinat (5,8 g, 79%) được điều chế từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat (6,75 g, 24,45 mmol) (Ví dụ DO, Bước 12). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,00 phút; MS *m/z*: 302 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,65 (s, 1H), 6,43 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J*=4,8, 2,5 Hz, 1H), 3,60 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

Chế phẩm # 61: 3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol

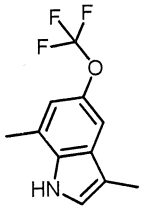


Bước A: 2-iođo-6-metyl-4-(triflometoxy)anilin



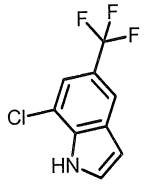
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #34, Bước A, 2-iođo-6-metyl-4-(triflometoxy)anilin (5,25 g, 79%) được điều chế từ 2-metyl-4-(triflometoxy)anilin (4 g, 20,9 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,32 phút; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,43 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

Bước B: 3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol



Bổ sung paladi(II) axetat (35,4 mg, 0,16 mmol), lithi clorua (66,9 mg, 1,58 mmol), triphenylphosphin (41,4 mg, 0,16 mmol), natri axetat (259 mg, 3,15 mmol) và 1-(trimetylsilyl)-1-propyne (0,470 ml, 3,15 mmol) vào dung dịch của 2-iođo-6-metyl-4-(triflometoxy)anilin (500 mg, 1,57 mmol) trong *N*,*N*-đimetylformamit (3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết hai lần với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ liên tục bằng nước muối và nước, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong THF (8 ml) và bổ sung tetrabutylamoni florua (0,718 ml, 2,481 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 4 giờ sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-60% trong xyclohexan) để tạo ra 3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol (285 mg, 79%) dưới dạng chất lỏng màu nâu. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,34 phút; MS *m/z*: 230 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,00 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

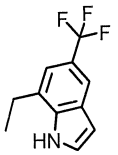
Chế phẩm #62: 7-clo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol



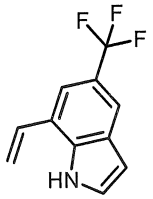
Bổ sung trimetylsilylaxetylen (1,075 g, 10,95 mmol), paladi(II) axetat (0,335 g, 1,493 mmol) và natri cacbonat (3,17 g, 29,9 mmol) vào dung dịch của 2-clo-6-iođo-4-(triflometyl)anilin (3,2 g, 9,95 mmol) trong DMF (64 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120°C dưới vi sóng trong 20 phút. Tạo huyền phù phần cặn trong nước muối và chiết hai lần bằng DMC. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-5% trong xyclohexan) để tạo ra 7-clo-5-(triflometyl)-2-(trimetylsilyl)-1*H*-inđol (1g, 20%). Hòa tan phần cặn trong THF (11 ml), bổ sung tetrabutylamoni florua (3,65 ml, 3,65 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Lấy phần cặn trong DCM và rửa bằng dung dịch trong nước của $NaHCO_3$. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc

0-10% trong xyclohexan) để tạo ra 7-clo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (470 mg, 46%). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,23 phút; MS *m/z*: 218 $[M-H]^-$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8,54 (rộng, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,70 (m, 1H).

Chế phẩm #63: 7-etyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol

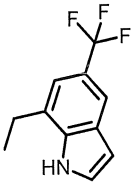


Bước A: 5-(triflometyl)-7-vinyl-1*H*-inđol



Dung dịch của 7-clo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (115 mg, 0,52 mmol) (Chế phẩm #62) trong 1,4-đioxan (3,4 ml) được bổ sung xesi florua (159 mg, 1,05 mmol) và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (53,5 mg, 0,10 mmol) và tributyl(vinyl) thiếc (830 mg, 2,62 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 45 phút. Để cho hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-5% trong xyclohexan) để tạo ra 5-(triflometyl)-7-vinyl-1*H*-inđol (110 mg, 81%) dưới dạng dầu màu nâu. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,23 phút; MS *m/z*: 212 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8,56 (rộng, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,00 (dd, *J*=17,7, 11,2 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,87 (d, *J*=17,7 Hz, 1H), 5,55 (d, *J*=11,2 Hz, 1H).

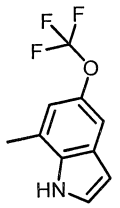
Bước B: 7-etyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol



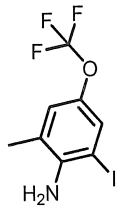
Bổ sung paladi trên cacbon (11,09 mg, 10,42 µmol) vào dung dịch của 5-(triflometyl)-7-vinyl-1*H*-inđol (110 mg, 0,52 mmol) trong EtOH (2 ml) dưới argon. Khuấy hỗn hợp

phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất khí quyển của hyđro trong 5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng EtOH. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng 0-1% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra 7-etyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (30 mg, 18%) dưới dạng nhựa màu be. LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,22 phút; MS *m/z*: 214 $[M+H]^+$

Chế phẩm #64: 7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol

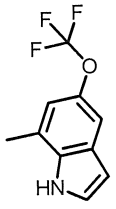


Bước A: 2-iođo-6-metyl-4-(triflometoxy)anilin



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #34, Bước A, 2-iođo-6-metyl-4-(triflometoxy)anilin (6,8 g, 82%) được điều chế từ 2-metyl-4-(triflometoxy)anilin (5 g, 26,2 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,33 phút; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,43 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

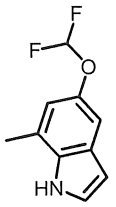
Bước B: 7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol



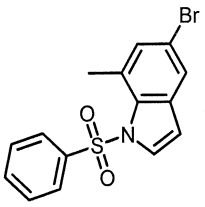
Dung dịch của 2-iođo-6-metyl-4-(triflometoxy)anilin (3,3 g, 10,41 mmol) trong *N*,*N*-đimetylformamit, (24 ml) được bổ sung $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,14 g, 0,21 mmol), đồng(I) iođua (0,099 g, 0,520 mmol), etynyltrimetylsilan (1,584 ml, 11,45 mmol) và đietylamin (2,392 ml, 22,90 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 40 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng EtOAc. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và

chiết hai lần với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô. Hòa tan phần cặn trong DMF (30 ml) và bổ sung canxi cacbonat (1,045 g, 10,44 mmol) và đồng(I) iođua (1,988 g, 10,44 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng 20 phút ở nhiệt độ 150°C dưới bức xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết lớp nước hai lần với EtOAc, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra 7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol (1 g, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,49 phút; MS *m/z*: 216 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,34 (s, 1H), 7,46 (t, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

Chế phẩm #65: 5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol

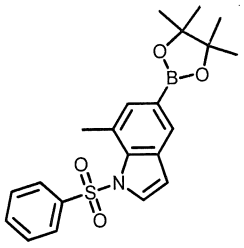


Bước A: 5-bromo-7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol



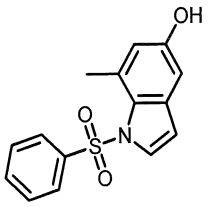
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #48, 5-bromo-7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (1,6 g, 63%) được điều chế từ 5-bromo-7-metyl-1*H*-inđol (1 g, 4,76 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,58 phút; MS *m/z*: 350 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ = 7,79 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,40-7,69 (m, 6H), 7,14 (m, 1H), 6,64 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

Bước B: 7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-inđol



Bổ sung bis(pinacolato)đibo (2,32 g, 9,14 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) (0,83 g, 1,14 mmol) và kali axetat (1,12 g, 11,42 mmol) vào dung dịch của 5-bromo-7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (1,6 g, 4,57 mmol) trong THF (55 ml). Bịt kín ống và làm ấm ở nhiệt độ 80°C trong đêm. Để cho hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và làm dừng nó bằng nước. Chiết lớp nước hai lần bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong xyclohexan) để tạo ra 7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-inđol (1,45 g, 74%) dưới dạng nhựa màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,73 phút; MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,88 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

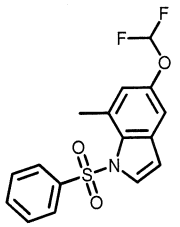
Bước C: 7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-5-ol



Bổ sung hyđro peroxit (0,59 g, 8,68 mmol) và natri hyđroxit (0,27 g, 6,85 mmol) vào dung dịch của 7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-inđol (1,6 g, 4,6 mmol) trong THF (40 ml) và đã nguội xuống 5°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 5°C trong 7 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết hai lần bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đến khô để tạo ra 7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-5-ol (1,1 g, 73%) dưới dạng nhựa màu nâu. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,96 phút; MS *m/z*: 288 $[M+H]^+$; ^{1}H

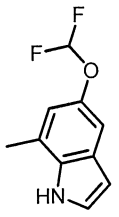
NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 9,27 (s, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,57 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

Bước D: 5-(điflometoxy)-7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol



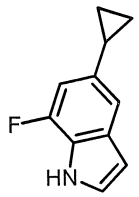
Bổ sung kali hyđroxit (3,91 g, 69,6 mmol) vào dung dịch của 7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-5-ol (1g, 3,48 mmol) trong ACN (11 ml và nước (11 ml) và đã lạnh xuống 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Bổ sung đietyl (bromođiflometyl)phosphonat (1,67 g, 6,26 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút trước khi để ấm lên nhiệt độ trong phòng. Tiếp tục khuấy trong 1,5 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và axit hóa bằng HCl (1N) đến khi độ pH = 1. Sau đó chiết nó hai lần bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong xyclohexan) để tạo ra 5-(điflometoxy)-7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (550 mg, 43%) dưới dạng nhựa màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 338 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,93 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,29 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,17 (t, *J*=74 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=2,3 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

Bước E: 5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol



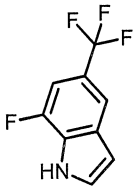
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #51, Bước C, 5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol (280 mg, 73%) được điều chế từ 5-(điflometoxy)-7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (550 mg, 1,63 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,98 phút; MS *m/z*: 198 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,19 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (t, *J*=74 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

Chế phẩm #66: 5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol (10467249-0995



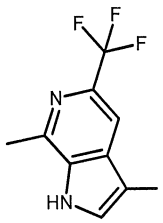
Trộn 5-bromo-7-floinđol (1 g, 4,67 mmol), axit xyclopropylboronic (0,602 g, 7,01 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) (0,308 g, 0,420 mmol), và xesi cacbonat (4,57 g, 14,02 mmol) và bổ sung 1,4-đioxan (12,6 ml) và nước (1,3 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Bổ sung axit xyclopropylboronic (0,201 g, 2,336 mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) (0,154 g, 0,210 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết lớp nước với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong xyclohexan) để tạo ra 5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol (1,19 g, 73%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,12 phút; MS *m/z*: 174 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,39 (rộng, 1H), 7,33 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (d, *J*=12,9, 1H), 6,39 (t, *J*=3,0 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Chế phẩm #67: 7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol

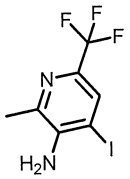


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm 64, Bước B, 7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (230 mg, 22%) được điều chế từ 2-flo-6-iođo-4-(triflometyl)anilin (1 g, 3,61 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,12 phút; MS *m/z*: 202 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=11,5, 1H), 6,71 (t, *J*=3,1 Hz, 1H).

Chế phẩm #68: 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin

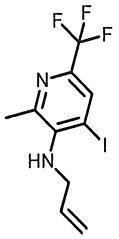


Bước A: 4-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin



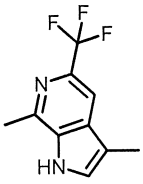
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #34, Bước A, 4-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin (3,4 g, 37%) được điều chế từ 2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin (4,9 g, 27,8 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,92 phút; MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7,79 (s, 1H), 4,43 (rộng, 2H), 2,53 (s, 3H).

Bước B: *N*-alyl-4-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin



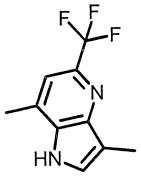
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #43, Bước A, *N*-alyl-4-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin (3,7 g, 87%) được điều chế từ 4-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin (3,4 g, 11,26 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,35 phút; MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7,85 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,34 (d, *J*=17 Hz, 1H), 5,20 (d, *J*=9 Hz, 1H), 3,83 (rộng, 3H), 2,62 (s, 3H).

Bước C: 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin

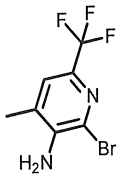


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #43, Bước B, 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin (2 g, 85%) được điều chế từ *N*-alyl-4-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin (3,7 g, 10,82 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,81 phút; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,78 (rộng, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,30 ppm (s, 3H)

Chế phẩm #69: 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-b]pyriđin

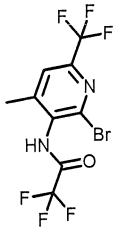


Bước A: 2-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin



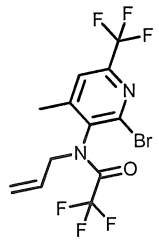
Bổ sung 1-bromopyroliđin-2,5-đion (8,59 g, 48,3 mmol) vào dung dịch của 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin (3,4 g, 19,30 mmol) trong đimetyl sulfoxit (83 ml) và nước (4,5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và lọc chất rắn tạo thành. Chiết dịch lọc hai lần với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hai phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 10-30% trong xyclohexan) để tạo ra 2-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin (4,3 g, 85%). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,52 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Bước B: *N*-(2-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit



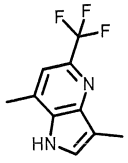
Bổ sung pyriđin (0,33 ml, 4,09 mmol) và trifloaxetic anhyđrua (0,572 ml, 4,09 mmol) từ từ vào dung dịch của 2-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-amin (522 mg, 2,05 mmol trong DCM (6 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết hai lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra *N*-(2-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (764 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu be. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,01 phút; MS *m/z*: 351 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,80 (rộng, 1H), 8,09 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

Bước C: *N*-alyl-*N*-(2-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit



Bổ sung natri cacbonat (651 mg, 6,14 mmol) và alyl bromua (0,71 ml, 8,19 mmol) vào dung dịch của *N*-(2-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (719 mg, 2,048 mmol) trong ACN (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và pha loãng phần cặn trong EtOAc và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra *N*-alyl-*N*-(2-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (795 mg, 99%). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,15 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,32 (dq, *J*=17, 1,5 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,53 (dd, *J*=14,2, 6,3 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J*=14,2, 7,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

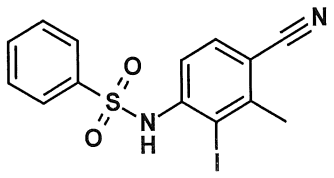
Bước D: 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-b]pyriđin



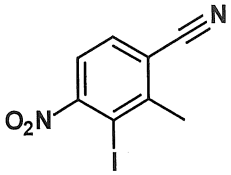
Bổ sung paladi(II) axetat (2,296 mg, 10,23 μmol), tetrabutylamoni clorua (78 mg, 0,281 mmol) và trietylamin (0,078 ml, 0,563 mmol) vào dung dịch của *N*-alyl-*N*-(2-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (200 mg, 0,256 mmol) trong *N*,*N*-đimetylformamit (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 1,5

giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, sau đó làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 10-60% trong xyclohexan) để tạo ra 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-b]pyriđin (29 mg, 53%). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,53 (rộng, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Chế phẩm #70: *N*-(4-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit

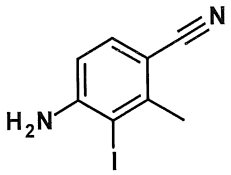


Bước A: 3-iođo-2-metyl-4-nitrobenzonitril



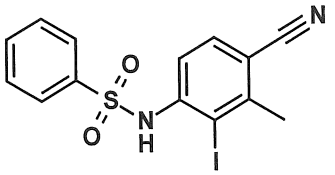
Bổ sung từng giọt bo triflorua đietyl eterat (1,079 ml, 8,59 mmol) vào dung dịch của 3-amino-2-metyl-4-nitrobenzonitril (870 mg, 4,91 mmol) trong THF (2,5 ml) và đã lạnh xuống -10°C và khuấy phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ -10°C. Sau đó bổ sung từng giọt isoamyl nitrit (0,986 ml, 7,37 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ đến 0°C. Bổ sung pentan (2 ml) vào hỗn hợp phản ứng và chất kết tủa màu be được tạo thành, lọc và rửa vài lần bằng đietylete. Bổ sung phần cặn này vào hỗn hợp của iođin (935 mg, 3,68 mmol) và kali iođua (1,6 g, 9,82 mmol) trong axeton (6 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng đến khi sự thoát khí N_2 dừng lại (15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch natri thiosulfat 10% trong nước vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 15 phút. Sau đó chiết nó hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra 3-iođo-2-metyl-4-nitrobenzonitril (1,3 g, 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,06 phút; MS *m/z*: 287 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,08 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H).

Bước B: 4-amino-3-iođo-2-metylbenzonitril



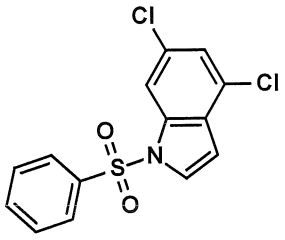
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #18, Bước C, 4-amino-3-iođo-2-metylbenzonitril (990 mg, 85%) được điều chế từ 3-iođo-2-metyl-4-nitrobenzonitril (1,3 g, 4,51 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,84 phút; MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,39 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Bước C: *N*-(4-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #16, Bước B, *N*-(4-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (1,8 g, 97%) được điều chế từ 4-amino-3-iođo-2-metylbenzonitril (1,2 g, 4,65 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 397 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,11 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,01 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

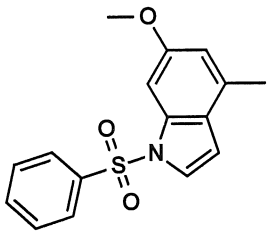
Chế phẩm #71: 4,6-điclo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #48, 4,6-điclo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (1,3 g, 74%) được điều chế từ 4,6-điclo-1*H*-inđol (1 g, 5,38 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,67 phút; MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz):

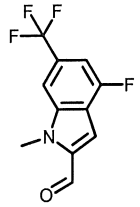
δ 8,10 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,03 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,90 (m, 1H).

Chế phẩm #72: 6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol

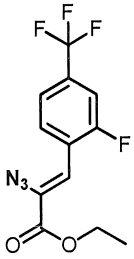


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #48, 6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (1,3 g, 81%) được điều chế từ 6-metoxy-4-metyl-1*H*-inđol (900 mg, 5,58 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,36 phút; MS *m/z*: 302 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,96 (m, 2H), 7,63 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 6,80 (dd, *J*=3,6, 0,8 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Chế phẩm #73: 4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbalđehyt



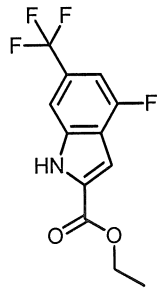
Bước A: (Z)-etyl 2-aziđo-3-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)acrylat



Bổ sung etyl aziđoaxetat (7,14 ml, 62,5 mmol) và natri etanolat (5,31 g, 78 mmol) vào dung dịch của 2-flo-4-(triflometyl)benzalđehyt (2,128 ml, 15,62 mmol) trong EtOH (40 ml) hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở nhiệt độ -5°C bằng bể muối-nước đá mới. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và một đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rửa

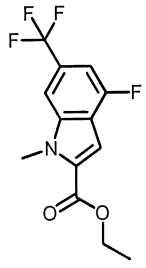
hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra (Z)-etyl 2-aziđo-3-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)acrylat (1,75 g, 34%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,69 phút; MS *m/z*: 276 $[M-N2+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,41 (dd, *J*=8,9, 7,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J*=10,7, 1 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*=8,9, 1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,33 ppm (t, *J*=7,1 Hz, 3H)

Bước B: etyl 4-flo-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carboxylat



Khuấy dung dịch của (Z)-etyl 2-aziđo-3-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)acrylat (1,75 g, 5,77 mmol) trong Xylen (5 ml) ở nhiệt độ 140°C trong 5 giờ. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-40% trong xyclohexan) để tạo ra etyl 4-flo-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carboxylat (1,2 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,41 phút; MS *m/z*: 274 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,74 (rộng, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,39 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,36 ppm (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

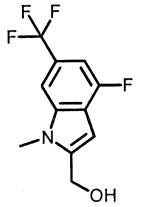
Bước C: etyl 4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carboxylat



Bổ sung đimetyl sulfat (1,7 ml, 18,17 mmol) và xesi cacbonat (5,92 g, 18,17 mmol) vào dung dịch của etyl 4-flo-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carboxylat (1 g, 3,63 mmol) trong ACN (35 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và

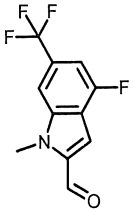
cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra etyl 4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carboxylat (240 mg, 23%). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,61 phút; MS *m/z*: 290 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,37 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,36 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước D: (4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanol



Bổ sung từ từ lithi nhôm hyđrua (91 mg, 2,406 mmol) vào dung dịch của etyl 4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carboxylat (232 mg, 0,802 mmol) trong THF (5 ml) và đã lạnh xuống 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Bổ sung từng phần muối Glauber vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong một đêm. Lọc muối này và rửa bằng DCM. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-40% trong DCM) để tạo ra (4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanol (166 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,02 phút; MS *m/z*: 248 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,78 (s, 1H), 7,13 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,43 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,69 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).

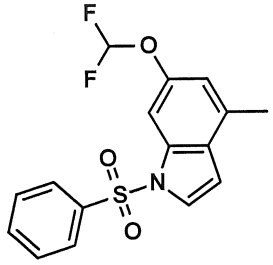
Bước E: 4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbalđehyt



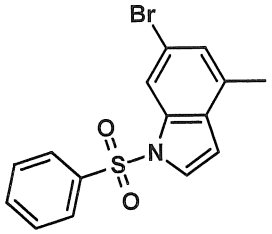
Bổ sung mangan đioxit (342 mg, 3,93 mmol) vào dung dịch của (4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanol (162 mg, 0,65 mmol) trong DCM (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa chất rắn bằng DCM. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong DCM) để tạo ra 4-flo-1-metyl-6-

(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbalđehyt (117 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu be. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,28 phút; MS *m/z*: 246 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,02 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H).

Chế phẩm #74: 6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol

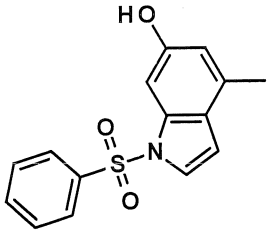


Bước A: 6-bromo-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #48, 6-bromo-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (3,49 g, 84%) được điều chế từ 6-bromo-4-metyl-1*H*-inđol (2,5 g, 11,9 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,41 phút; MS *m/z*: 350 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,85 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,92 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

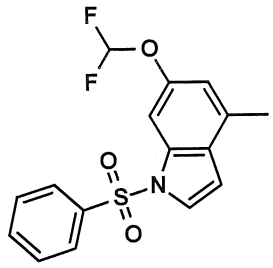
Bước B: 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-ol



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #65, Bước B và Bước C, 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-ol (2,35 g, 82%) được điều chế từ 6-

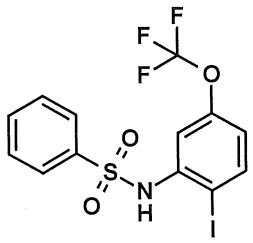
bromo-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (3,49 g, 9,96 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,03 phút; MS *m/z*: 288 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,48 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,54 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H).

Bước C: 6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol



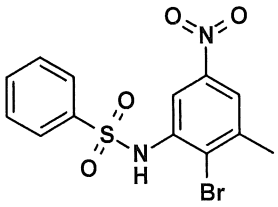
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm 65, Bước D, 6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (1,73 g, 63%) được điều chế từ 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-ol (2,35 g, 8,18 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,44 phút; MS *m/z*: 338 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,99 (m, 2H), 7,83 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,24 (t, *J*=74,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,91 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

Chế phẩm #75: *N*-(2-iođo-5-(triflometoxy)phenyl)benzensulfonamit



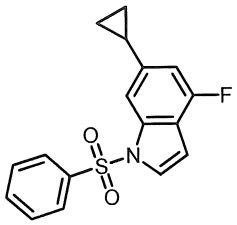
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #16, Bước B, *N*-(2-iođo-5-(triflometoxy)phenyl)benzensulfonamit (4,28 g, 86%) được điều chế từ 2-iođo-5-(triflometoxy)anilin (3,2 g, 10,56 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,28 phút; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,06 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 759 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,88 (m, 1H).

Chế phẩm #76: *N*-(2-bromo-3-metyl-5-nitrophenyl)benzensulfonamit

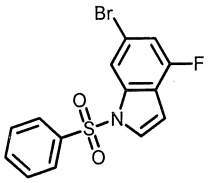


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #16, Bước B, *N*-(2-bromo-3-metyl-5-nitrophenyl)benzensulfonamit (3,24 g, 38%) được điều chế từ 2-bromo-3-metyl-5-nitroanilin (5,3 g, 22,94 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,16 phút; MS *m/z*: 369 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,42 (rộng, 1H), 8,10 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

Chế phẩm #77: 6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol

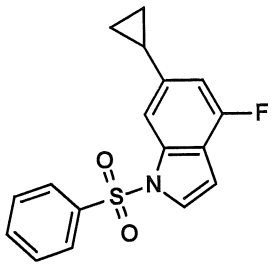


Bước A: 6-bromo-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol



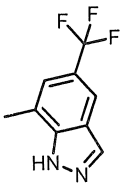
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #48, 6-bromo-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (251 mg, 76%) được điều chế từ 6-bromo-4-flo-1*H*-inđol (200 mg, 0,93 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,93 phút; MS *m/z*: 354 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,06 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,96 ppm (d, *J*=3,8 Hz, 1H).

Bước B: 6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol



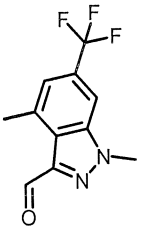
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #12, 6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (100 mg, 80%) được điều chế từ 6-bromo-4-flo-1*H*-inđol (140 mg, 0,39 mmol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,01 (m, 2H), 7,78 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,84 (dd, *J*=3,6, 0,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*=11,5, 1,2 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

Chế phẩm #78: 7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol

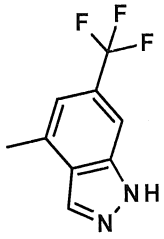


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #42, Bước D, 7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol (550 mg, 46%) được điều chế từ 2-flo-3-metyl-5-(triflometyl)benzalđehyt (1 g, 4,85 mmol) (Chế phẩm #42, Bước A). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 201 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,58 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,59 (s, 3H).

Chế phẩm #79: 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-carbalđehyt

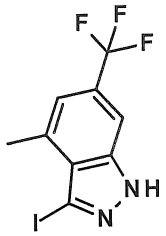


Bước A: 4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol



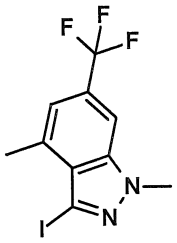
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #41, Bước B, 4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol (4,91 g, 72%) được điều chế từ 4-bromo-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol (9 g, 34 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 201 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,49 (rộng, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,64 (s, 3H).

Bước B: 3-iođo-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol



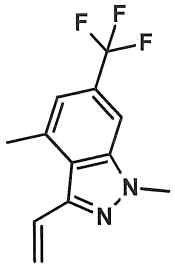
Bổ sung dung dịch natri hyđroxit 2N (11,24 ml, 22,48 mmol) vào dung dịch của 4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol (3 g, 14,99 mmol) trong 1,4-đioxan (89,7 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng 1 giờ. Sau đó bổ sung điiođin (4,5 g, 17,99 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng 20 giờ. Bổ sung dung dịch $Na_2S_2O_3$ 10%, và khuấy hỗn hợp 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó chiết bằng EtOAc. Bổ sung HCl 1M trong lớp nước và chiết nó hai lần với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-15% trong xyclohexan) để tạo ra 3-iođo-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol (4,33 g, 89%) dưới dạng bột màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,22 phút; MS *m/z*: 327 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,89 (rộng, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,85 (s, 3H).

Bước C: 3-iođo-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol



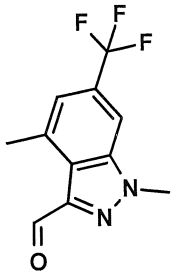
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm #51, Bước E, 3-iođo-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol (3,5 g, 67%) được điều chế từ 3-iođo-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol (4,3 g, 13,3 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,44 phút; MS *m/z*: 341 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

Bước D: 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-3-vinyl-1*H*-inđazol



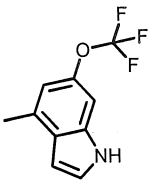
Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (681 mg, 0,970 mmol) và tributyl(vinyl) thiếc (3,97 ml, 13,58 mmol) vào dung dịch của 3-iođo-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol (3,3 g, 9,70 mmol) trong toluen (105 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng 2 giờ ở nhiệt độ 90°C. Bổ sung SiO_2, và làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong xyclohexan) để tạo ra 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-3-vinyl-1*H*-inđazol (2,33 g, 90%) dưới dạng bột màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,33 phút; MS *m/z*: 241 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,22 (dd, *J*=17,3, 11,1 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J*=17,3, 2,1 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J*=11,1, 2,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Bước E: 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-carbalđehyt



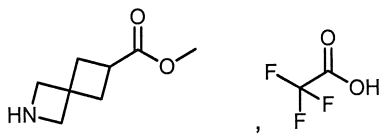
Bổ sung dung dịch của ruteni(III) clorua hyđrat (9,70 ml, 0,388 mmol) trong nước (9,70 ml), sau đó là natri periođat (4,1 g, 19,40 mmol) vào dung dịch của 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-3-vinyl-1*H*-inđazol (2,3 g, 9,70 mmol) trong ACN (66 ml) và nước (14,51 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch bão hòa của natri thiosulfat, và chiết hỗn hợp hai lần với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong xyclohexan) để tạo ra 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-carbalđehyt (1,1 g, 47%) dưới dạng bột màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 243 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,14 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

Chế phẩm #80: 4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol



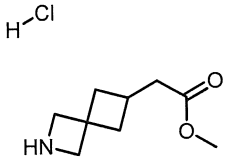
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Chế phẩm 64, Bước B, 4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol (373 mg, 57%) được điều chế từ 2-iođo-3-metyl-5-(triflometoxy)anilin (1,1 g, 3,47 mmol) (Chế phẩm #47, Bước D). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,24 phút; MS *m/z*: 214 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,27 (rộng, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 2,49 (s, 3H).

Chế phẩm #81: metyl 2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxylat 2,2,2-trifloaxetat



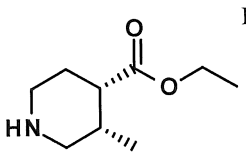
Bổ sung TFA (3,02 ml, 39,2 mmol) vào dung dịch của metyl 2-boc-2-aza-spiro[3.3]heptan-6-carboxylat (400 mg, 1,57 mmol) trong DCM (6 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxylat 2,2,2-trifloaxetat (422 mg, 100%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 3,98 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,90 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,50 (m, 4H).

Chế phẩm #82: metyl 2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)axetat hyđroclorua



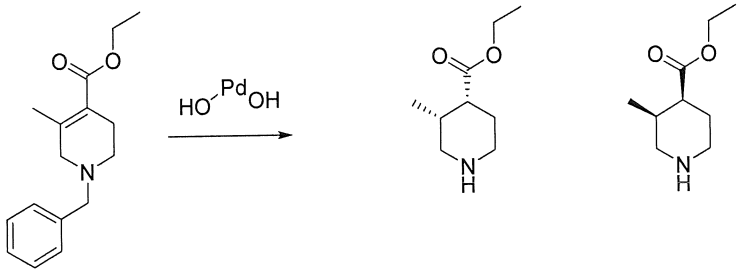
Bổ sung từng giọt oxalyl clorua (0,21 ml, 2,42 mmol) vào dung dịch của axit 2-(2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)axetic (309 mg, 1,21 mmol) trong EtOHMeOH (2,3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)axetat hyđroclorua (249 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 3,94 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 1,88 (m, 2H).

Chế phẩm #83: (3S,4S)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat, Axit Clohyđric



Không đối xứng

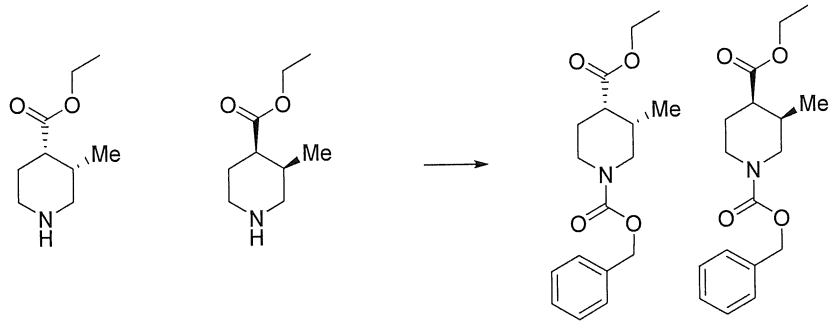
Bước 1: (cis)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat



Bình thót cổ được nạp bằng $Pd(OH)_2$ (2,71 g, 3,86 mmol) và được hòa tan trong EtOH (100 ml) dưới lớp phủ nitơ. Bổ sung dung dịch của etyl 1-benzyl-5-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-carboxylat (10 g, 38,6 mmol) (*Journal of Med Chem*, 2010, vol. 53,

21 p. 7682 – 7698) trong EtOH (50 ml) và sục phản ứng bằng bong bóng hyđro và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Lọc chất xúc tác ra và cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được dầu (cis)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat (29 g, 169 mmol, hiệu suất 97 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 0,1 phút; MS m/z: 130 $(M+H)^+$.

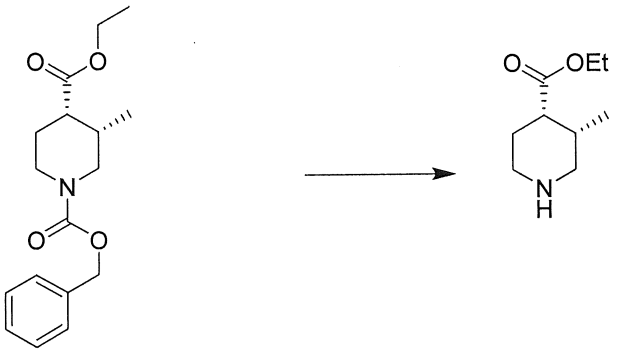
Bước 2: (3R,4R)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat, Axit Clohyđric và (3S,4S)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat, Axit Clohyđric



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (5,35 ml, 30,7 mmol) vào dung dịch của rac-(3R,4R)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat (5,00 g, 29,2 mmol) (hỗn hợp 10:1 của các chất đồng phân cis/trans) đã được hòa tan trong DCM (97 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong bình thót cổ 250 ml. Bổ sung benzyl 2,5-đioxopyroliđin-1-carboxylat (6,81 g, 28,6 mmol) từng mẻ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ cô phản ứng đến khô sau đó tái hòa tan trong ete. Rửa dung dịch bằng nước, dung dịch HCl 10% (2x 20 ml), sau đó là dung dịch nước muối (20 ml), và sau đó làm khô trên magie sulfat. Các chất đồng phân cis được tách ra bằng SFC điều chế: isopropanol 10% trong CO_2 (60 ml/phút, 140 bar, 40° C). Thời gian chu kỳ là 4,40 phút, với thời gian chạy đơn lẻ là 22 phút. HPLC loại isopropanol được sử dụng với SFC loại CO_2. Sắc ký sử dụng cột YMC-SC, 30 x 150 mm (hạt 5 µm).

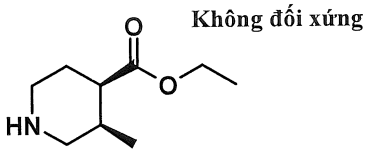
LC/MS (Phương pháp i) Rt = 1,60 phút; MS m/z: 306 (M+H)+.

Bước 3: (3S,4S)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat, axit clohyđric

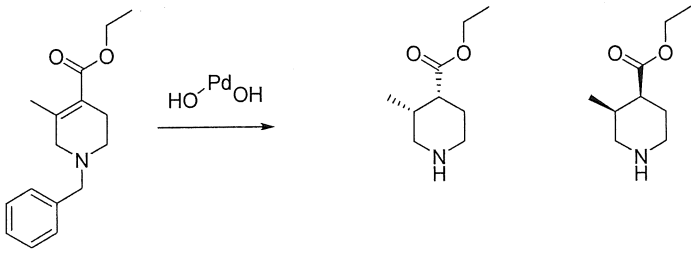


Bổ sung paladi trên cacbon (4,18 g, 3,93 mmol) vào bình thót cổ đáy tròn 50 ml dưới khoảng không nitơ. Hòa tan (3S,4S)-1-benzyl 4-etyl 3-metylpiperiđin-1,4-đicarboxylat (12 g, 39,3 mmol) trong EtOH (7 ml) và bổ sung vào bình thót cổ phản ứng. Sục bình thót cổ bằng khí quyển hyđro và sau đó khuấy trong khoảng 18 giờ. Khi hoàn thành, loại bỏ hyđro và lọc hỗn hợp qua miếng xelit®. Cô dung dịch đến khô. Bổ sung ete (10 ml) sau đó là HCl trong ete (58,9 ml, 58,9 mmol), mà kết tủa thành chất rắn màu trắng. Lọc chất rắn dưới luồng nitơ và sau đó làm khô trong lò chân không trong khoảng hai giờ. Thu gom nguyên liệu dưới dạng chất rắn màu trắng tinh khiết (3S,4S)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat, axit clohyđric (5,3 g, 25,5 mmol, hiệu suất 64,9 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 0,1 phút; MS m/z: 130 (M+H)+.

Chế phẩm #84: (3R,4R)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat, axit clohyđric



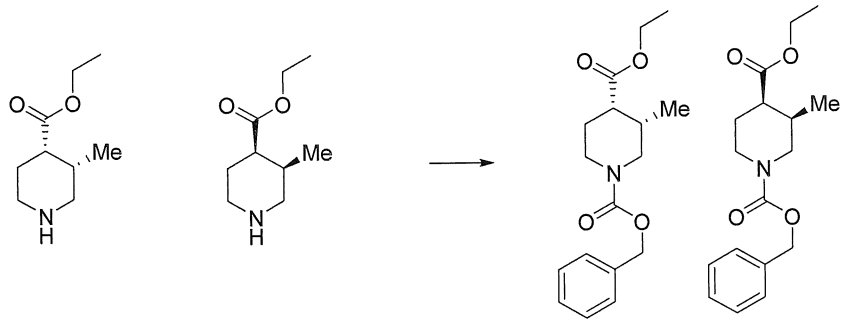
Bước 1: (cis)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat



Bình thót cổ được nạp bằng $Pd(OH)_2$ (2,71 g, 3,86 mmol) và được hòa tan trong EtOH (100 ml) dưới lớp phủ nitơ. Bổ sung dung dịch của etyl 1-benzyl-5-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-carboxylat (10 g, 38,6 mmol) (Journal of Med Chem, 2010, vol. 53, # 21 p. 7682 – 7698) trong EtOH (50 ml) và sục phản ứng bằng bong bóng hyđro và

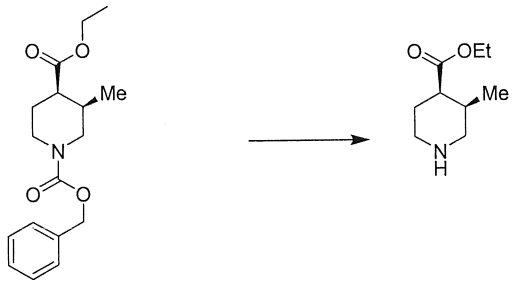
khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 18 giờ. Lọc chất xúc tác ra và cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được (cis)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat (29 g, 169 mmol, 97 %) dưới dạng dầu. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 0,1 phút; MS m/z: 130 (M+H)+.

Bước 2: (3R,4R)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat, axit clohyđric



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (5,35 ml, 30,7 mmol) vào dung dịch của rac-(3R,4R)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat (5,00 g, 29,2 mmol) (hỗn hợp 10:1 của các chất đồng phân cis/trans) đã được hòa tan trong DCM (97 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong bình thót cổ 250 ml. Bổ sung từng mẻ benzyl 2,5-đioxopyroliđin-1-carboxylat (6,81 g, 28,6 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ cô phản ứng đến khô sau đó tái hòa tan trong ete. Rửa dung dịch bằng nước, dung dịch HCl 10% (2x 20 ml), sau đó là dung dịch nước muối (20 ml), và sau đó làm khô trên magie sulfat. Các chất đồng phân cis được tách ra bằng SFC điều chế: isopropanol 10% trong CO_2 (60 ml/phút, 140 bar, 40° C). Thời gian chu kỳ là 4,40 phút, với thời gian chạy đơn lẻ là 22 phút. HPLC loại isopropanol được sử dụng với SFC loại CO_2. Sắc ký sử dụng cột YMC-SC, 30 x 150 mm (hạt 5 µm). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,60 phút; MS m/z: 306 (M+H)+.

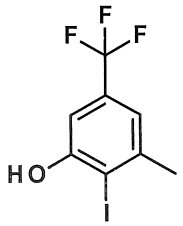
Bước 3: (3R,4R)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat, axit clohyđric



Bổ sung paladi trên cacbon (2,67 g, 2,505 mmol) vào bình thót cổ 500 ml 2 cổ được phun nitơ khô. Bổ sung lượng tối thiểu của EtOAc vào chất xúc tác ẩm, và sau đó bổ sung cẩn thận EtOH (200 ml) vào bình thót cổ trong khi khuấy. Bổ sung (3R,4R)-1-

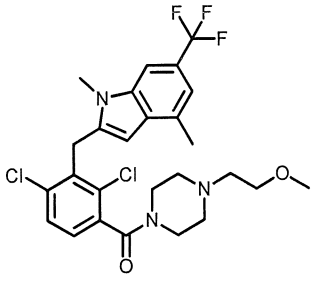
benzyl 4-etyl 3-metylpiperiđin-1,4-đicarboxylat (15,3 g, 50,1 mmol) trong 50 ml EtOH và sau đó phun bình thót cổ ba lần bằng khí quyển hyđro. Để phản ứng có khuấyqua đêm. Sau đó hút hỗn hợp bằng nitơ và sau đó lọc qua miếng xelit® và cô dịch lọc thành dầu thô. Hòa tan dầu trong ete (50 ml) và sau đó bổ sung HCl 4M trong ete. Lọc dung dịch vào phễu nung kết dưới luồng nitơ và sau đó làm khô trong lò chân không trong hai giờ để tạo ra (3R,4R)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat, axit clohyđric (6,88 g, 66%). LC/MS (Phương pháp i) Rt = 0,1 phút; MS m/z: 130 (M+H)+.

Chế phẩm #85: 2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenol

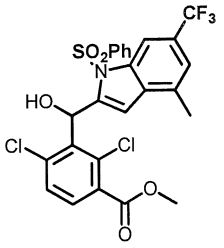


Bổ sung từng giọt natri nitrit (1,031 g, 14,95 mmol) trong dung dịch trong axit sulfuric (18 ml, 9,97 mmol) vào dung dịch của 2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)anilin (3 g, 9,97 mmol) (Chế phẩm #16, Bước A) trong axit axetic (30 ml, 9,97 mmol) và đã nguội xuống 10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng 30 phút giữa 10 và 15°C. Bổ sung từng giọt dung dịch này vào dung dịch hồi lưu của nước (54 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng 30 phút ở dòng hồi lưu. Để phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và chiết hỗn hợp hai lần với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenol (3 g, 100%) dưới dạng dầu màu da cam. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,19 phút; MS *m/z*: 301 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,96 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).

Ví dụ A: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)metanon

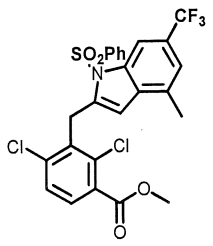


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Dung dịch của *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #16) (300 mg, 0,680 mmol) trong DMF (2 ml) được bổ sung $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (23,86 mg, 0,034 mmol), đồng(I) iođua (6,47 mg, 0,034 mmol), trietylamin (2 ml) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (229 mg, 0,884 mmol) (Chế phẩm #1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 110 °C dưới vi sóng trong 20 phút, và sau đó pha loãng bằng nước. Chiết lớp nước với EtOAc, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-60% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (400 mg, 99%) dưới dạng dầu màu nâu. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,33 phút; MS *m/z*: 630 $[M-H]^-$ + CH_3COOH. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (s, 1H) 7,80 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 5,56 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

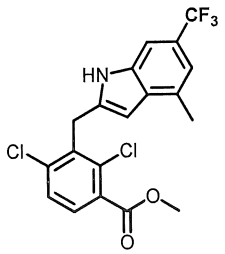
Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung trietylsilan (0,613 ml, 3,84 mmol), bo triflorua đietyl eterat (0,483 ml, 3,84 mmol) và TFA (0,046 ml) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (440 mg, 0,769 mmol) trong DCM (4,6 ml) đã lạnh xuống 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong

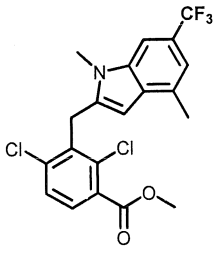
phòng trong một giờ, sau đó pha loãng bằng nước. Chiết lớp nước thu được bằng DCM và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (413 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu đen. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,79 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung từng giọt tetrabutylamoni florua (13,29 ml, 13,29 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (6,16 g, 11,07 mmol) trong THF (200 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong một giờ và bổ sung tetrabutylamoni florua (3,3 ml, 3,3 mmol) và hồi lưu trong một giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và lấy phần cặn trong EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi dưới giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (3,8 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,39 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)

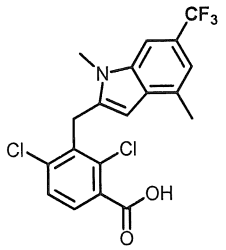
Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung từng phần natri hyđrua (0,402 g, 10,04 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (3,80 g, 9,13 mmol) trong DMF (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút sau đó bổ sung iođometan (0,628 ml, 10,04 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong một giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Lọc chất kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô để thu được metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (3,7 g, 94 %) dưới dạng chất rắn màu be.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,51 phút; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz ,1H), 7,70 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)

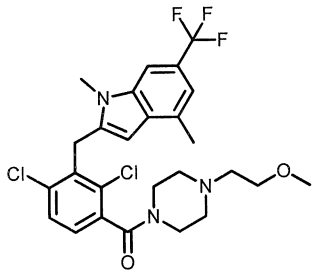
Bước 5: Axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bổ sung lithi hyđroxit (0,722 g, 17,20 mmol) trong nước (50 ml) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (3,7 g, 8,60 mmol) trong THF (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong đêm sau đó cô dưới áp suất giảm. Lấy phần cặn trong nước và axit hóa đến độ pH = 3-4 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Lọc chất kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (3,5 g, hiệu suất 95 %) dưới dạng bột màu trắng.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,08 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,55 (rộng, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)

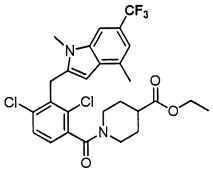
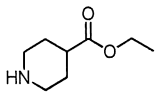
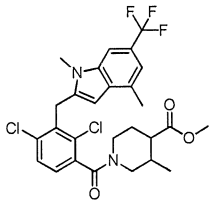
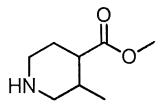
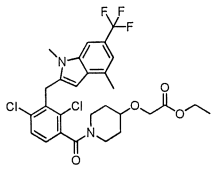
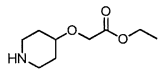
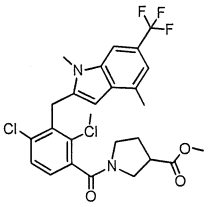
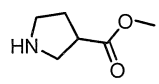
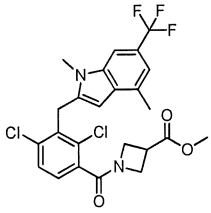
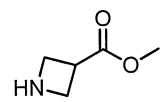
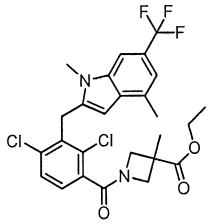
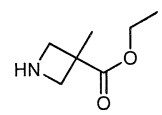
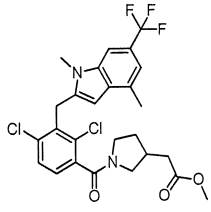
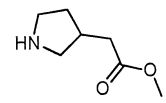
Bước 6: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)metanon

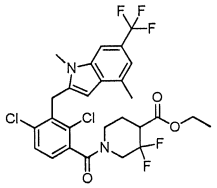
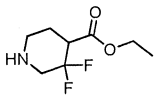
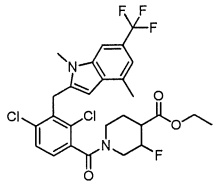
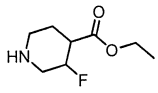
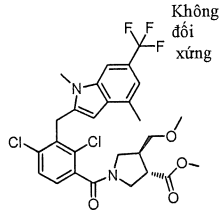
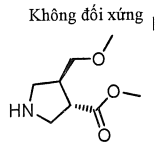
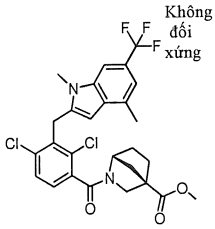
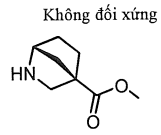
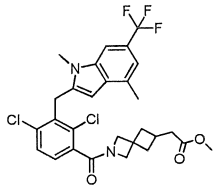
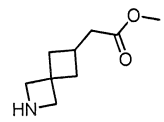
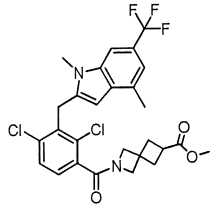
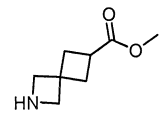
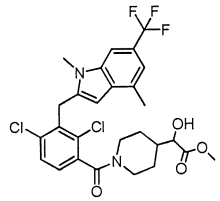
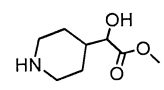


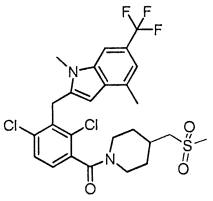
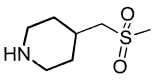
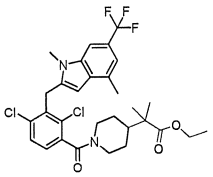
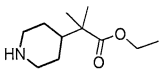
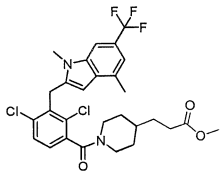
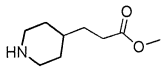
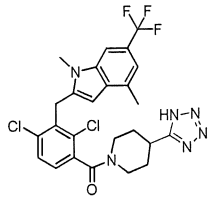
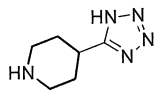
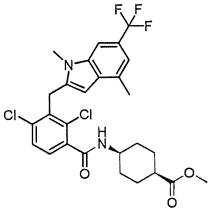
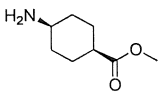
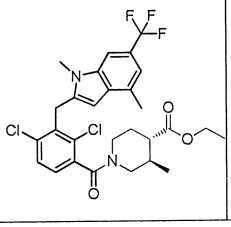
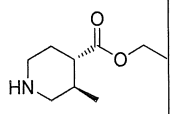
Bổ sung trietylamin (0,044 ml, 0,319 mmol), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit (49,5 mg, 0,319 mmol) và 1-hyđroxybenzotriazol (43,0 mg, 0,319 mmol) vào dung dịch của axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (102 mg, 0,245 mmol) trong DCM (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung 1-(2-metoxyetyl)piperazin (0,044 ml, 0,294 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM) để tạo ra (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)metanon (59 mg, 43,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,34 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$.

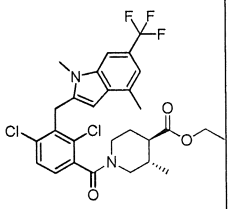
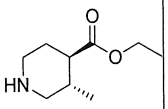
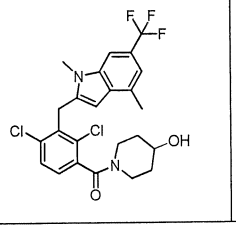
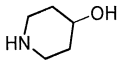
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 16,7Hz,1H), 4,43 (d, *J* = 16,7Hz,1H), 3,92 (s, 3H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,42 (t, *J* = 5,7Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 6H), 2,36 (s, 3H).

Bảng A. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ A, Bước 5) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

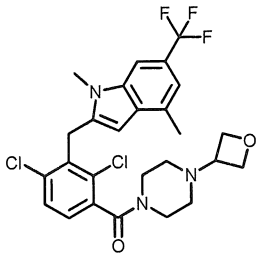
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A-1			3,38 (Phương pháp h)	555
A-2			3,35 (Phương pháp h)	555
A-3			3,28 (Phương pháp h)	585
A-4			3,15 (Phương pháp h)	527
A-5			3,10 (Phương pháp h)	513
A-6			3,35 (Phương pháp h)	541
A-7			3,19 (Phương pháp h)	541

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A-8			3,43 phút (Phương pháp h)	591
A-9			2,72 phút (Phương pháp i)	573
A-10			2,59 phút (Phương pháp i)	571
A-11			2,63 (Phương pháp i)	553
A-12			2,66 (Phương pháp i)	567
A-13			2,60 (Phương pháp i)	553
A-14			2,42 (Phương pháp i)	571

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A-15			1,84 (Phương pháp g)	575
A-16			2,84 (Phương pháp i)	597
A-17			2,62 (Phương pháp i)	569
A-18			1,79 (Phương pháp g)	551
A-19	 Và chất đồng phân đối ảnh	 Và chất đồng phân đối ảnh	2,63 (Phương pháp i)	555
A-20			3,05 (Phương pháp i)	569

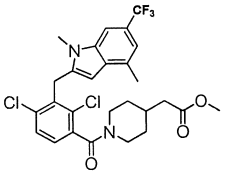
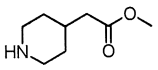
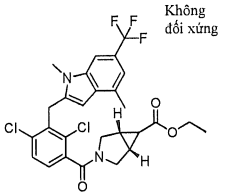
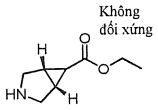
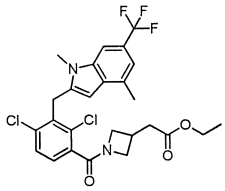
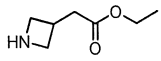
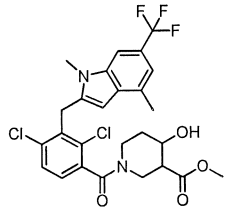
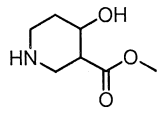
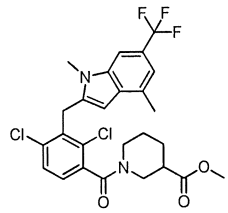
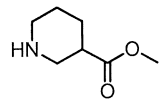
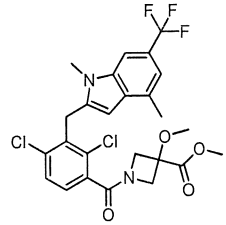
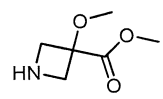
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A-21			3,05 (Phương pháp i)	569
A-22			2,90 (Phương pháp g)	501

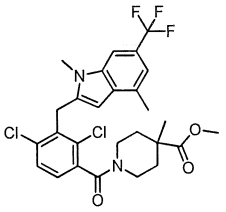
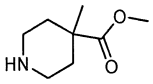
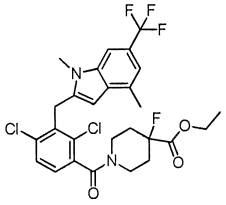
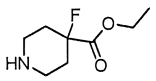
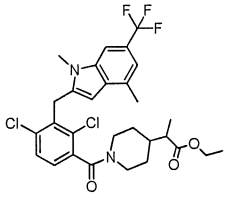
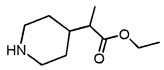
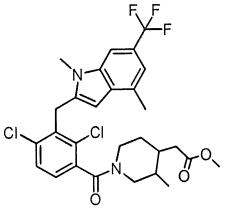
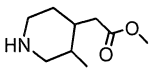
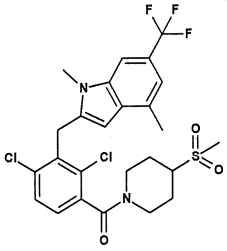
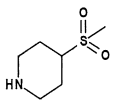
Ví dụ A1: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon



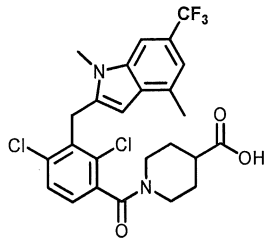
Bổ sung HATU (110 mg, 0,288 mmol) và 4-metylmorpholin (106 µl, 0,961 mmol) vào dung dịch của axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ A, Bước 5) (100 mg, 0,240 mmol) trong DMF (519 µl). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó bổ sung 1-(oxetan-3-yl)piperazin (41,0 mg, 0,288 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và lọc chất kết tủa tạo thành và rửa bằng nước và nghiền nhỏ trong đietylete để tạo ra (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon (81 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 540 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,43 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (m; 2H), 3,43 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,38-2,18 (m, 4H).

Bảng A1. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ A, Bước 5) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A1-1			3,30 (Phương pháp h)	555
A1-2			3,32 (Phương pháp h)	553
A1-3			3,24 (Phương pháp h)	541
A1-4			2,95 (Phương pháp h)	557
A1-5			3,30 (Phương pháp h)	541
A1-6			3,16 (Phương pháp h)	543

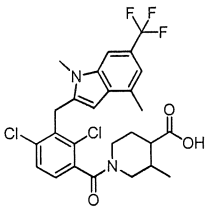
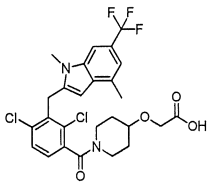
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A1-7			3,41 (Phương pháp h)	555
A1-8			3,38 (Phương pháp h)	573
A1-9			2,80 (Phương pháp i)	583
A1-10		 (Chế phẩm #50)	2,71 (Phương pháp i)	569
A1-11			1,78 (Phương pháp g)	561

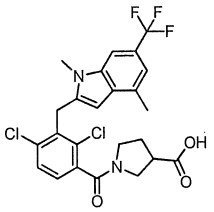
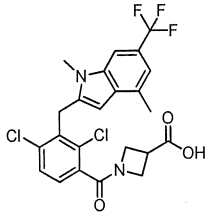
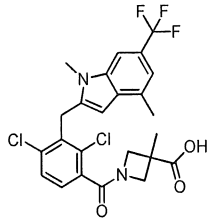
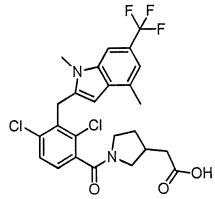
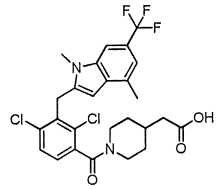
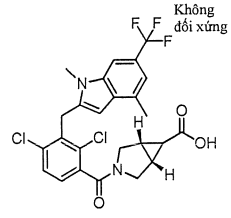
Ví dụ B: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

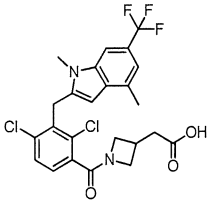
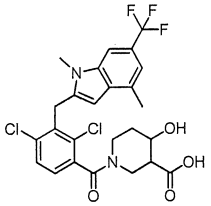
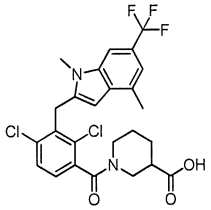
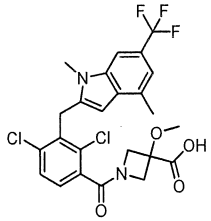
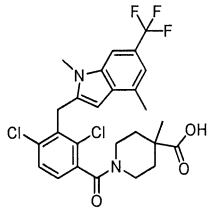
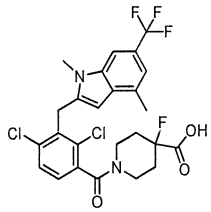


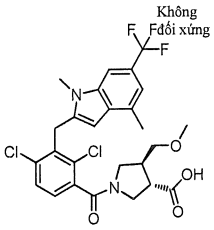
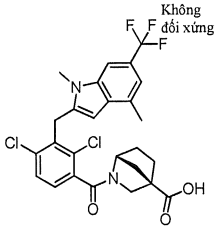
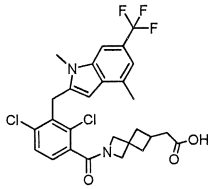
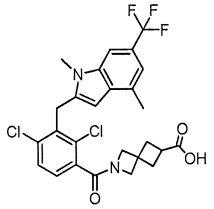
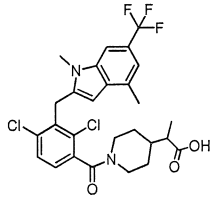
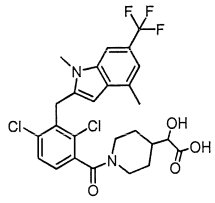
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic (1,465 g, hiệu suất 95 %) được điều chế từ etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (Bảng A. A-1) (1,6 g, 2,88 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,79 phút; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 13,36 (rộng, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (m, 2H)

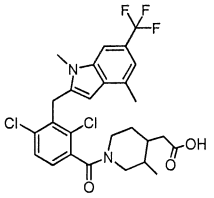
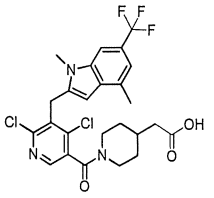
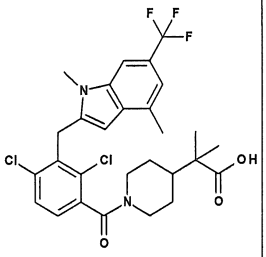
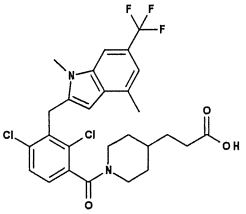
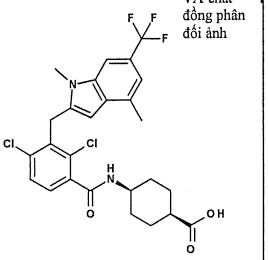
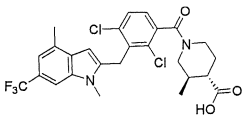
Bảng B. Các Ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình bắt đầu từ este thích hợp (như được mô tả trong các Bảng A và A1, BH).

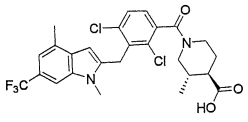
Ví dụ	Sản phẩm	Este	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-1		A-2	1,82	541
B-2		A-3	1,79	557

Ví dụ	Sản phẩm	Este	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-3		A-4	1,76	513
B-4		A-5	1,74	499
B-5		A-6	1,80	513
B-6		A-7	1,80	527
B-7		A1-1	1,82	541
B-8	 Không đối xứng	A1-2	1,76	525

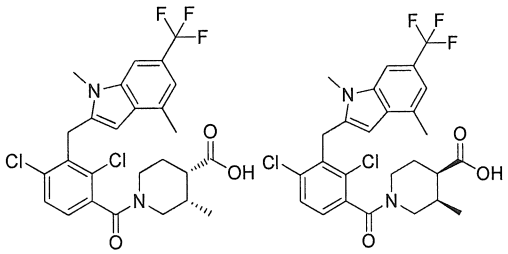
Ví dụ	Sản phẩm	Este	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-9		A1-3	1,74	513
B-10		A1-4	1,70	543
B-11		A1-5	2,92	527
B-12		A1-6	2,76	529
B-13		A1-7	1,86	541
B-14		A1-8	1,92	545

Ví dụ	Sản phẩm	Este	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-15	 Không đối xứng	A-10	1,82	557
B-16	 Không đối xứng	A-11	1,85	539
B-17		A-12	1,86	553
B-18		A-13	1,82	539
B-19		A1-9	1,87	555
B-20		A-14	1,79	557

Ví dụ	Sản phẩm	Este	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-21		A1-10	1,88	555
B-22		BH-1	1,74	542
B-23		A-16	2,51 (Phương pháp i)	569
B-24		A-17	1,89 (Phương pháp g)	555
B-25		A-19	1,84 (Phương pháp g)	541
B-26		A-20	2,32 (Phương pháp i)	541

Ví dụ	Sản phẩm	Este	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-27		A-21	2,32 (Phương pháp i)	541

Ví dụ B.2: axit (3S,4S)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic và axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic



Hòa tan axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic (Ví dụ B1, Bảng B, 400 mg) trong metylen clorua và tinh chế bằng cách sử dụng Phương pháp o của các phương pháp tinh chế không đối xứng (Bảng 2). Các phân đoạn của chất đồng phân rửa giải thứ nhất được gom lại và được phân tích.

Axit (3S,4S)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic (0,123 g, 0,227 mmol, hiệu suất 28,7 %) LC/MS (Phương pháp l) R_t = 2,5 phút; MS *m/z*: 539 $[M-H]^-$, 541 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12,33 (bs, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,15-4,55 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,18-2,92 (m, 2H), 2,72-

2,63 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 3H), 2,34-2,06 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 2H), 0,95-0,70 (m,4H)

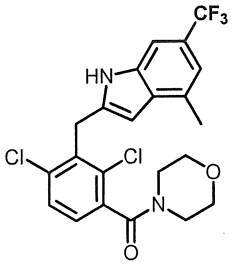
HPLC không đối xứng 2,9 phút (Phương pháp n, ee >99%).

Các phân đoạn của đỉnh rửa giải thứ hai được gom lại và được phân tích.

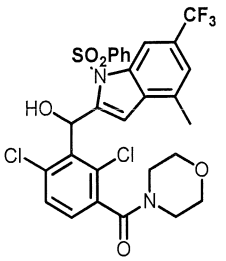
Axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic (0,138 g, 0,255 mmol, hiệu suất 32,2 %) LC/MS (Phương pháp l) R_t = 2,5 phút; MS *m/z*: 539 $[M-H]^-$, 541 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12,33 (bs, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,15-4,55 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,18-2,92 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 3H), 2,34-2,06 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 2H), 0,95-0,70 (m,4H).

HPLC không đối xứng 3,7 phút (Phương pháp n, ee >99%).

Ví dụ C: (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



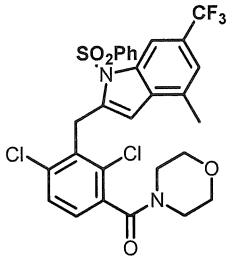
Bước 1: (2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (3,7 g, 87%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #16) (3 g, 6,80 mmol) và (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (2,78 g, 8,84 mmol) (Chế phẩm #3). LC/MS (Phương pháp k) R_t = 3,10 phút; MS *m/z*: 627[M+H]$^+$.

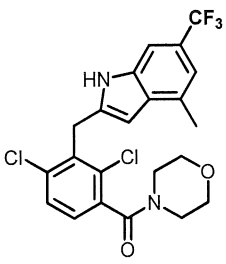
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Bước 2: (2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



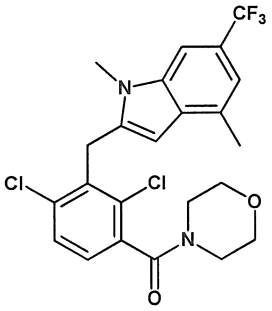
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, (2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (3 g, 86%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (3,67 g, 5,85 mmol). LC/MS (Phương pháp k) R_t = 3,56 phút; MS *m/z*: 611[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (130 mg, 59%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (286 mg, 0,468 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,36phút; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,55 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

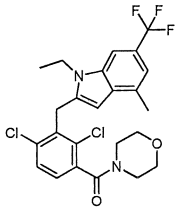
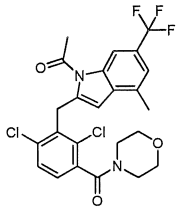
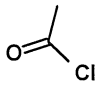
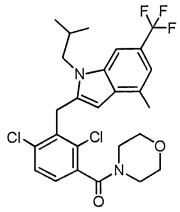
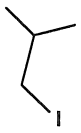
Ví dụ D: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



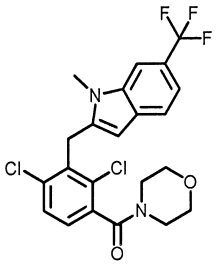
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (26 mg, 50%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ C) (50 mg, 0,106 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,91 phút; MS *m/z*: 485$[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,0Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

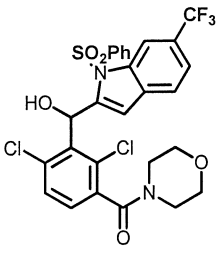
Bảng D. Các chất tương tự sau đây được điều chế từ (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ C) bằng cách sử dụng cùng quy trình và bằng cách sử dụng chất có ái lực điện tử thích hợp.

Ví dụ	Sản phẩm	Chất có ái lực điện tử	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
D-1		EtI	1,96	499
D-2			1,86	513
D-3			2,11	527

Ví dụ E: (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

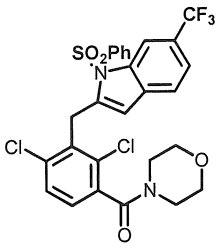


Bước 1: (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon:



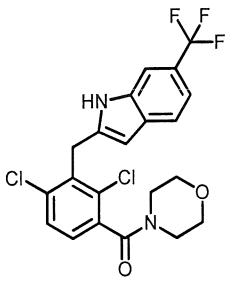
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (491 mg, 81%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (420 mg, 0,983 mmol) (Chế phẩm #29) và (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (402 mg, 1,28 mmol) (Chế phẩm #3). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,77 phút; MS *m/z*: 612[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

Bước 2: (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



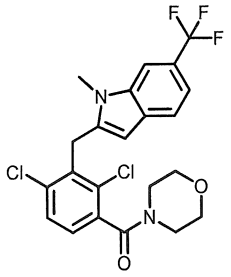
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (196 mg, 47%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (430 mg, 0,701 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,00 phút; MS *m/z*: 597 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,21 (m, 2H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



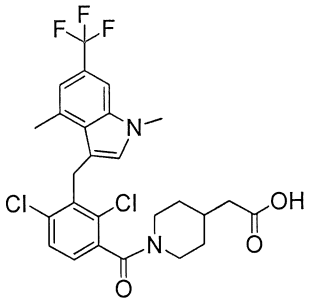
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, (2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (103 mg, 69%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (182 mg, 0,305 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,76 phút; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (s, 1H),7,65 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,0Hz, *J* = 4,0Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Bước 4: (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

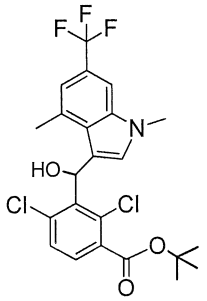


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (68 mg, 77%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (86 mg, 0,188 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Ví dụ F: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

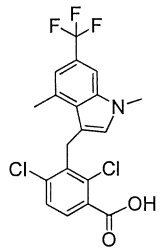


Bước 1: tert-butyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat



Bổ sung lithi điisopropylamit (1,816 ml, 3,63 mmol) đã được pha loãng trong THF (10 ml) và đã lạnh xuống 0°C vào dung dịch của tert-butyl 2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #33, Bước A) (748 mg, 3,03 mmol) trong THF (20 ml) và đã lạnh xuống -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Ở nhiệt độ -78°C, bổ sung 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-carbalđehyt (Chế phẩm #51) (730 mg, 3,03 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút. Sau đó để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Chiết lớp nước với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đến khô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-50% trong xyclohexan) để tạo ra tert-butyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (355 mg, 23%) dưới dạng chất rắn màu da cam. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,79 phút; MS *m/z*: 546 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 5,93 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,54 (s, 9H)

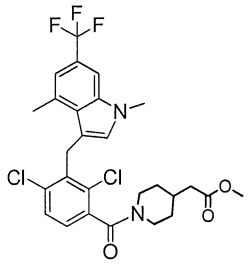
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoic (20 mg, 31%) được điều chế từ tert-butyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-

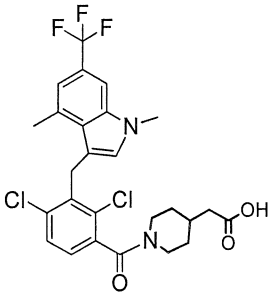
yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (50 mg, 0,10 mmol). Hỗn hợp với inđolin tương ứng (30%) LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,56 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (65 mg, 77%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoic (50 mg, 0,12 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (26 mg, 0,13 mmol). Hỗn hợp với inđolin tương ứng (22%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,72 phút; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$

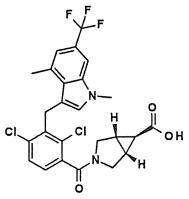
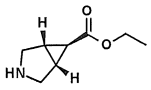
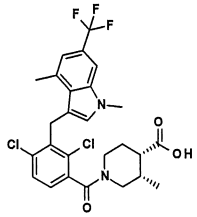
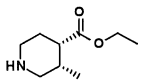
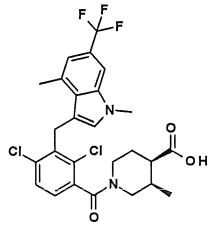
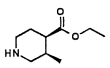
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



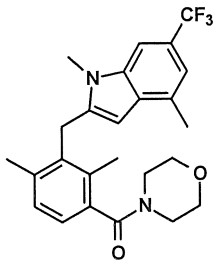
Bổ sung natri hyđroxit (11,70 mg, 0,293 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (65mg, 0,117 mmol) trong đioxan, (1,25 ml) và nước (0,5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 45°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Lấy phần cặn trong nước và axit hóa đến khi độ pH = 3-4 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Rửa chất kết tủa thu được bằng nước và làm khô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng LC/MS điều chế (Phương pháp l2) để tạo ra axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (18 mg, 28%) dưới

dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,92 phút; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,12 (br, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,39 và 7,32 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,78 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

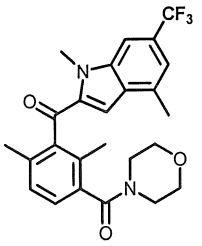
Bảng F. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl)metyl)benzoic (Ví dụ F, Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
F1-1			1,87 (Phương pháp g)	525
F1-2			1,95 (Phương pháp g)	541
F1-3			1,90 (Phương pháp g)	541

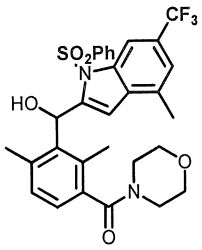
Ví dụ G: (3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon



Ví dụ G1:(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanon

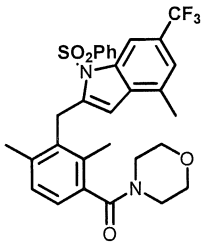


Bước 1: (3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon



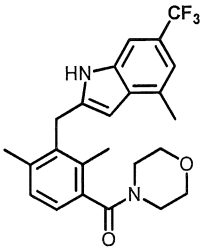
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (374mg, 94%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #16) (300 mg, 0,680 mmol) và (3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (223 mg, 0,816 mmol) (Chế phẩm #4). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,05 phút; MS *m/z*: 587 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,45 (m, 3H).

Bước 2: (2,4-đimetyl-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



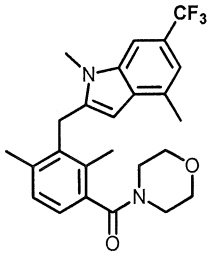
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, (2,4-đimetyl-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (346 mg, 95%) được điều chế từ (3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (374 mg, 0,638 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,30 phút; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

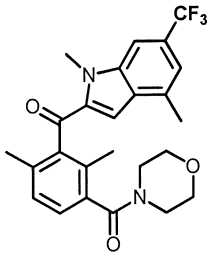
Bước 3: (2,4-đimetyl-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, (2,4-đimetyl-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (198 mg, 76%) được điều chế từ (2,4-đimetyl-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (346 mg, 0,606 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,80phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,39 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Bước 4: (3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon và (2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanon:



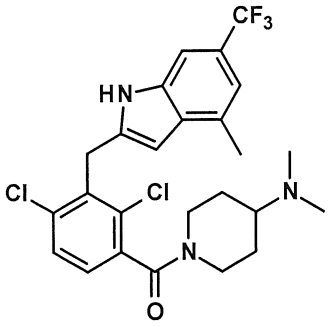


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (30 mg, 19%) được điều chế từ (2,4-đimetyl-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (154 mg, 0,358 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 445[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

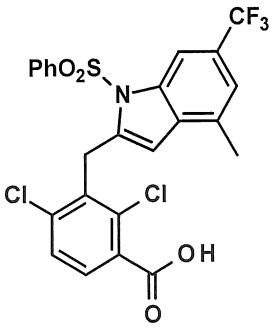
Phản ứng này cũng tạo ra sản phẩm oxy hóa mà được phân lập và được xác định đặc điểm: (2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanon (32 mg, 19%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,84 phút; MS *m/z*: 459[M+H]$^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ví dụ H: (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon

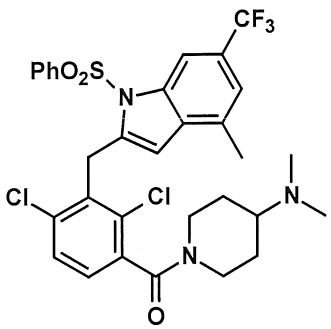


Bước 1: axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (280 mg, 82%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (Ví dụ A, Bước 2,) (350 mg, 0,629 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,33 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

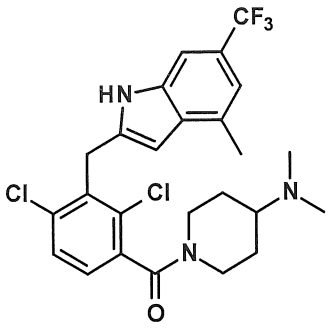
Bước 2: (2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon (305 mg, 72%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (350 mg, 0,645 mmol) và N,N-đimetylpiperiđin-4-amin (165 mg, 1,29 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,34 phút; MS *m/z*: 652 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,27 (m, 2H).

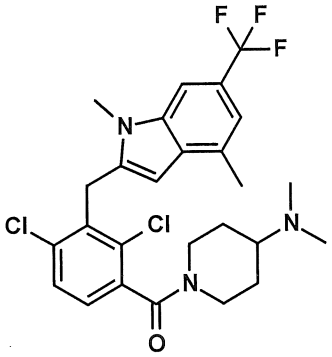
Bước 3: (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon:



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon (190 mg, 86%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon (280 mg, 0,429 mmol).

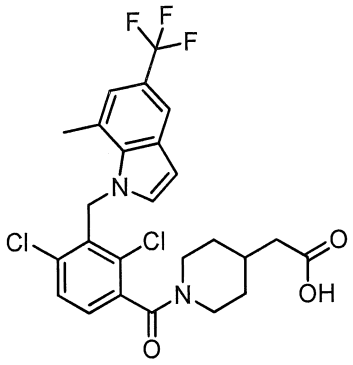
LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,22 phút; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,40 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,32 (m, 2H).

Ví dụ I: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon

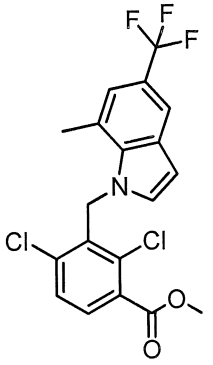


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon (10 mg, 13%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)metanon (Ví dụ H, Bước 3) (75 mg, 0,146 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,29 phút; MS *m/z*: 526 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,92 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,32 (m, 2H).

Ví dụ J: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic-

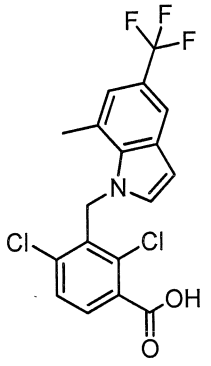


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoat



Bổ sung natri hyđrua (0,188 g, 4,69 mmol) vào dung dịch của 7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol (Chế phẩm #49) (0,850 g, 4,27 mmol) trong N,N-đimetylformamit (10,67 ml) và đã lạnh xuống 0°C và khuấy phản ứng 30 phút. Bổ sung metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #1, Bước B) (1,272 g, 4,27 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và EtOAc. Các lớp được tách ra và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước sau đó là dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoat (1,55 g, 80%). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,32 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).

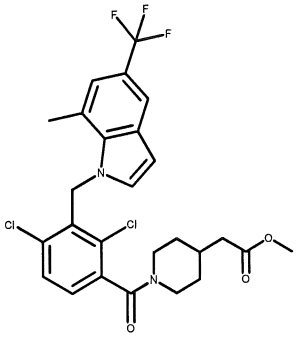
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ F, Bước 4, axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoic (1,44 g, 96%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoat (1,55 g, 3,72 mmol).

LC/MS (Phương pháp j) R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,8 (br, 1H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,95 (s, 3H).

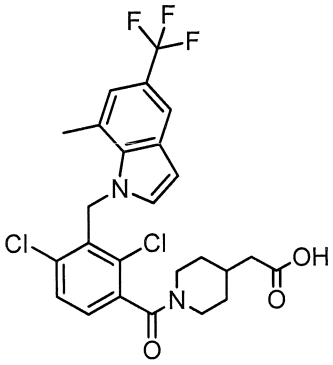
Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (118 mg, 88%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,25 mmol) và metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (62,6, 0,32 mmol).

LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,10 phút; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,70 và 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 và 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H)

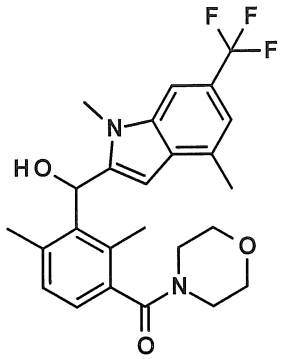
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



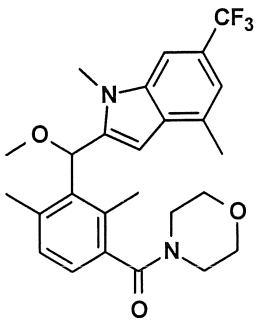
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (99 mg, 89%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (114 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (br, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 và 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 và 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

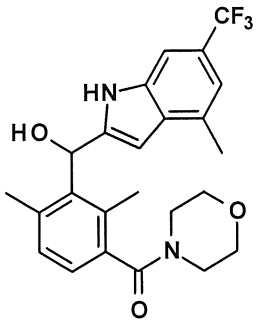
Ví dụ K: (3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon



Ví dụ K1: (3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(metoxy)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon

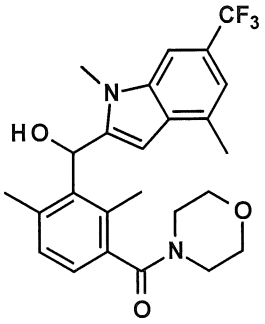


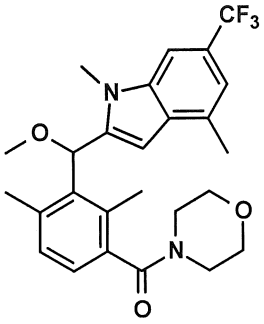
Bước 1: (3-(hyđroxy(4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, (3-(hyđroxy(4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (189 mg, 39%) được điều chế từ (3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ G, Bước 1) (629 mg, 1,072 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,66 phút; MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,32 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 4,8Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (m, 2H) 6,38 (s, 1H), 6,24 (d, *J* = 4Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,136 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Bước 2: (3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon và (3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(metoxy)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon



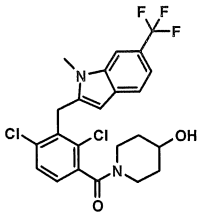


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (14 mg, 7%) được điều chế từ (3-(hyđroxy(4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (189 mg, 0,423 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,70 phút; MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,96 và 5,92 (s,

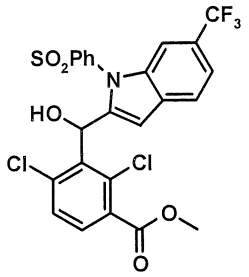
1H), 3,86 và 3,82 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,39 và 2,38 (s, 3H), 2,34 và 2,31 (s, 3H), 2,21 và 2,19 (s, 3H).

Trong phản ứng này sản phẩm metyl hóa hai lần cũng được phân lập và được xác định đặc điểm dưới dạng (3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(metoxy)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (0,5 mg, 0,2%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,65-3,48 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Ví dụ L: (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon



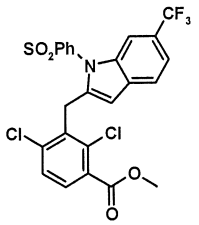
Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (7,8 g, 78%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #29) (7,00 g, 16,4 mmol) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (Chế phẩm #1) (4,7 g, 18,1 mmol).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,27 phút; MS *m/z*: 540 $[M-H]^-$ +CH_3COOH. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

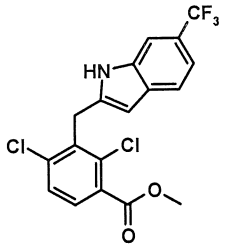
Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, metyl 2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (6,3 g, 90%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (7,15 g, 12,8 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,73 phút; MS *m/z*: 540 $[M-H]^-$.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 5,68 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,86 (s, 3H).

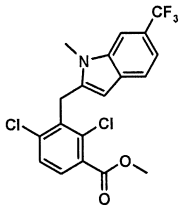
Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, metyl 2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (4,3 g, 93%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (6,2 g, 11,4 mmol).

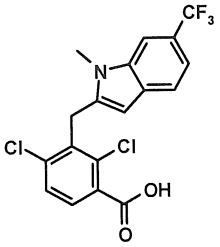
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,23 phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,5 (rộng, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 6Hz, *J* = 1,5Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,87 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (3,86 g, 89%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (4,17 g, 10,37 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,06 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic

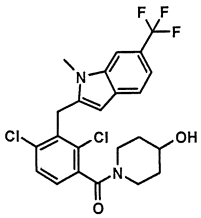


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (1,53 g, 87%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,81 g, 4,35 mmol).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,08 phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$.

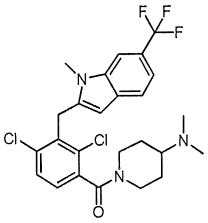
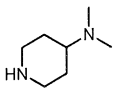
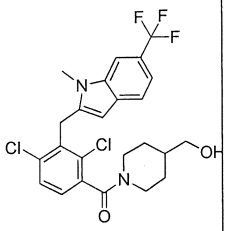
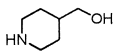
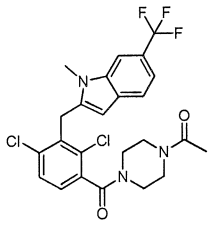
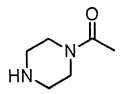
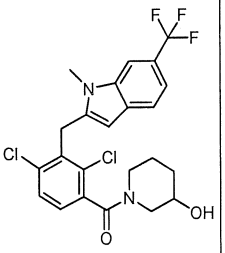
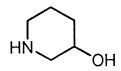
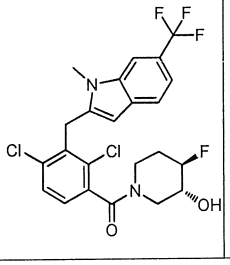
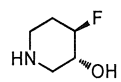
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9Hz , *J* = 1,5Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Bước 6: (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon

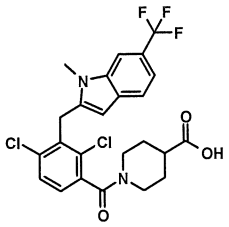


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon (65 mg, 53%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,249 mmol) và piperiđin-4-ol (37,7 mg, 0,37 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,70 phút; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 6,3Hz, *J* = 1,8Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,3Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 6Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,39 (m, 2H).

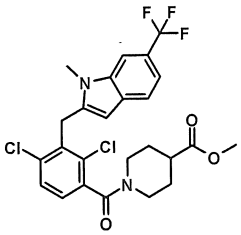
Bảng L. Các chất tương tự sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ l, Bước 5) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
L-1			1,21	512
L-2			1,74	499
L-3			1,69	510 (
L-4			1,75	485
L-5			1,76	503

Ví dụ M: axit 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic



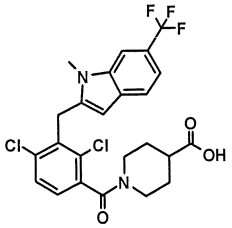
Bước 1: metyl 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (172 mg, 73%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ l, Bước 5) (180 mg, 0,448 mmol) và metyl 4-piperiđincarboxylat (96 mg, 0,67 mmol).

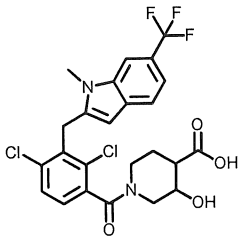
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,17 phút; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4Hz, 0,5H), 7,39 (d, *J* = 8,4Hz, 0,5H), 7,26 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 5,72 và 5,69 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,62 và 3,58 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,13-2,94 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Bước 2: axit 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

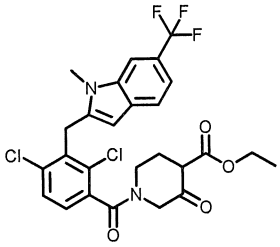


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic (154 mg, 93%) được điều chế từ metyl 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (170 mg, 0,32 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 513 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,32 (rộng, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4Hz, 0,5H), 7,39 (d, *J* = 8,4Hz, 0,5H), 7,24 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,50 (m, 2H).

Ví dụ N: axit 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-carboxylic



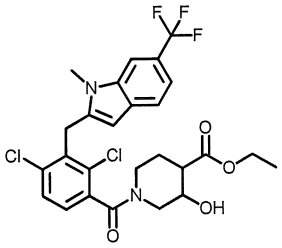
Bước 1: etyl 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-oxopiperiđin-4-carboxylat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, etyl 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-oxopiperiđin-4-carboxylat (221 mg, 59%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ l, Bước 5) (250 mg, 0,62 mmol) và etyl 3-oxopiperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (194 mg, 0,93 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,52 phút; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,73 và 5,69 (s, 1H), 4,48 (s, 2H),

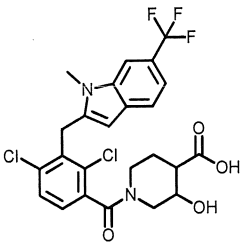
4,30 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,51 (m,2H), 3,32 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 1,20 (m, 3H).

Bước 2: etyl 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-carboxylat:



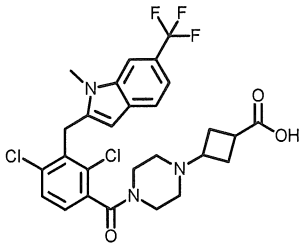
Huyền phù của etyl 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-oxopiperiđin-4-carboxylat (218 mg, 0,393 mmol) trong EtOHMeOH (4 ml) đã lạnh xuống 0°C được bổ sung $NaBH_4$ (7,43 mg, 0,196 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 5°C trong 4 giờ. Lại bổ sung $NaBH_4$ (7,43 mg, 0,196 mmol) và khuấy phản ứng trong 5 giờ ở nhiệt độ 5°C. Thủy phân phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-70% trong xyclohexan) để tạo ra etyl 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-carboxylat (150 mg, 69%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,40 và 5,22 và 5,13 và 5,00 và 4,82 (m, 1H), 4,52-4,25 (m, 3H), 4,22-4,00 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (m, 0,5H), 3,38-3,18 (m, 0,5H), 3,10-2,55 (m, 2,5H), 2,45 (m, 0,5H), 2,00-1,40 (m, 2H), 1,18 (m, 3H).

Bước 3: axit 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-carboxylic

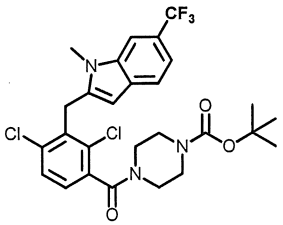


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-carboxylic (73 mg, 66%) được điều chế từ etyl 1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-carboxylat (Ví dụ M, Bước 2) (116 mg, 0,208 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,60 phút; MS *m/z*: 527 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,47 (m, 3H), 4,19 và 4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,63 và 1,50 (m, 1H).

Ví dụ O: axit 3-(4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylic

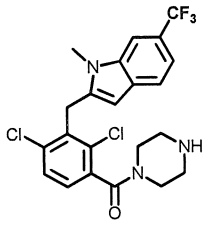


Bước 1: *tert*-butyl 4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat



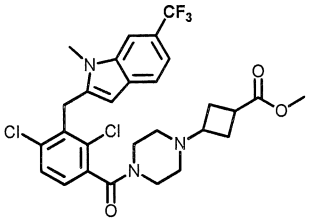
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, *tert*-butyl 4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (840 mg, 100%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ l, Bước 5) (500 mg, 1,243 mmol) và 1-boc-piperazin (347 mg, 1,86 mmol). LC /MS (Phương pháp h) R_t = 3,42 phút.; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (*J* = 9Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

Bước 2: (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon



Bổ sung TFA (8 ml, 104 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (840 mg, 1,473 mmol) trong DCM (32 ml) và đã lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Pha loãng chất thô bằng DCM và rửa nó bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (850 mg, 100%) dưới dạng bột màu da cam. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,07 phút; MS *m/z*: 470 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,51 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,73 (m, 2H).

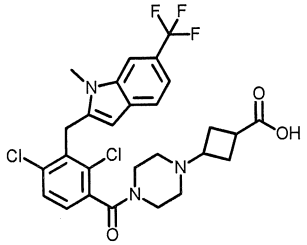
Bước 3: metyl 3-(4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylat



Bổ sung axit axetic (50 µl, 0,873 mmol) vào dung dịch của (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (50 mg, 0,106 mmol) và metyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (31,8 mg, 0,149 mmol) trong 1,2-đicloetan (1,4 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó bổ sung natri triaxetoxyborohyđrua (33,8 mg, 0,159 mmol) và tiếp tục khuấy trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 3-(4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylat (80

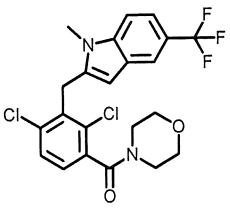
mg, 100%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,46 phút; MS *m/z*: 582 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,51 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,36-2,05 (m, 8H).

Bước 4: axit 3-(4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylic

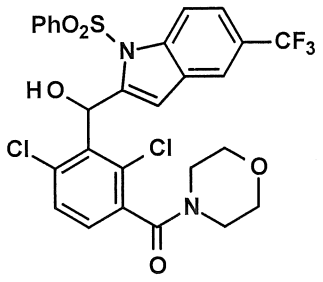


Bổ sung natri hyđroxit (54,9 mg, 1,374 mmol) vào dung dịch của metyl 3-(4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylat (200 mg, 0,343 mmol) trong đioxan (3,75 ml) và nước (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô dưới áp suất giảm. Lấy phần cặn trong nước và axit hóa đến khi độ pH = 3-4 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Sau khi chiết bằng EtOAc, làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra axit 3-(4-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylic (115 mg, 57%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,30 phút, 1,33phút; MS *m/z*: 568 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,90 (m, 2H).

Ví dụ P: (2,4-điclo-3-((1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

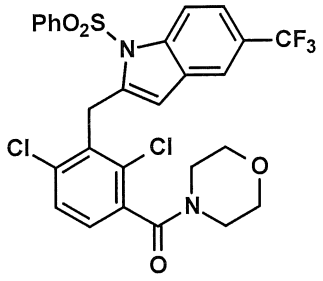


Bước 1: (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (850 mg, 74%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-4-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (được mô tả trong bằng sáng chế FR2890071) (800 mg, 1,873 mmol), và (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (647 mg, 2,060 mmol) (Chế phẩm #3). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,92 phút; MS *m/z*: 613 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,77 và 6,71 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

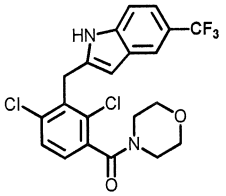
Bước 2: (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (540 mg, 58%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (840 mg, 1,369 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,33 phút; MS *m/z*: 597 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,33 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m,

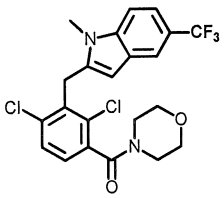
4H), 7,49 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-((5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3 (2,4-điclo-3-((5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (230 mg, 69%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (500 mg, 0,837 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,86 phút; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,55 (rộng, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

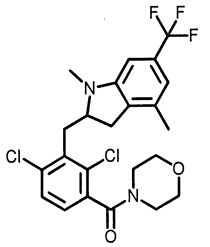
Bước 4: (2,4-điclo-3-((1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



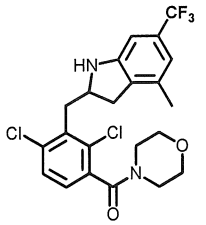
Bổ sung đimetyl sulfat (0,031 ml, 0,328 mmol) và xesi cacbonat (143 mg, 0,437 mmol) vào dung dịch của (2,4-điclo-3-((5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (100 mg, 0,219 mmol) trong ACNACN (2 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên magie sulfat. Tinh chế phần cặn bằng LC/MS điều chế để tạo ra (2,4-điclo-3-((1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (50 mg, 45%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,78 phút; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,78 (s, 1H),

7,66 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Ví dụ Q: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)inđolin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

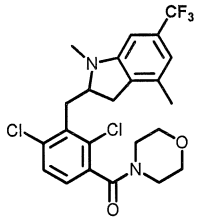


Bước 1: (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)inđolin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



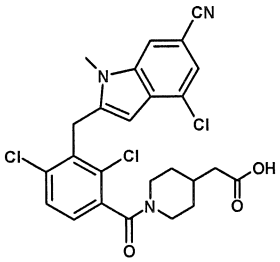
Bổ sung natri xyanoborohyđrua (170 mg, 2,71 mmol) cho mỗi phân đoạn vào dung dịch của (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)-metanon (Ví dụ C) (256 mg, 0,543 mmol) trong TFA (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và bổ sung dung dịch NaOH 1N trong nước (độ pH 7). Chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng LC/MS điều chế để tạo ra (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)inđolin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (82 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,08 phút; MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,58 (d, J = 9Hz, 1H), 7,32 (J = 9Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,49 (dm, 1H), 6,14 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).

Bước 2: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)inđolin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

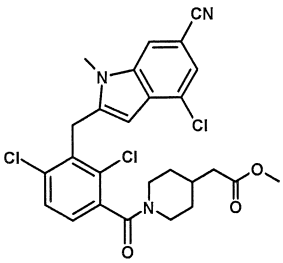


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)inđolin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (5 mg, 20%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)inđolin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)-metanon (24 mg, 0,051 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,97 phút; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,61 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,82 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,14 (s, 3H).

Ví dụ R: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat

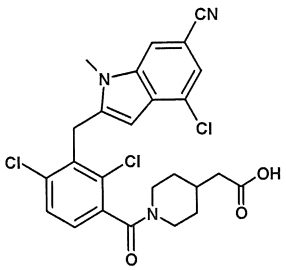


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (101 mg, 83%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví

dụ DQ, Bước 6) (90 mg, 0,23 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (66,4 mg, 0,34 mmol).

LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,43 phút; MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,17 (m, 1H), 7,68 và 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,51 và 7,50 (s, 1H), 7,47 và 7,40 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,68 và 5,65 (m, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,96 và 3,95 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

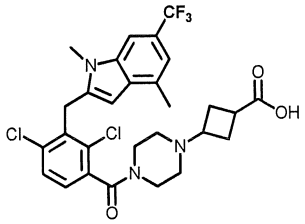
Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



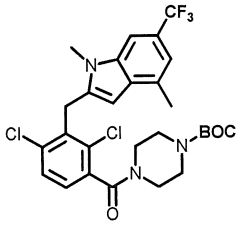
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (93 mg, 95%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (101 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,63 phút; MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 và 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,46 và 7,39 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,68 và 5,66 (m, 1H), 4,49 (m, 3H), 3,96 và 3,95 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 193 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ví dụ S: axit 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylic

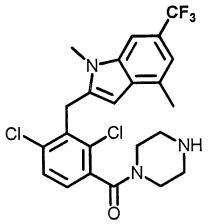


Bước 1: *tert*-butyl 4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, *tert*-butyl 4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (700 mg, 100%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ A, Bước 5) (500 mg, 1,201 mmol) và 1-boc-piperazin (336 mg, 1,8 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,49 phút; MS *m/z*: 584 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,49 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,46 (m, 9H).

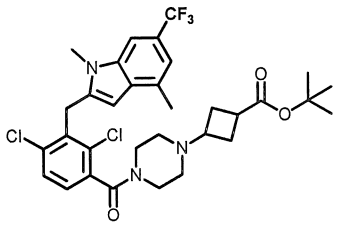
Bước 2: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ O, Bước 2, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (535mg, 92%) được điều chế từ *tert*-butyl 4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (700mg, 1,198 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,73 phút; MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,49 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,87

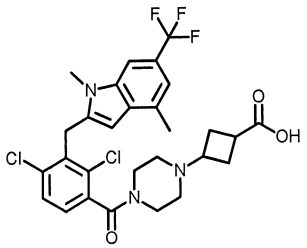
(s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

Bước 3: *tert*-butyl 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ O, Bước 3, *tert*-butyl 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylat (105mg, 80%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (100 mg, 0,206 mmol) và *tert*-butyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (52,7 mg, 0,310 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,39 phút; MS *m/z*: 638 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (m, 6H), 2,17 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

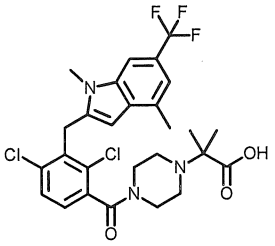
Bước 4: axit 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylic:



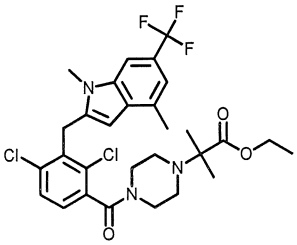
Bổ sung TFA (0,8 ml, 10,38 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylat (105 mg, 0,164 mmol) trong DCM (3,5 ml) và đã lạnh xuống 0°C. Loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Pha loãng chất thô bằng DCM và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô

trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Lấy chất thô trong nước và điều chỉnh độ pH về 7. Chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylic (45 mg, 45,8%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,38 phút; MS *m/z*: 582 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (pyridin-d_5, 500 MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,32 (m, 8H), 2,26 (s, 3H).

Ví dụ T: axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropanoic



Bước 1: etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropanoat

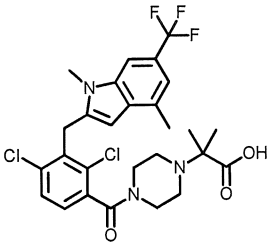


Bổ sung kali cacbonat (42,8 mg, 0,310 mmol) vào dung dịch của (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (Ví dụ S, Bước 2) (50 mg, 0,103 mmol) và etyl 2-bromoisobutyrat (60,4 mg, 0,310 mmol) trong DMF (0,3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong đêm. Bổ sung kali cacbonat (3 đương lượng) và etyl 2-bromoisobutyrat (3 đương lượng) và tiếp tục khuấy trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và EtOAc. Chiết lớp nước với EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 20-80%

trong xyclohexan) để tạo ra etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropanoat (30 mg, 49%).

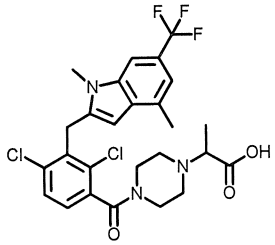
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,35 phút; MS *m/z*: 598 $[M+H]^+$

Bước 2: axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropanoic

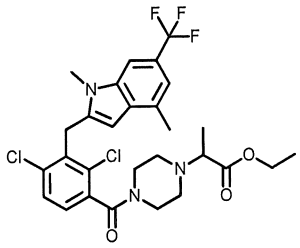


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ O, Bước 4, axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropanoic (60 mg, 96%) được điều chế từ etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropanoat (60 mg, 0,100 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,59 phút; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,19 (s, 6H).

Ví dụ U: axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)propanoic

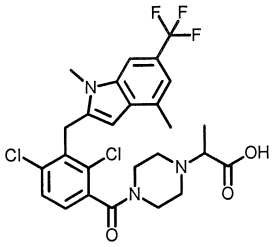


Bước 1: etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)propanoat



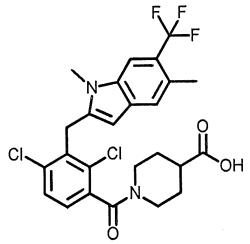
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ T, Bước 1, etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)propanoat (43 mg, 66%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (Ví dụ S, Bước 2) (50 mg, 0,103 mmol) và etyl 2-bromopropionat (28 mg, 0,155 mmol). LC/MS (Phương pháp k) R_t = 3,05 phút; MS *m/z*: 584 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 2,71 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (m, 6H).

Bước 2: axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)propanoic

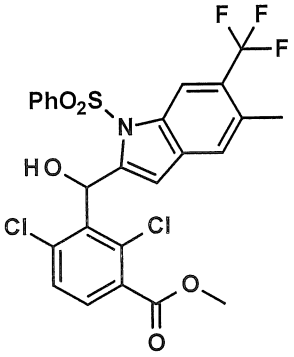


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ O, Bước 4, axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)propanoic (45 mg, 53%) được điều chế từ etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)propanoe (85 mg, 0,145 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,52 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (m, 3H), 3,16 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,73 (m, 3H).

Ví dụ V: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

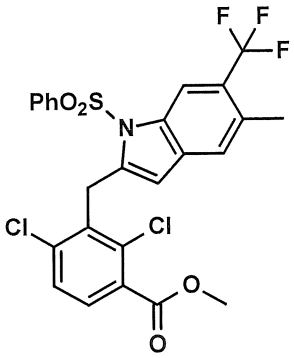


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(5-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



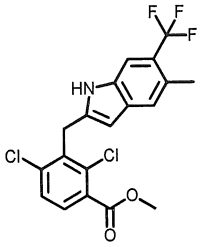
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(5-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1 g, 96%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-4-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #17) (800 mg, 1,813 mmol) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (Chế phẩm #1) (564 mg, 2,176 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,36 phút; MS *m/z*: 630 $[M-H]^-$+CH_3COOH ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,68-7,53 (m, 6H), 6,97 (d, *J* = 3Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((5-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



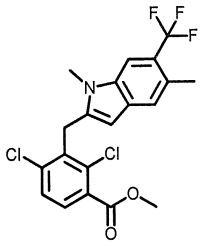
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, metyl 2,4-điclo-3-((5-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (841 mg, 87%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(5-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl) (1 g, 1,747 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,80 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((5-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



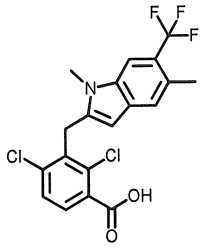
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, metyl 2,4-điclo-3-((5-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (420 mg, 67%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (841 mg, 1,512 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,43 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,35 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



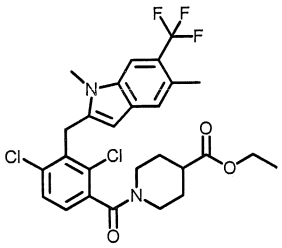
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (530 mg, 84%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (592 mg, 1,422 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,57 phút; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



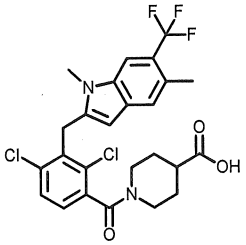
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (424 mg, 100%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (438 mg, 1,018 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,13 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,67 (rộng, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Bước 6: etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat



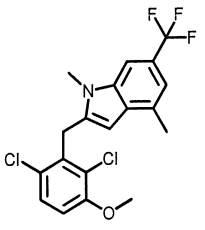
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (133 mg, 100%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,240 mmol) và etyl piperiđin-4-carboxylat (37,8 mg, 0,24 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,43 phút; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 6Hz, 0,5H), 7,38 (m, 1,5H), 5,60 và 5,58 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,18 (m, 3H).

Bước 7: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

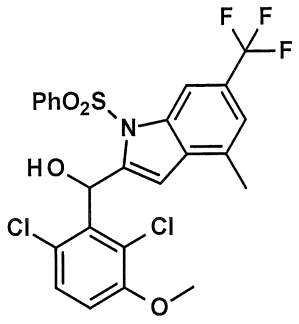


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 1-(2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic (102 mg, 77%) được điều chế từ etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,5-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (133 mg, 0,239 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,82 phút; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,40 (rộng, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 10Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 10Hz, 0,5H), 7,37 (m, 1,5H), 5,60 và 5,58 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,53 (m, 2H).

Ví dụ W: 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol

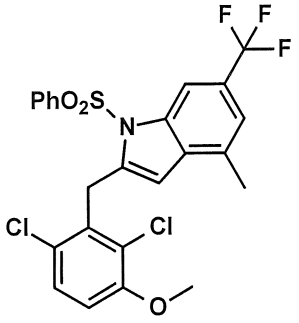


Bước 1: (2,6-điclo-3-metoxyphenyl)(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanol



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (2,6-điclo-3-metoxyphenyl)(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanol (2,51 g, 90%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #16) (2,262 g, 5,13 mmol) và 1-(2,6-điclo-3-metoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (Chế phẩm #7 (1,54 g, 6,66 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,39 phút; MS *m/z*: 602 $[M-H]^-$+CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,98 (d, 6Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

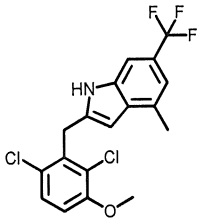
Bước 2: 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (2,12 g, 87%) được điều chế từ (2,6-điclo-3-metoxyphenyl)(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanol (2,5 g, 4,59 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,85 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,93

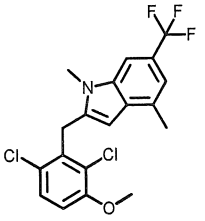
(m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,53 (d, J = 9Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Bước 3: 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol



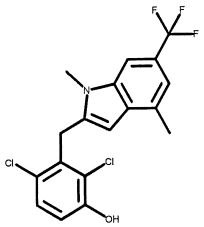
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (1,52 g, 98%) được điều chế từ 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (2,12 g, 4,01 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,47 phút; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,50 (rộng, 1H), 7,52 (d, J = 9Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Bước 4: 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol



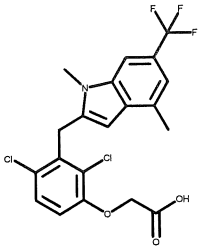
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (517 mg, 93%) được điều chế từ 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (1,36 g, 3,50 mmol) LC/MS (Phương pháp g) R_t 2,17 phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 2,35 (s, 3H).

Ví dụ X: 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenol

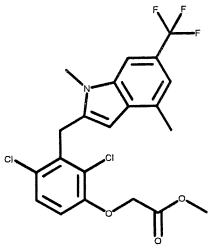


Dung dịch của 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (Ví dụ W) (0,517 g, 1,285 mmol) trong DCM (51,4 ml) và đã làm lạnh ở nhiệt độ -10°C được bổ sung BBr_3 (3,86 ml, 3,86 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ và làm ấm ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Thủy phân phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và chiết hỗn hợp bazơ bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ liên tục bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-30% trong xyclohexan) để tạo ra 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenol (389 mg, 78 %). LC/MS (Phương pháp g) R_t 1,97 phút; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,58 (rộng, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ Y: axit 2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)axetic



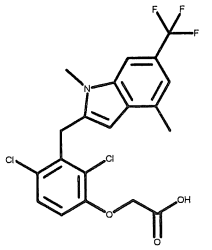
Bước 1: metyl 2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)axetat



Dung dịch của 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenol (Ví dụ X) (100 mg, 0,258 mmol) trong ACN (1 ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (92 mg, 0,283 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung metyl bromoaxetat (0,036 ml, 0,386 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 7

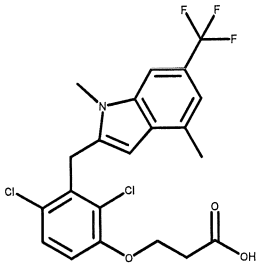
giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-30% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)axetat (98 mg, 83 %). LC/MS (Phương pháp h) R_t 3,46 phút; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Bước 2: axit 2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)axetic



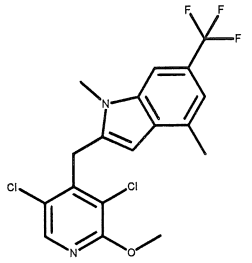
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)axetic (88 mg, 93%) được điều chế từ metyl 2-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)axetat (98 mg, 0,213 mmol) LC/MS (Phương pháp g) R_t 1,98 phút; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 13,30 (rộng, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ví dụ Y1: axit 3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)propanoic

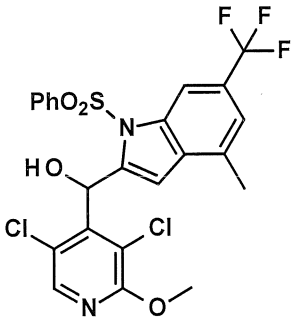


Bổ sung NaH (23,18 mg, 0,580 mmol) vào dung dịch của 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenol (Ví dụ X) (150 mg, 0,386 mmol) trong DMF (2 ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung beta-propiolacton (0,036 ml, 0,580 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp, và axit hóa hỗn hợp đến độ pH=3-4 bằng dung dịch HCl 1N. Lọc chất rắn, rửa bằng nước và đietyl ete và làm khô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng MeOH 0-20% trong DCM) để tạo ra axit 3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)propanoic (101 mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp g) R_t 1,97 phút; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,56 (rộng, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,2Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,2Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,30 (t, J = 6Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,74 (t, J = 6Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ Z: 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol

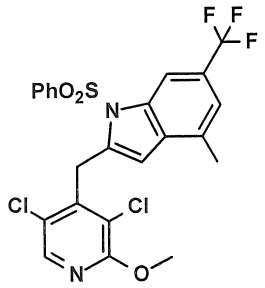


Bước 1: (3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanol



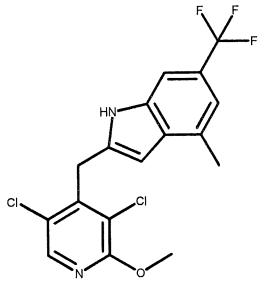
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanol (3,47 g, 94%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #16) (3 g, 6,80 mmol) và 1-(3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)prop-2-yn-1-ol (Chế phẩm #15) (1,894 g, 8,16 mmol). LC/MS (Phương pháp k) R_t 3,59 phút; MS *m/z*: 545 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Bước 2: 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol



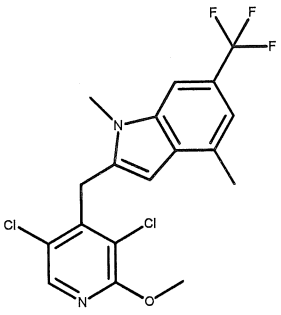
Bổ sung thionyl clorua (19,95 µl, 0,275 mmol) vào dung dịch của (3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanol (50 mg, 0,092 mmol) trong cloform (420 µl) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một đêm. Bazơ hóa hỗn hợp phản ứng (độ pH 8) bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Chiết lớp nước thu được với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong axit axetic (420 µl) và bổ sung kẽm (30,0 mg, 0,458 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó lọc, rửa bằng DCM và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn với EtOAc và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (50 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu be. LC/MS (Phương pháp k) R_t 4,19 phút; MS *m/z*: 529 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Bước 3: 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol



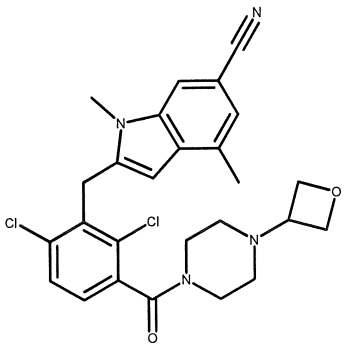
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (1,2 g, 86%) được điều chế từ 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (1,9 g, 3,59 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t 3,45 phút; MS *m/z*: 389 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Bước 4: 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol

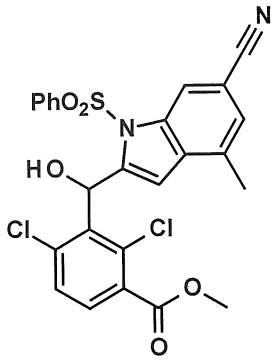


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (963 mg, 77%) được điều chế từ 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (1,2 g, 3,08 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t 3,60 phút; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ AA: 2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



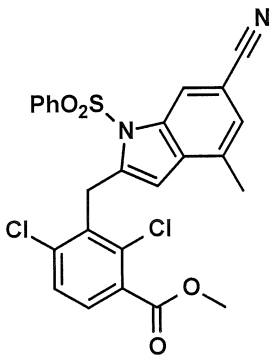
Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, thu được metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (1,32 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu nâu từ *N*-(5-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #18) (1,4 g, 3,52mmol) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (Chế phẩm #1) (1,093 g, 4,22 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,97 phút; MS *m/z*: 587[M-H]$^-$ + CH_3COOH.

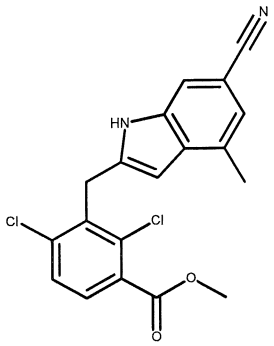
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, thu được metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,6 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (1,52 g, 2,87mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,45 phút; MS *m/z*: 513 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

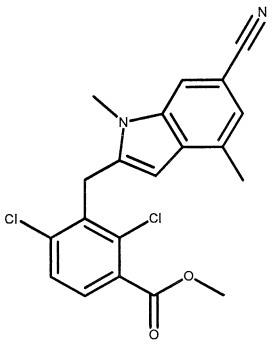
Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (850 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu nâu từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,6 g, 3,12 mmol).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,03 phút; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,66 (rộng, 1H), 7,76 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

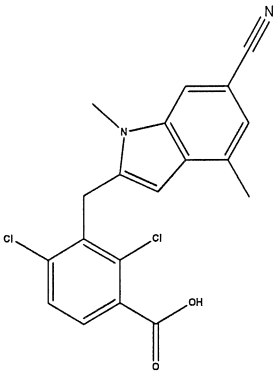
Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (660 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu be từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (847 mg, 2,27 mmol).

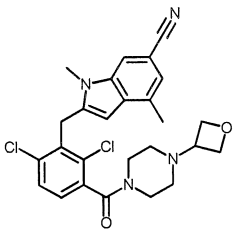
LC/MS (Phương pháp k) R_t = 3,29 phút; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



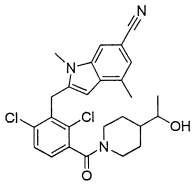
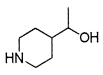
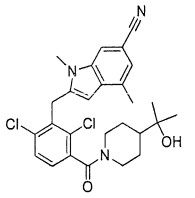
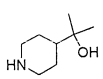
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (660 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (655 mg, 1,69 mmol). LC/MS (Phương pháp k) R_t = 2,82 phút; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

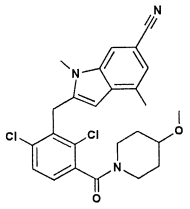
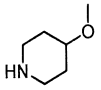
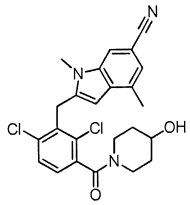
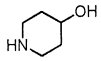
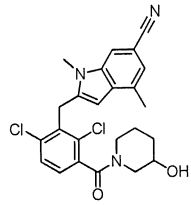
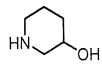
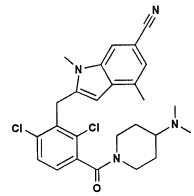
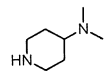
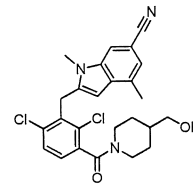
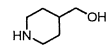
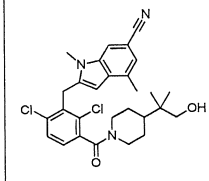
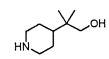
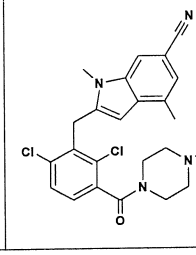
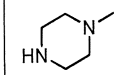
Bước 6: 2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril

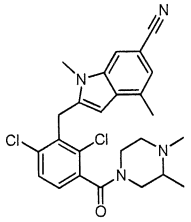
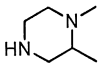
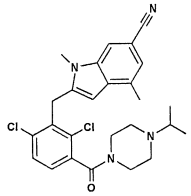
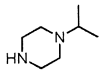
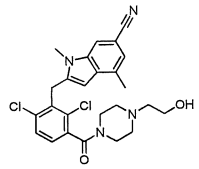
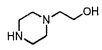
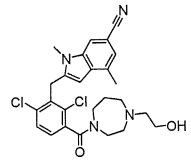
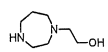
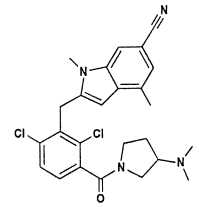
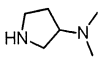
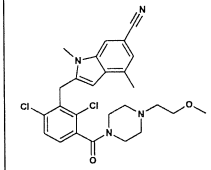
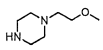
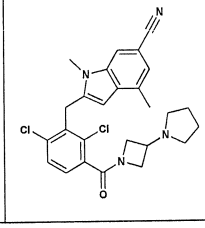
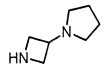


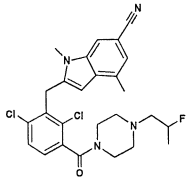
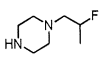
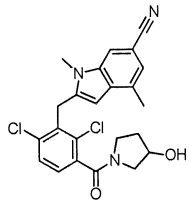
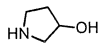
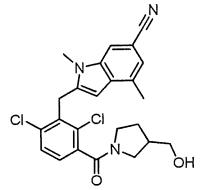
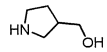
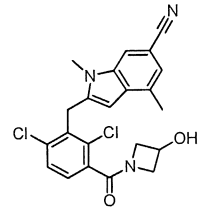
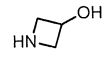
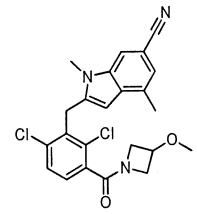
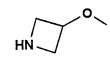
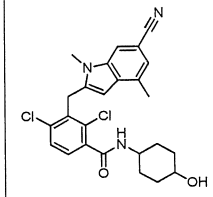
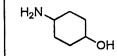
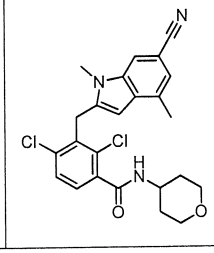
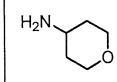
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A.1, thu được 2-(2,6-điclo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (700 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (600 mg, 1,608 mmol) và 1-(oxetan-3-yl)piperazin (260 mg, 1,83 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,47 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (m, 2H).

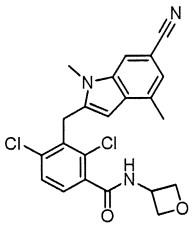
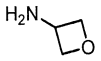
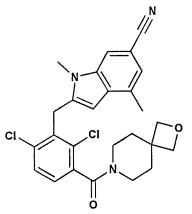
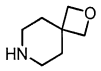
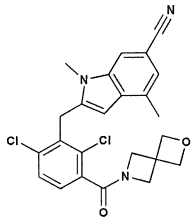
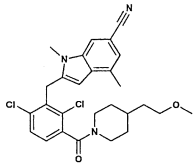
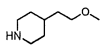
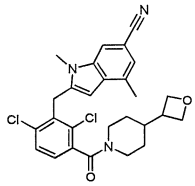
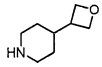
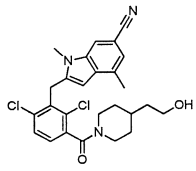
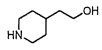
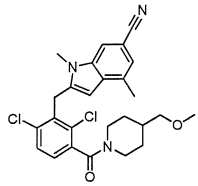
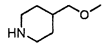
Bảng AA. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ AA, Bước 5) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

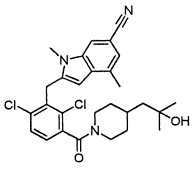
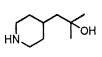
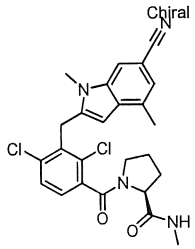
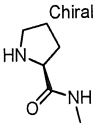
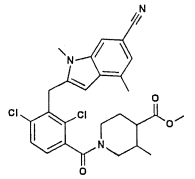
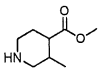
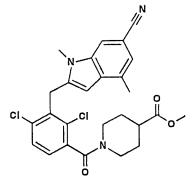
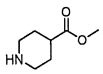
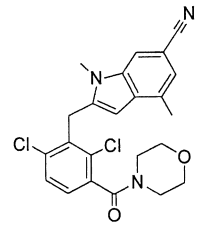
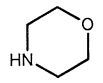
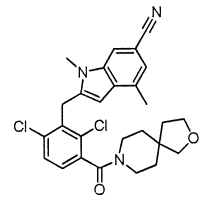
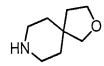
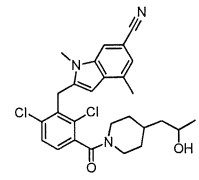
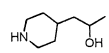
Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-1			1,62 (Phương pháp g)	484
AA-2			1,67 (Phương pháp g)	498

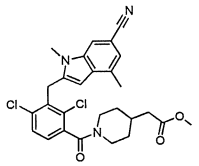
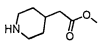
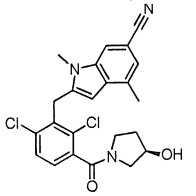
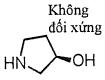
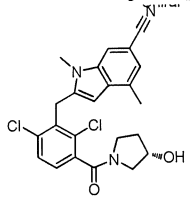
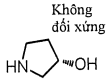
Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-3			1,73 (Phương pháp g)	470
AA-4			1,51 (Phương pháp g)	456
AA-5			1,56 (Phương pháp g)	456
AA-6			1,09 (Phương pháp g)	483
AA-7			1,55 (Phương pháp g)	470
AA-8			1,75 (Phương pháp g)	512
AA-9			1,08 (Phương pháp g)	455

Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-10			1,10 (Phương pháp g)	469
AA-11			1,12 (Phương pháp g)	483
AA-12			1,07 (Phương pháp g)	485
AA-13			1,08 (Phương pháp g)	499
AA-14			1,08 (Phương pháp g)	469
AA-15			1,15 (Phương pháp g)	499
AA-16			1,10 (Phương pháp g)	481

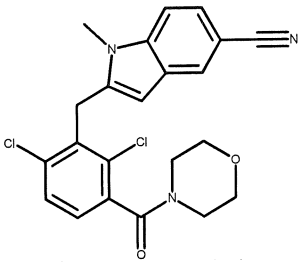
Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-17			1,38 (Phương pháp g)	501
AA-18			1,49 (Phương pháp g)	442
AA-19			1,52 (Phương pháp g)	456
AA-20			1,47 (Phương pháp g)	428
AA-21			1,65 (Phương pháp g)	442
AA-22			1,52 (Phương pháp g)	470
AA-23			1,60 (Phương pháp g)	456

Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-24			1,52 (Phương pháp g)	428
AA-25			1,63 (Phương pháp g)	482
AA-26			1,55 (Phương pháp g)	454
AA-27			1,85 (Phương pháp g)	498
AA-28			1,68 (Phương pháp g)	496
AA-29			1,60 (Phương pháp g)	484
AA-30			1,80 (Phương pháp g)	484

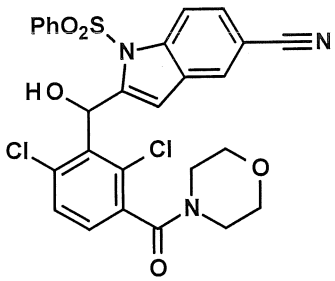
Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-31			1,74 (Phương pháp g)	512
AA-32			1,49 (Phương pháp g)	483
AA-33			1,80 (Phương pháp g)	512
AA-34			2,85 (Phương pháp h)	498
AA-35			1,61 (Phương pháp g)	442
AA-36			1,68 (Phương pháp g)	496
AA-37			1,63 (Phương pháp g)	498

Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-38			2,89 (Phương pháp h)	512
AA-39	Không đối xứng 	Không đối xứng 	1,46 phút (Phương pháp g)	442
AA-40	Không đối xứng 	Không đối xứng 	1,46 phút (Phương pháp g)	442

Ví dụ AB: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-inđol-5-carbonitril



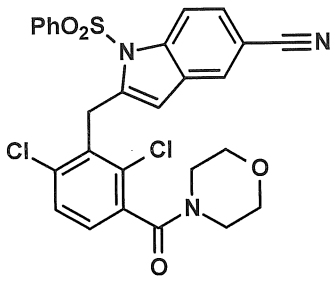
Bước 1: 2-((2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-5-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, thu được 2-((2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-5-carbonitril (500 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu từ (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (Chế phẩm #3) (319 mg, 1,015 mmol) và *N*-(4-xyano-2-iođophenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #19) (300 mg, 0,781 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,52 phút; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,14 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

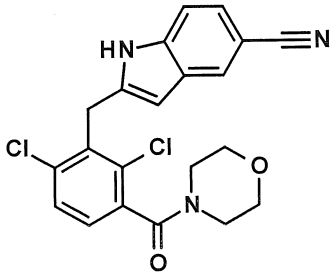
Bước 2: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-5-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, thu được 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-5-carbonitril (20 mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ 2-((2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-5-carbonitril (70 mg, 0,123 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,78 phút; MS *m/z*: 554 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,30 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,77 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

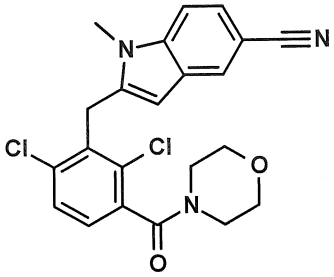
Bước 3: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1*H*-inđol-5-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1*H*-inđol-5-carbonitril (465 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-5-carbonitril (670 mg, 1,208 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Bước 4: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-inđol-5-carbonitril:

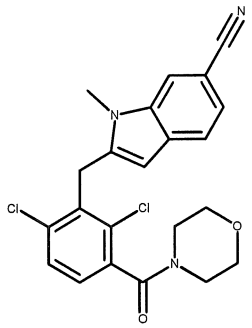


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, thu được 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-inđol-5-carbonitril (115 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1*H*-inđol-5-carbonitril (200 mg, 0,483 mmol).

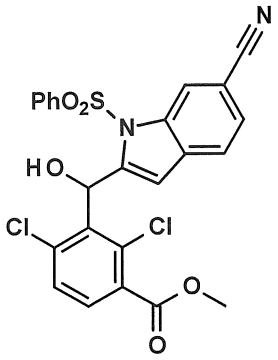
LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,49 phút; MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,90 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

Ví dụ AC: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril

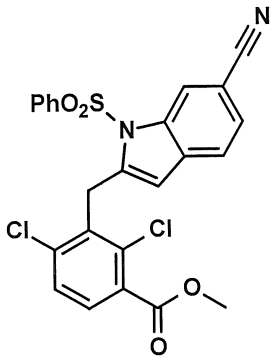


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat



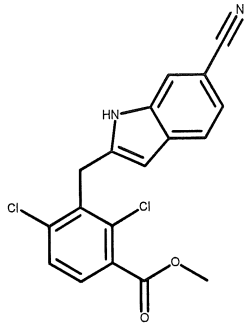
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, thu được metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (715 mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ *N*-(5-xyano-2-iođophenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #20) (600 mg, 1,562 mmol) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (Chế phẩm #1) (445 mg, 1,718 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,87 phút; MS *m/z*: 573 $[M-H]^-$ +CH_3COOH ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,03 (dd, *J* = 3Hz, 6Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



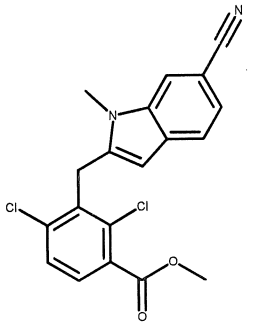
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, thu được metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (400 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (400 mg, 0,776 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,39 phút; MS *m/z*: 497 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,68 (m, 5H), 6,00 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



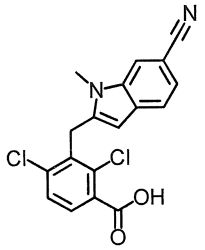
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (213 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (400 mg, 0,801 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,93 phút; MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,65 (rộng, 1H), 7,79 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, thu được metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (210 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (210 mg, 0,585 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,04 phút; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

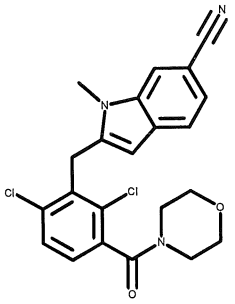
Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (170 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (200 mg, 0,536 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,61 phút; MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$

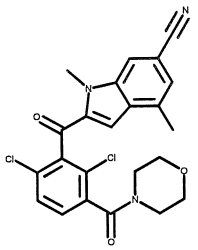
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (d, *J* = 3Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Bước 6: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril:

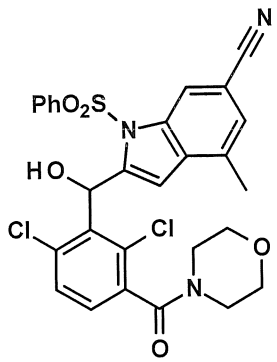


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (100 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (165 mg, 0,459 mmol) và morpholin (80 mg, 0,92 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,53 phút; MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 3Hz, 8Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Ví dụ AD: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril

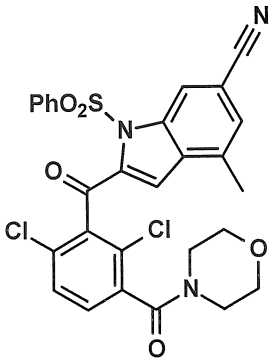


Bước 1: 2-((2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, thu được 2-((2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (3 g, 41%) dưới dạng chất rắn màu da cam từ *N*-(2-bromo-5-xyano-3-metylphenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #46) (3,6 g, 10,25 mmol) và (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (Chế phẩm #3) (4,83 g, 15,38 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,60 phút; MS *m/z*: 584 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 6,43 và 6,31 (s, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

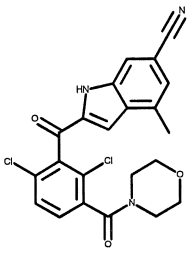
Bước 2: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril



Bổ sung periođinan Dess-Martin (2,284 ml, 1,098 mmol) vào dung dịch của 2-((2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (321 mg, 0,549 mmol) trong DCM (5 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó lọc và rửa bằng ACN. Rửa dịch lọc bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, nước muối và làm khô trên magie sulfat; sau đó cô để tạo ra 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng (252 mg, 72%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,79 phút; MS *m/z*: 582 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,53 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,65 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

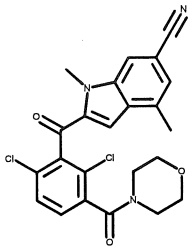
Bước 3: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-4-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-4-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (165 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (250 mg, 0,429 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,34 phút; MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,72 (rộng, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,33 và 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

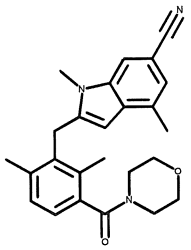
Bước 4: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril:



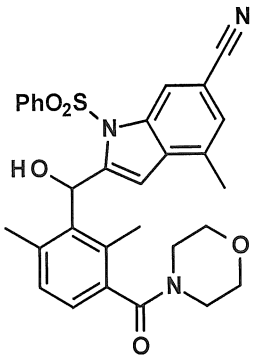
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (49 mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-4-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (160 mg, 0,362 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 456 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,30 và 7,10 (rộng, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ví dụ AE: 2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



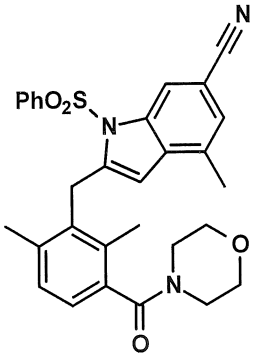
Bước 1: 2-((2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, thu được 2-((2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (730 mg, 71%) dưới dạng dầu màu vàng từ *N*-(5-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #18) (730 mg, 1,833 mmol) và (3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (Chế phẩm #4) (601 mg, 2,2 mmol).

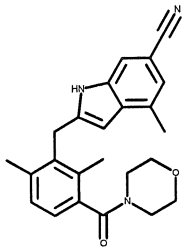
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,66phút; MS *m/z*: 544 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (d, *J* = 9Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 9Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 9Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,78 và 6,72 (s, 1H), 6,80 và 6,42 (s, 1H), 6,30 (rộng, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,36 và 2,39 (s, 3H).

Bước 2: 2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril



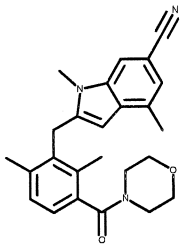
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, thu được 2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (700 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ 2-((2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)inđolin-6-carbonitril (725 mg, 1,329 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,94 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

Bước 3: 2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được 2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (380 mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ 2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (700 mg, 1,327 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,52phút; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,56 (rộng, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 6Hz, 1H), 5,83 (s,1H), 4,18 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

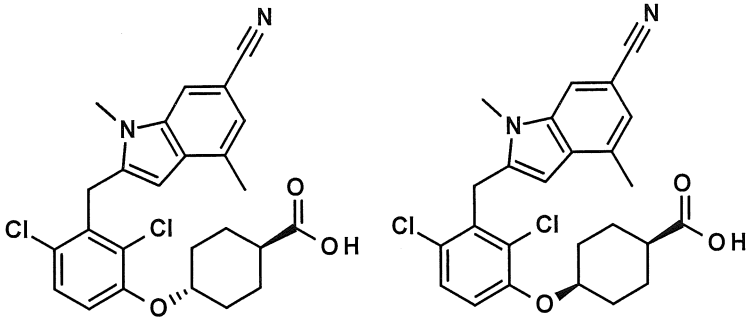
Bước 4: 2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



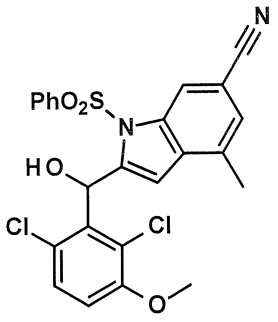
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, thu được 2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (70 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu hồng từ 2-(2,6-đimetyl-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (200 mg, 0,516 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,56phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ví dụ AF: axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic

Ví dụ AF1: axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic



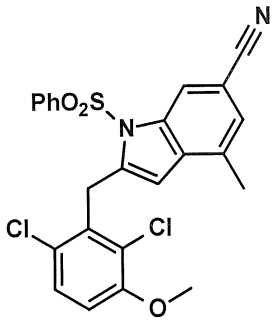
Bước 1: 2-((2,6-điclo-3-metoxyphenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, thu được 2-((2,6-điclo-3-metoxyphenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (2,25 g, 67%) dưới dạng chất rắn màu be từ 1-(2,6-điclo-3-metoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (Chế phẩm #7) (1,810 g, 7,83 mmol) và *N*-(5-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #18) (2,4 g, 6,03 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,99phút; MS *m/z*: 559 $[M-H]^-$ +CH_3COOH.

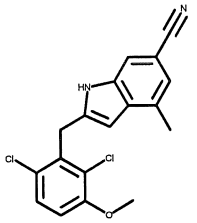
^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 3Hz, 6Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Bước 2: 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, thu được 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (1,99 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ 2-((2,6-điclo-3-metoxyphenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (2,2 g, 4,39 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,50phút; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,79 (t, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 9Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 9H, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

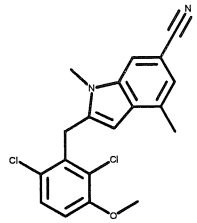
Bước 3: 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (1,22 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu be từ 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-6-carbonitril (1,99 g, 4,10 mmol).

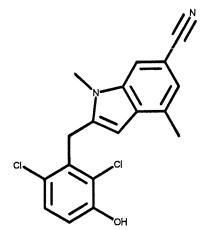
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,10phút; MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,61 (rộng, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Bước 4: 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



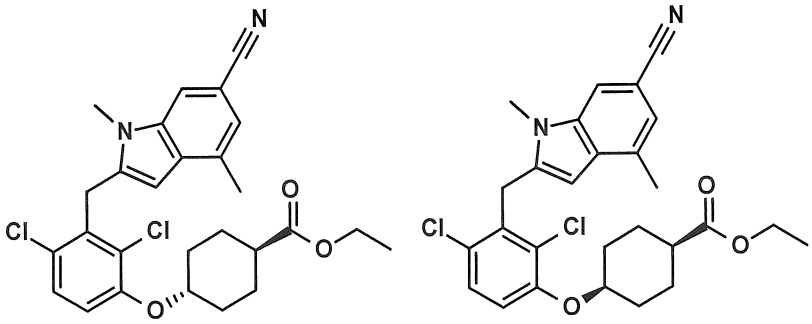
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, thu được 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (1,20 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu hồng từ 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-4-metyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (1,2 g, 3,48 mmol) LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,96 phút; MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Bước 5: 2-(2,6-điclo-3-hyđroxybenzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ X, thu được 2-(2,6-điclo-3-hyđroxybenzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (63 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ 2-(2,6-điclo-3-metoxybenzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (200 mg, 0,557 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,71 phút; MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,58 (rộng, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

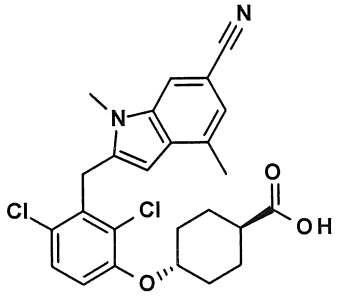
Bước 6: etyl *trans*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat và etyl *cis*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat



Dung dịch của etyl 4-((metylsulfonyl)oxy)xyclohexancarboxylat (được mô tả trong WO2011/035159) (75 mg, 0,300 mmol) trong DMSO (0,5 ml) được bổ sung 2-(2,6-điclo-3-hyđroxybenzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (100 mg, 0,290 mmol) và xesi cacbonat (123 mg, 0,377 mmol) trong DMSO (0,5 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 26 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 10% trong xyclohexan) để tạo ra etyl *trans*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat (15 mg, 10%) LC/MS (Phương pháp k) R_t = 4,04 phút; MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,16 (m, 3H) và etyl *cis*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat (26 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp k) R_t = 4,04 phút; MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 9Hz,

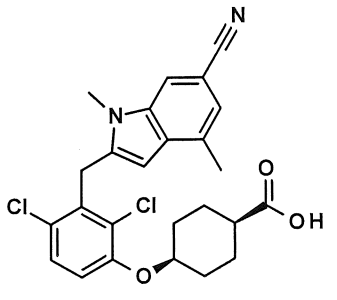
1H), 7,11 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,16 (m, 3H).

Bước 7: axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic (16,5 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ etyl *trans*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat (37 mg, 0,074 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12,12 (rộng, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,49 (m, 4H).

Bước 7a: axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic

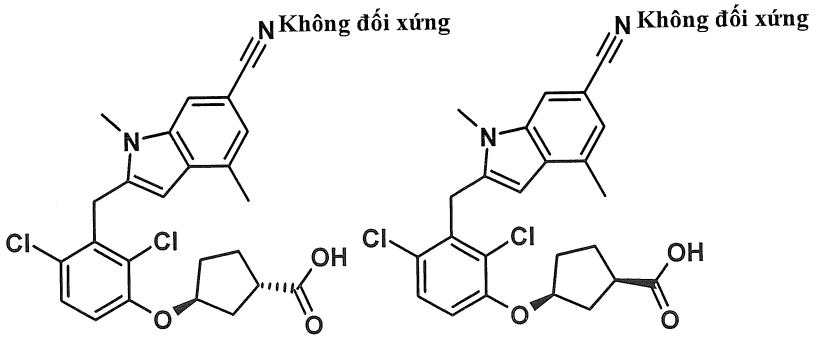


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic (14,5 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ etyl *cis*-4-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat (26 mg, 0,052 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500

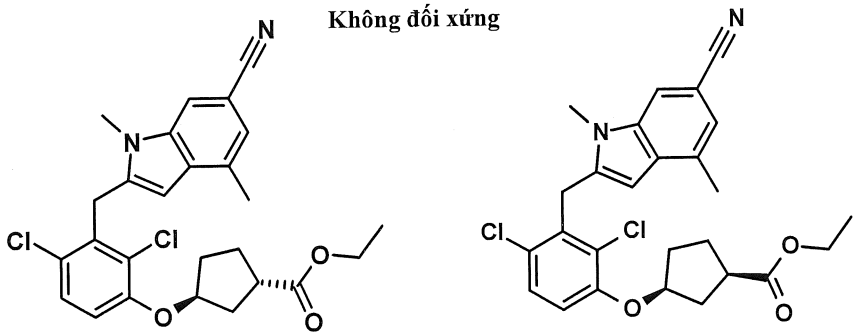
MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,69 (m, 4H).

Ví dụ AG: axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic

Ví dụ AG1: axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic



Bước 1: etyl *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat và etyl *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat



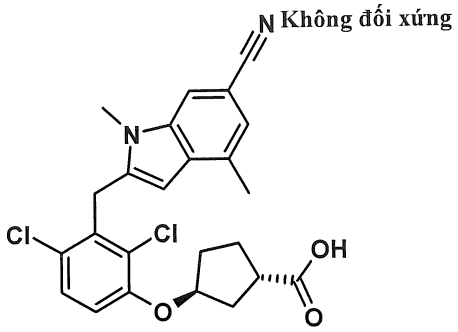
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AF, Bước 6, *thu được* etyl *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat (52 mg, 32%) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,62 phút; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,51

(d, J = 9Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,07 (q, J = 6Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,18 (t, J = 6Hz, 3H);

và etyl *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)-xyclopentancarboxylat (15mg, 9%) từ 2-(2,6-điclo-3-hyđroxybenzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (Ví dụ AF, Bước 5) (100 mg, 0,290 mmol) và etyl 3-((metylsulfonyl)oxy)xyclopentancarboxylat (Chế phẩm #12) (90mg, 0,381mmol)

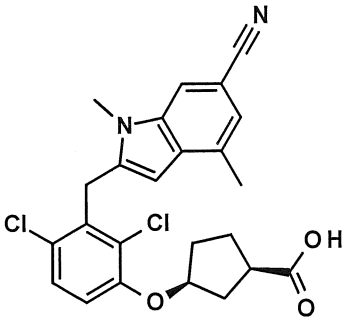
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,54 phút; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,01 (q, J = 6Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,10 (t, J = 6Hz, 3H).

Bước 2: axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic (35 mg, 48%) từ etyl *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat (73 mg, 0,150 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12,21 (rộng, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1;80 (m, 2H).

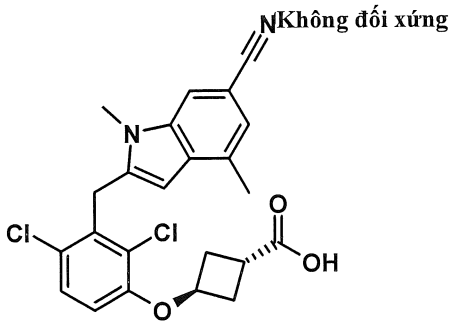
Bước 2a: axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic

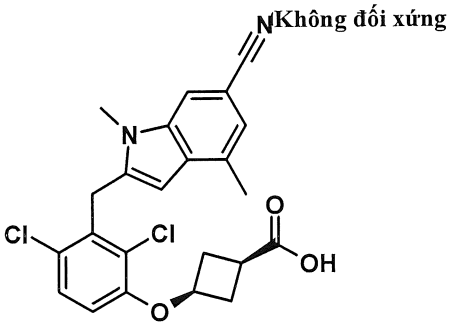


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic (5 mg, 21%) từ etyl *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat (24 mg, 0,049 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12,15 (rộng, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,94 (m, 5H).

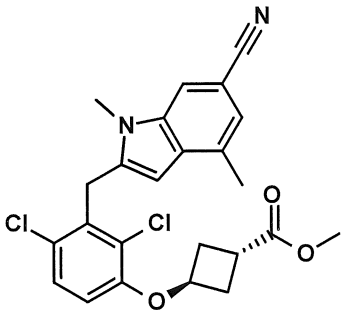
Ví dụ AH: axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylic

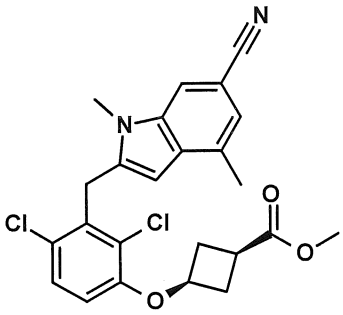
Ví dụ AH1: axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylic





Bước 1: etyl *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat và etyl *cis*- 3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat

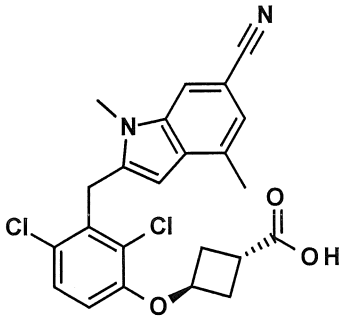




Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AF, Bước 6, thu được metyl *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat (200 mg, 29%)

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,37 phút; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H) và metyl *cis*- 3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat (75 mg, 11%) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,30 phút; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (m, 2H) từ 2-(2,6-điclo-3-hyđroxybenzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (Ví dụ AF, Bước 5) (400 mg, 1,16 mmol) và metyl 3-((metylsulfonyl)oxy)xyclobutancarboxylat (được mô tả trong WO2011/035159) (314 mg, 1,50 mmol).

Bước 2: axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylic

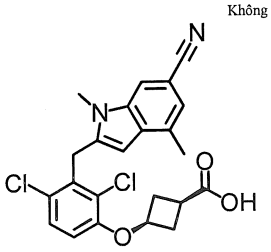


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5 axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylic (130 mg,

71%) được điều chế từ metyl *trans*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat (180 mg, 0,38 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,79 phút; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,40 (rộng, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Bước 2a: axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylic

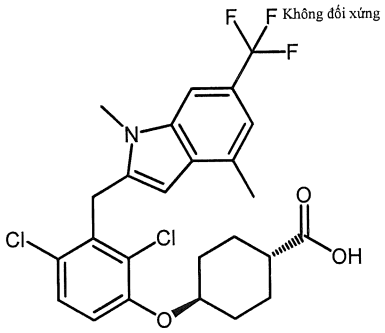
Không đối xứng

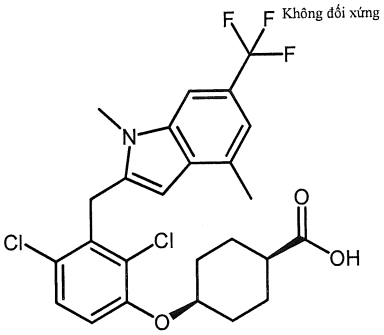


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylic (35 mg, 44%) được điều chế từ metyl *cis*-3-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat (70 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,76 phút; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,34 (rộng, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,06 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,77 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

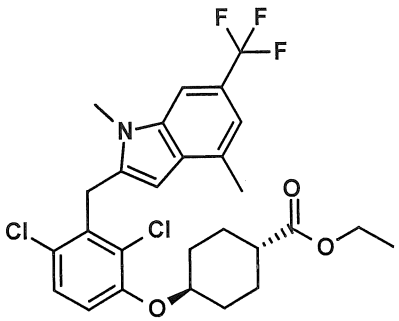
Ví dụ AI: axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic

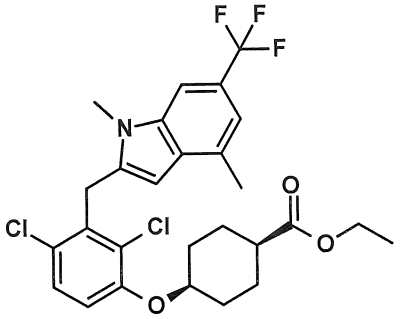
Ví dụ AI1: axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic





Bước 1: etyl *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat và etyl *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat



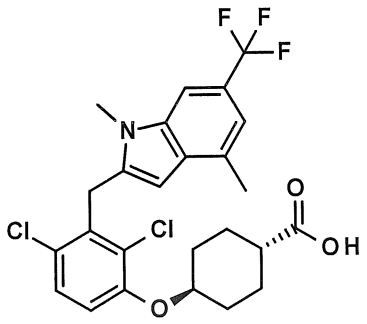


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AF, Bước 6 etyl *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat (48 mg, 14%)

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,99 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,32 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,52 (m, 4H), 1,19 (t, *J*=7,1 Hz, 3H) và etyl *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat (70 mg, 25%) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,96 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,41 (m,

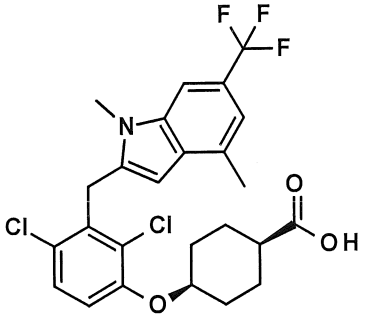
2H), 4,05 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,30 (s, 1H), 2,36 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,16 (t, *J*=7,1 Hz, 3H) được điều chế từ 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenol (200 mg, 0,51 mmol) (Ví dụ X) và etyl 4-((metylsulfonyl)oxy)xyclohexancarboxylat (193 mg, 0,77mmol).

Bước 7: axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic (13 mg, 28%) được điều chế từ etyl *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat (48 mg, 0,088 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,12 phút; MS *m/z*: 514 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,15 (rộng 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 149 (m, 4H).

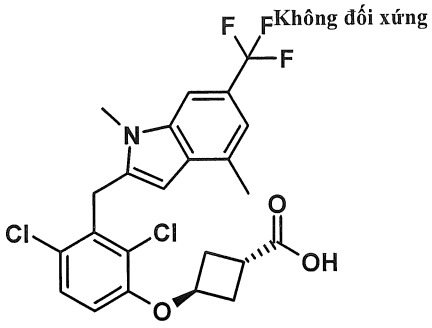
Bước 7a: axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic

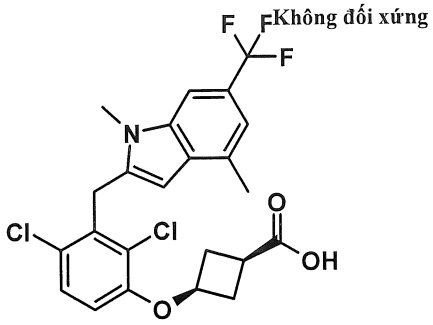


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic (23 mg, 46%) được điều chế từ etyl *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylat (52 mg, 0,096 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,11 phút; MS *m/z*: 514 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,08 (rộng, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,36 (s, 4H), 1,87 (rộng, 2H), 1,78 (t, *J*=10,2 Hz, 2H), 1,61-1,74 (m, 4H).

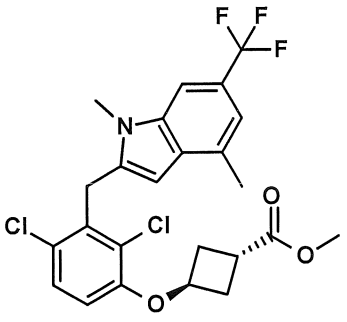
Ví dụ AJ: axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic

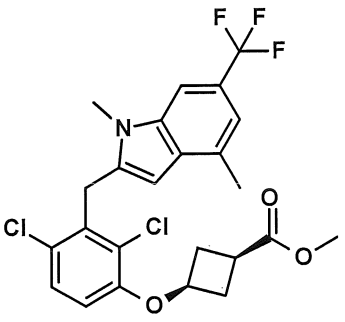
Ví dụ AJ1: axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic





Bước 1: metyl *trans* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat và metyl *cis* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat



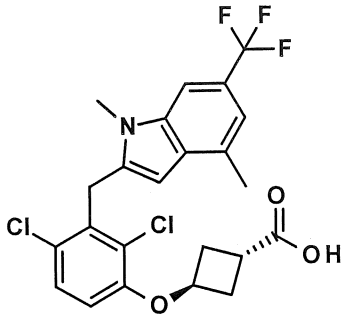


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AF, Bước 6, metyl *trans* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat (200 mg, 63%)

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,72 phút; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H) và metyl *cis* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat

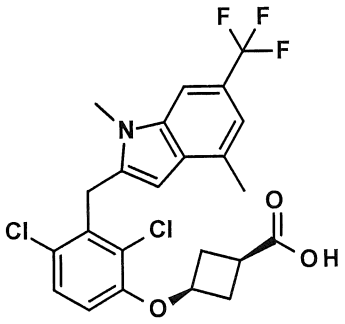
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,65 phút; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,86 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (m, 2H) được điều chế từ 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenol (Ví dụ AI, Bước 5) (200 mg, 0,51 mmol) và metyl 3-((metylsulfonyl)oxy)xyclobutancarboxylat (161 mg, 0,77 mmol).

Bước 2: axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit *trans*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic (125 mg, 98%) được điều chế từ metyl *trans* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat (130 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,05 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,36 (rộng, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

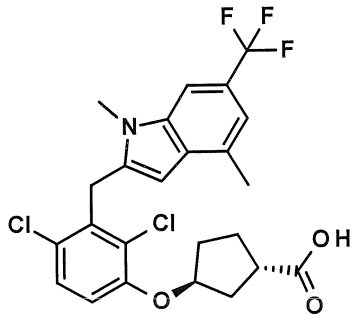
Bước 2a: axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic

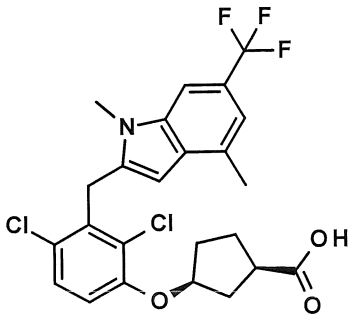


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit *cis*-4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclohexancarboxylic (25 mg, 70%) được điều chế từ metyl *cis* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclobutancarboxylat (33 mg, 0,066 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,02 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,35 (rộng, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,76 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (m, 2H).

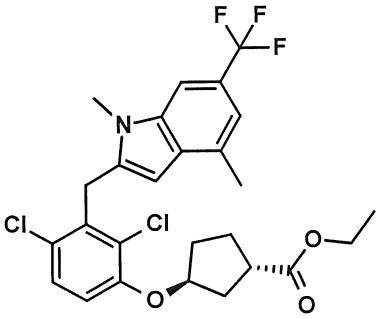
Ví dụ AK: axit *trans* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic

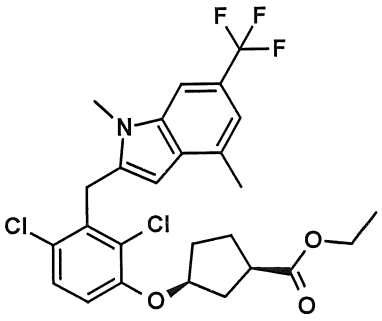
Ví dụ AK1: axit *cis* -3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic





Bước 1: etyl *trans*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat và etyl *cis*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat





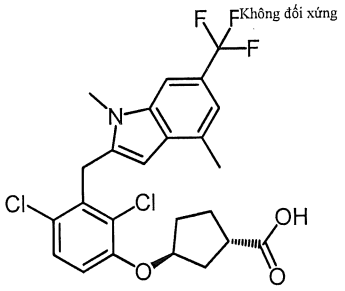
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AF, Bước 6, etyl *trans*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat (125 mg, 46%)

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,94 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,03 (q, *J*= 7,1Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (t, *J*= 7,1Hz, 3H) và etyl *cis*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat (55 mg, 20%) (có chứa 20% chất đồng phân trans)

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,86 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,02 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,32 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 1,11 (t, *J*=7,1 Hz, 3H)

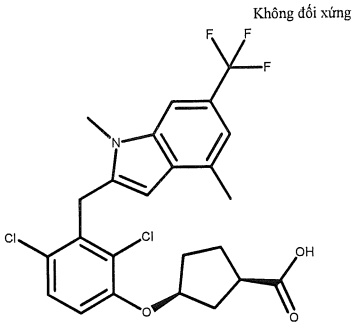
được điều chế từ 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenol (Ví dụ AI, Bước 5) (200 mg, 0,51 mmol) và etyl 3-((metylsulfonyl)oxy)xyclopentancarboxylat (Chế phẩm #12) (183 mg, 0,77 mmol).

Bước 2: axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit *trans*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic (80 mg, 68%) được điều chế từ etyl *trans*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat (122 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,09 phút; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,21 (rộng, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,81 (m, 2H).

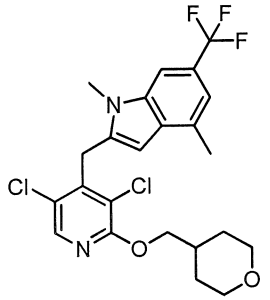
Bước 2a: axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic



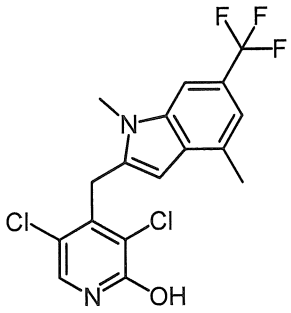
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit *cis*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylic (18 mg, 34%) (có chứa 20% chất đồng phân *trans*) được điều chế từ etyl *cis*-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenoxy)xyclopentancarboxylat (52 mg, 0,098 mmol).

LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,07 phút; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,14 (rộng, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 1,92 (m, 5H).

Ví dụ AL: 2-((3,5-điclo-2-((tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)pyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol

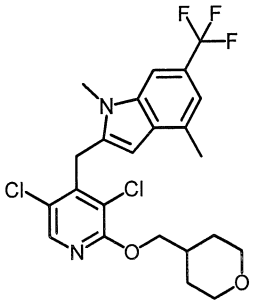


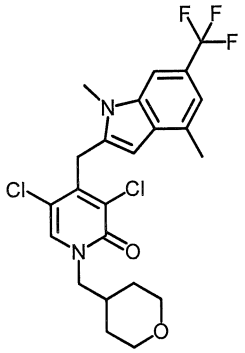
Bước 1: 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-2-ol



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ X, 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-2-ol (716 mg, 100%) được điều chế từ 2-((3,5-điclo-2-metoxypyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (Ví dụ Z, Bước 4) (647 mg, 1,6 mmol).LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 389 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,60 (rộng, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

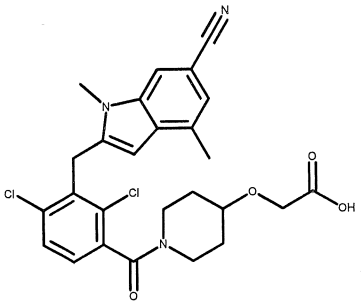
Bước 2: 2-((3,5-điclo-2-((tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)pyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol và 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-1-((tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-2(1H)-on



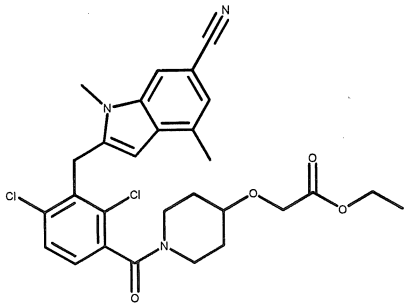


Bổ sung kali cacbonat (284 mg, 2,056 mmol) và 4-(bromometyl)tetrahyđropyran (0,135 ml, 1,028 mmol) vào dung dịch của 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-2-ol (200 mg, 0,514 mmol) trong DMF (2,6 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết lớp nước thu được với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-100% trong DCM) sau đó bằng LCMS điều chế để tạo ra 2-((3,5-điclo-2-((tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)pyriđin-4-yl)metyl)-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (108 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,26 phút; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,32 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,24 (d, *J*=6,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,39 (m, 2H) và 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-1-((tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-2(1H)-on (46 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,84 phút; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,82-3,95 (m, 7H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

Ví dụ AM: axit 2-((1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)oxy)axetic



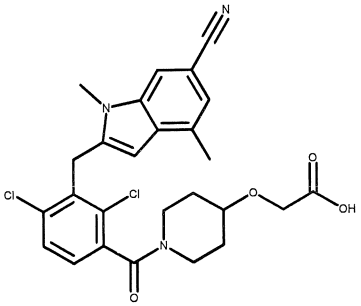
Bước 1: etyl 2-((1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)oxy)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được etyl 2-((1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)oxy)axetat (337 mg, 88%) dưới dạng dầu màu da cam từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ AA, Bước 5) (150 mg, 0,402 mmol) và *N*-1-((etylimino)metylen)-*N*3,*N*3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (100 mg, 0,52 mmol) và sử dụng dưới dạng thô trong bước tiếp theo.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,90 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$

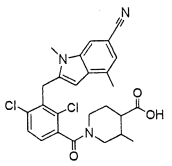
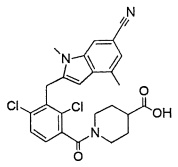
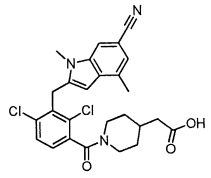
Bước 2: axit 2-((1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)oxy)axetic



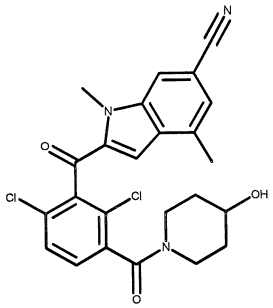
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2-((1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)oxy)axetic

(33 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ etyl 2-((1-(2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)oxy)axetat (336 mg, 0,353 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,52 phút; MS *m/z*: 514 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,57 (rộng, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,46 và 7,42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,05 và 4,03 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H).

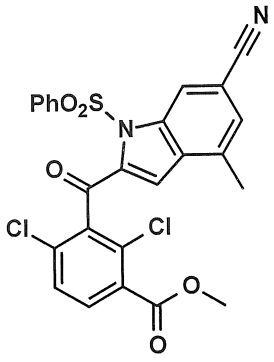
Bảng AM. Các Ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình bắt đầu từ este thích hợp từ Bảng AA.

Ví dụ	Cấu trúc	Este bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AM-1		AA-33	1,60	498
AM-2		AA-34	1,56	484
AM-3		AA-38	1,55	498

Ví dụ AN: 2-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril

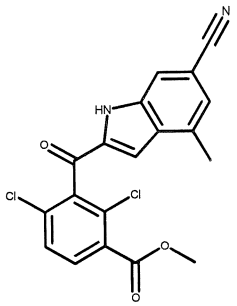


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat



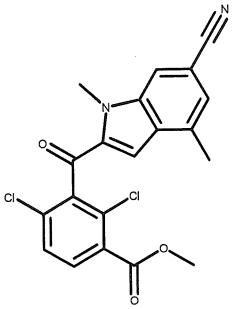
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AD, Bước 2, metyl 2,4-điclo-3-(6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (5,98 g, 100%) thu được dưới dạng bọt màu be từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (Ví dụ AA, Bước 1) (6 g, 11,33 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,57 phút; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,68-7,91 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-(6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được metyl 2,4-điclo-3-(6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (3,32 g, 76%) dưới dạng bọt màu be từ metyl 2,4-điclo-3-(6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (5,98 g, 11,34 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,33 phút; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,72 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

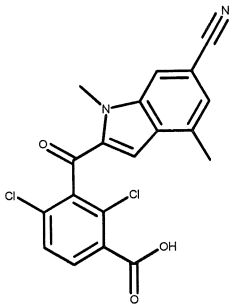
Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được metyl 2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (3,34 g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ metyl 2,4-điclo-3-(6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (3,32 g, 8,57 mmol).

LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,49 phút; MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)

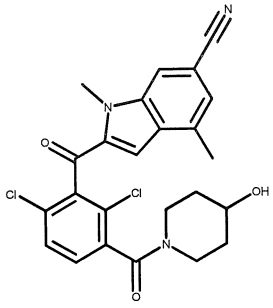
Bước 4: axit 2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoic (3,22 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ metyl 2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (3,34 g, 8,32 mmol).

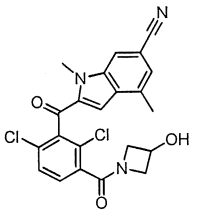
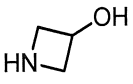
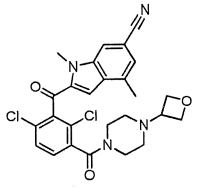
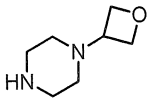
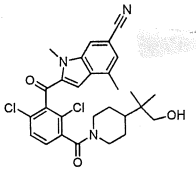
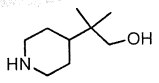
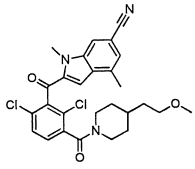
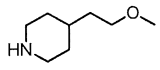
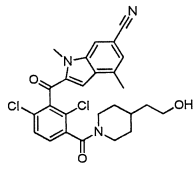
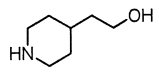
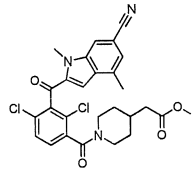
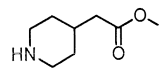
LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,12 phút; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Bước 5: 2-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril

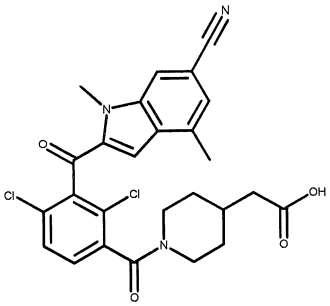


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được 2-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (101 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ axit 2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoic (100 mg, 0,26 mmol) và piperiđin-4-ol (39 mg, 0,38 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 470 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 và 7,07 (m, 1H), 4,81 và 4,76 (m, 1H), 4,20 và 4,19 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

Bảng AN. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoic (Ví dụ AN, Bước 4) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

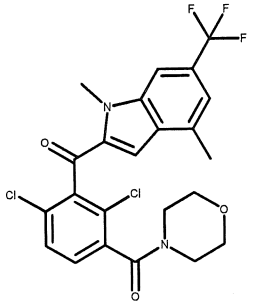
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AN-1			1,43 (Phương pháp g)	442
AN-2			1,42 (Phương pháp g)	511
AN-3			1,70 (Phương pháp g)	526
AN-4			1,80 (Phương pháp g)	512
AN-5			1,56 (Phương pháp g)	498
AN-6			2,36 (Phương pháp i)	526

Ví dụ AO: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

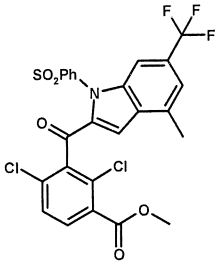


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (107 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (Bảng AN, Ví dụ AN-6) (116 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,54 phút; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,12 (rộng., 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 và 7,57 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01-7,26 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,20 và 4,19 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,48 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ AP: (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon

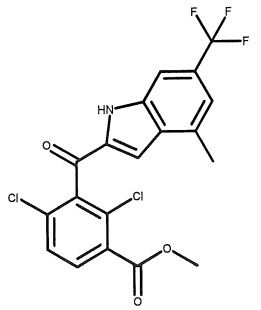


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AD, Bước 2, thu được metyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (5,88 g, 100%) dưới dạng bọt màu be từ metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (Ví dụ A, Bước 1) (5,9 g, 10,3 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,80 phút; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,37 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,01 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

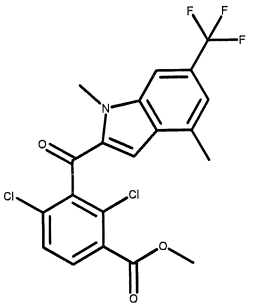
Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được metyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (4 g, 79%) dưới dạng bọt không màu từ metyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (5,88 g, 10,3 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,59phút; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,64 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat

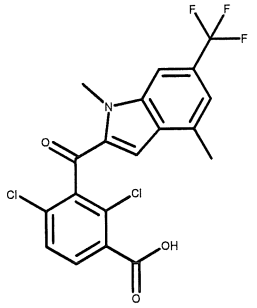


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được metyl 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (2,45 g, 92%) dưới dạng

chất rắn màu trắng từ metyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (2,58 g, 6 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,75 phút; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,02 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

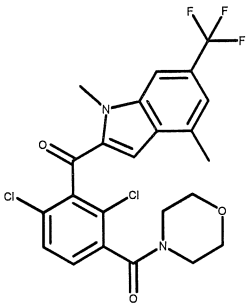
Bước 4: axit 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoic



Sử dụng quy trình tương tự với Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoic (2,37 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ metyl 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (2,45 g, 5,52 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,84 (rộng, 1H), 7,99 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

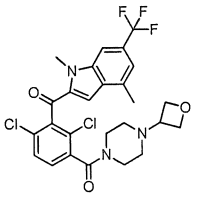
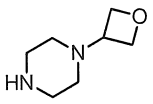
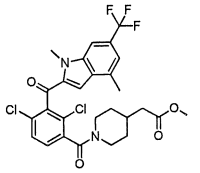
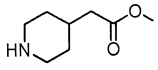
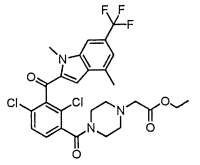
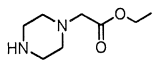
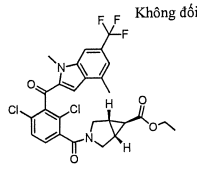
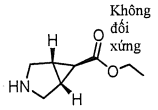
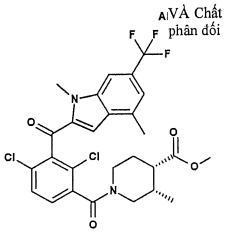
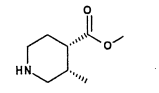
Bước 5: (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon

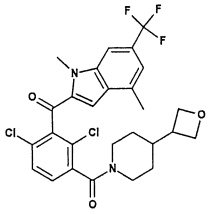
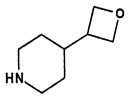
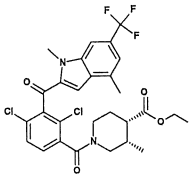
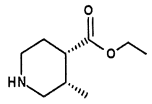
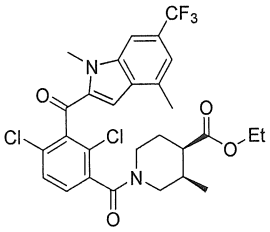
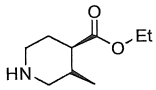


Sử dụng quy trình tương tự với Ví dụ A1, thu được (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon (101 mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ axit 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoic (100 mg, 0,23 mmol) và morpholin (26,3 mg, 0,30 mmol).

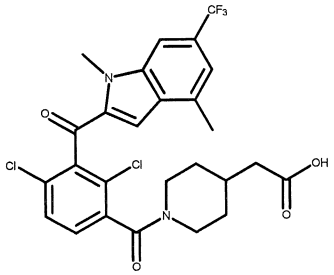
LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,30 và 7,09 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

Bảng AP. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoic (Ví dụ AP, Bước 4) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AP-1			1,72 (Phương pháp g)	554
AP-2			2,63 (Phương pháp i)	569
AP-3			2,66 (Phương pháp i)	584
AP-4			2,65 (Phương pháp i)	567
AP-5		 (cis triệt quang)	2,66 (Phương pháp i)	569

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AP-6			1,93 (Phương pháp g)	553
AP-7		 Chế phẩm #83	2,73 (Phương pháp i)	583
AP-8		 Chế phẩm 84	2,73 (Phương pháp i)	583

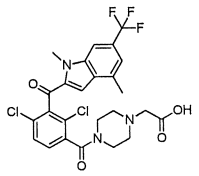
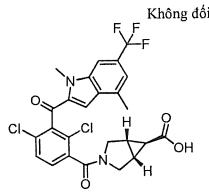
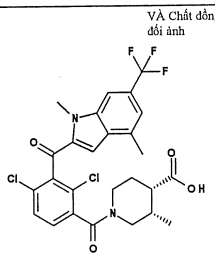
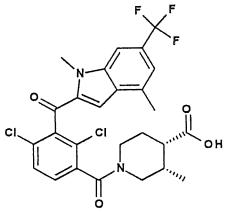
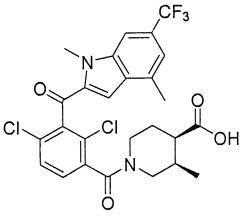
Ví dụ AQ: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



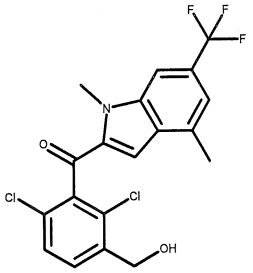
Sử dụng quy trình tương tự với Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (108 mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ axit 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoic (Ví dụ AP, Bước 4) (100 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,80 phút; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,63 và 7,57 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,24-7,00 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,23 và 4,22 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Bảng AQ. Các Ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình bắt đầu từ este thích hợp (như được mô tả trong Bảng AP).

Ví dụ #	Sản phẩm	Este	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AQ-1		AP-3	1,50	556
AQ-2	Không đối xứng 	AP-4	1,76	539
AQ-3 (triệt quang)	VÀ Chất đồng phân đối ảnh 	AP-5	1,82 (Phương pháp g)	555
AQ-4		AP-7	1,85 (Phương pháp g)	555
AQ-5		AP-8	1,74 (Phương pháp i)	555

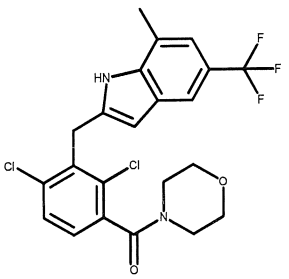
Ví dụ AR: (2,6-điclo-3-(hyđroxymetyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanon



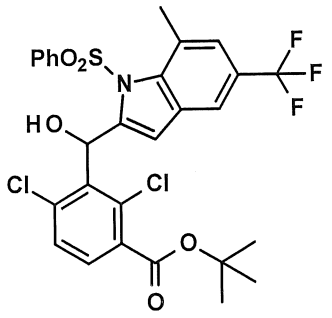
Bổ sung ở nhiệt độ trong phòng natri tetrahyđroborat (63,9 mg, 1,688 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)benzoat (Ví dụ AP, Bước 3) (250 mg, 0,563 mmol) trong EtOHMeOH (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung thêm natri tetrahyđroborat (63,9 mg, 1,688 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp phản ứng với EtOAc và làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng LCMS điều chế để tạo ra (2,6-điclo-3-(hyđroxymetyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metanon (71 mg, 29%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,92 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,62 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=5,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Ví dụ AS: (2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

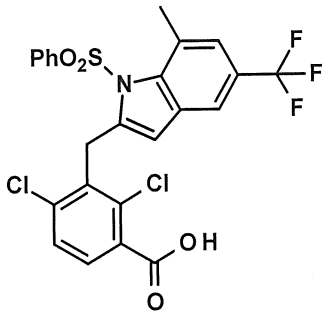


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



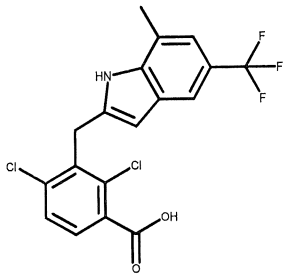
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, thu được *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,75 g, 49%) dưới dạng nhựa màu da cam từ *N*-(2-iođo-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #34) (2 g, 4,53 mmol) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (Chế phẩm #33) (1,23g, 4,08mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,84 phút; MS *m/z*: 672 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,60 (m, 8H), 7,44 (s, 1H), 6,97 (dd, *J*=5,9 và 1,5Hz, 1H), 6,74 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 6,66 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, thu được axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (800 mg, 52%) dưới dạng bột màu vàng từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,7 g, 2,77 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,67 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,51-7,80 (m, 6H), 7,40 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,66 (s, 3H).

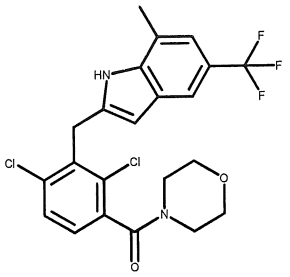
Bước 3: axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (620 mg, 99%) dưới dạng bột màu da cam từ axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-1-(phenylsulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (800 mg, 1,47 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

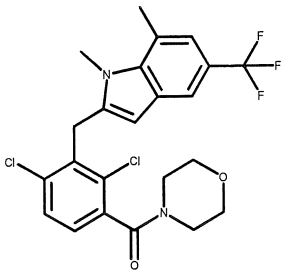
Bước 4: (2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được (2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (95 mg, 20%) dưới dạng bột màu da cam từ axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (400 mg, 0,99 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,79 phút; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 11,56 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,54 (s, 3H).

Ví dụ AT: (2,4-điclo-3-((1,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



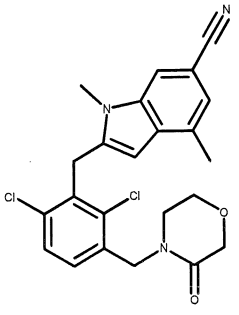
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được (2,4-điclo-3-((1,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (48 mg, 63%) dưới dạng bột màu be từ (2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ AS, Bước 4) (70 mg, 0,149 mmol).

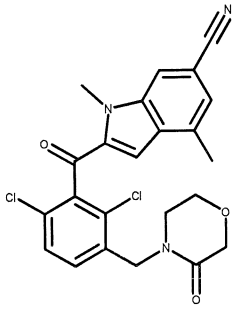
LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,67 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,83 (s, 3H).

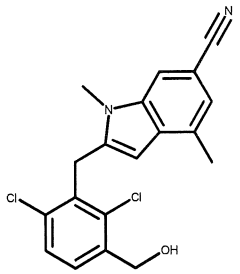
Ví dụ AU: 2-(2,6-điclo-3-((3-oxomorpholino)metyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril

Ví dụ AU1: 2-(2,6-điclo-3-((3-oxomorpholino)metyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



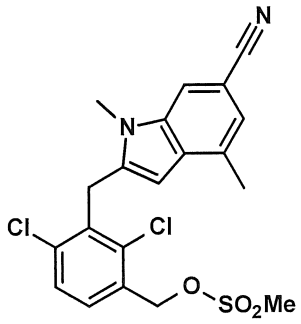


Bước 1: 2-(2,6-điclo-3-(hyđroxymetyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



Dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (Ví dụ AA, Bước 4) (300 mg, 0,775 mmol) trong THF (10 ml) được bổ sung lithi borohyđrua (1,162 ml, 2,32 mmol) (2M trong THF) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm lithi borohyđrua (0,5 ml, 1,17 mmol) (2M trong THF) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong một giờ, sau đó để lạnh xuống 0°C và làm dừng từ từ bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước. Cô THF, lọc chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong DCM, làm khô bằng magie sulfat và cô để tạo ra 2-(2,6-điclo-3-(hyđroxymetyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (290 mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,77 phút; MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,55 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,59 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

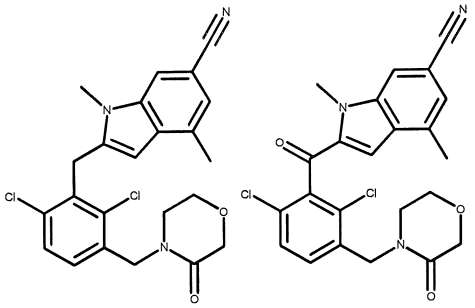
Bước 2: 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzyl metansulfonat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #12, thu được 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzyl metansulfonat (327 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ 2-(2,6-điclo-3-(hyđroxymetyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (290 mg, 0,80 mmol).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,95 phút; MS *m/z*: 437 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,32 (m, 3H).

Bước 3: 2-(2,6-điclo-3-((3-oxomorpholino)metyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril

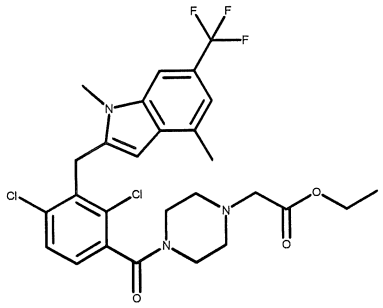


Bổ sung natri hyđrua (63,1 mg, 1,578 mmol) vào dung dịch của morpholin-3-on (139 mg, 1,372 mmol) trong DMF (9 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzyl metansulfonat (300 mg, 0,686 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy nó ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng trong dung dịch của nước và EtOAc; chiết lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối; làm khô trên magie sulfat và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 30-70% trong xyclohexan) sau đó tinh chế bằng LCMS điều chế để tạo ra 2-(2,6-điclo-3-((3-oxomorpholino)metyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (35 mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,65 phút; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,04-7,14 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

Trong phản ứng này, sản phẩm phụ oxy hóa được phân lập và được xác định đặc điểm dưới dạng 2-(2,6-điclo-3-((3-oxomorpholino)metyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (30 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

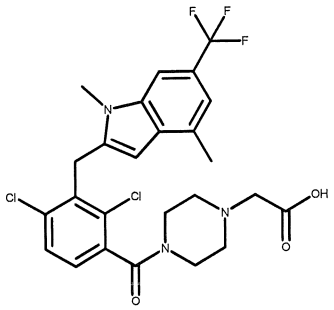
LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 456 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H).

Ví dụ AV: etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetat

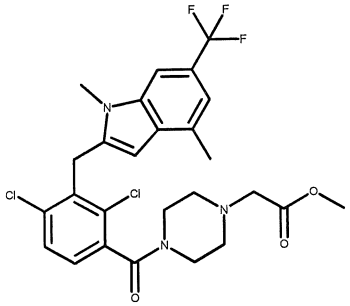


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ T, Bước 1, etyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetat (51 mg, 49%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (Ví dụ S, Bước 2) (85 mg, 0,17 mmol) và etyl bromoaxetat (30 mg, 0,18 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,90 phút; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,48 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,43 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,06 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,16 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

Ví dụ AW: axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetic

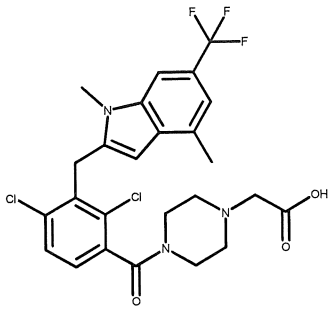


Bước 1: metyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetat



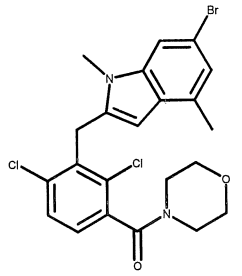
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ T, Bước 1, metyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetat (115 mg, 100%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (Ví dụ S, Bước 2) (100 mg, 0,206 mmol) và metyl bromoaxetat (42,8 mg, 0,31 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,11 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (CLOROFORM-d, 300MHz): δ 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,80 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Bước 2: axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetic

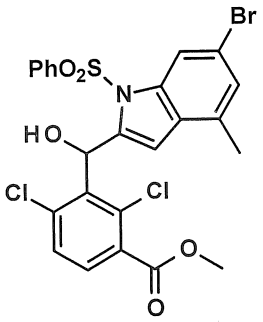


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ O, Bước 4, axit 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetic (25 mg, 15%) được điều chế từ metyl 2-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)axetat (170 mg, 0,30 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,50 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ AX: (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon

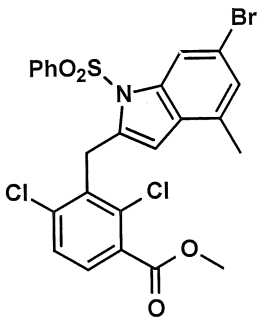


Bước 1: metyl 3-((6-bromo-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat



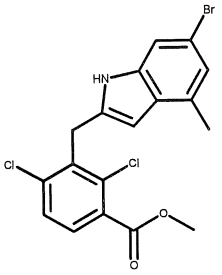
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 3-((6-bromo-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat (1,9 g, 66%) được điều chế từ *N*-(5-bromo-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #35) (2,21 g, 4,89 mmol) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (Chế phẩm #1) (1,39 g, 5,38 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,33 phút; MS *m/z*:640 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,60 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 6,98 (dd, *J*=5,8, 1,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (d, *J*=5,8 Hz, 1H, 3,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Bước 2: metyl 3-((6-bromo-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



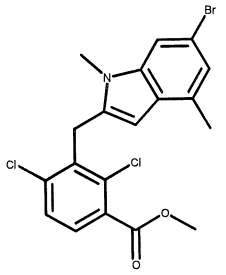
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, metyl 3-((6-bromo-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (1,73 g, 94%) được điều chế từ metyl 3-((6-bromo-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat (1,9 g, 3,26 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,77 phút; MS *m/z*: 566 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Bước 3: metyl 3-((6-bromo-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



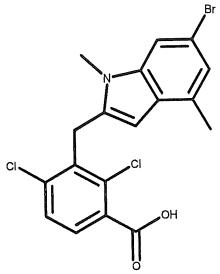
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3 metyl 3-((6-bromo-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (1,05 g, 81%) được điều chế từ metyl 3-((6-bromo-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (1,73 g, 3,05 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,36 phút; MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,19 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Bước 4: metyl 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



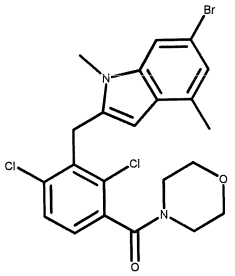
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (916 mg, 89%) được điều chế từ metyl 3-((6-bromo-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (1 g, 2,34 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,52 phút; MS *m/z*: 440 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Bước 5: axit 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



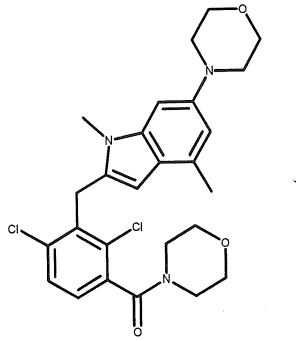
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (850 mg, 96%) được điều chế từ metyl 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (916 mg, 2,07 mmol). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,06 phút; MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$

Bước 6: (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon (970 mg, 97%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (850 mg, 1,99 mmol) và morpholin (260 mg, 2,99 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,90 phút; MS *m/z*: 495 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

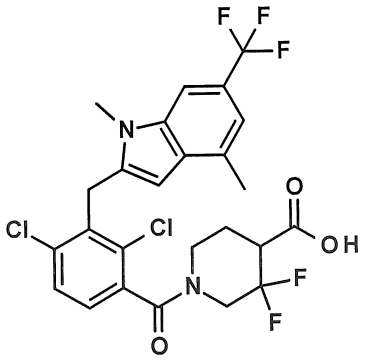
Ví dụ AY: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-morpholino-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bổ sung 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đi-isopropoxy-1,1'-biphenyl (11,28 mg, 0,024 mmol), clo(2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đi-isopropoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetylphenyl)]palađi(II), sản phẩm cộng metyl-t-butylete (9,88 mg, 0,012 mmol) và morpholin (38,6 mg, 0,443 mmol) vào huyền phù của (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ AW, Bước 6), (200 mg, 0,403 mmol) và kali phosphat tribazơ (171 mg, 0,806 mmol) trong đioxan (2,5ml). Khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu trong 8 giờ. Bổ sung thêm kali phosphat tribazơ (171 mg, 0,806 mmol), 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đi-isopropoxy-1,1'-biphenyl (11,28 mg, 0,024 mmol), clo(2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đi-isopropoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetylphenyl)]palađi(II), sản phẩm cộng metyl-*tert*-butylete (9,88 mg, 0,012 mmol) và morpholin (38,6 mg, 0,443 mmol) và khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu qua đêm. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục pha hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat và cô. Tinh chế phần cặn bằng LCMS điều chế để tạo ra (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-morpholino-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (25 mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu be.

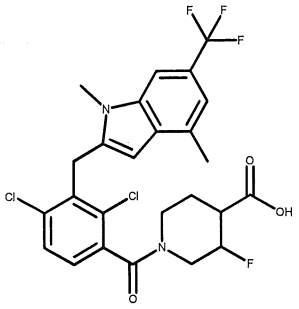
LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,38 phút; MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,65 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,55 s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,76 (m, 7H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).

Ví dụ AZ: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3,3-điflopiperiđin-4-carboxylic



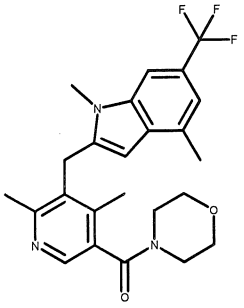
Bổ sung ở nhiệt độ trong phòng axit clohyđric (323 µl, 3,34 mmol) vào dung dịch của etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3,3-điflopiperiđin-4-carboxylat (Bảng A, Ví dụ A-8) (100 mg, 0,169 mmol) trong axit axetic (6,5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 18 giờ. Bổ sung thêm hyđro clorua (140 µl, 1,449 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 24 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng MeOH 7-10% trong DCM) để tạo ra axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3,3-điflopiperiđin-4-carboxylic (16mg, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 563 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7,70 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,36 và 2,34 (s, 3H), 1,90 (m, 2H).

Ví dụ BA: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-flopiperiđin-4-carboxylic

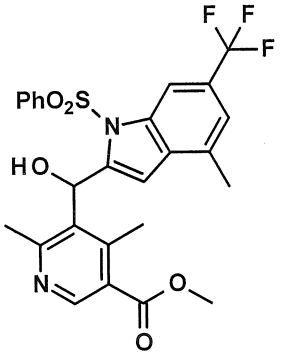


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AZ, axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-flopiperiđin-4-carboxylic (11 mg, 13%) được điều chế từ etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-flopiperiđin-4-carboxylat (Bảng A, Ví dụ A-9) (80 mg, 0,14 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 545 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,81 (rộng, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 và 7,40 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,89-4,70 (m, 1H), 4,39-4,58 (m, 2H), 4,31-3,90 (m, 4H), 3,40-3,58 (m, 2H), 3,10-3,26 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 1,85-2,08 (m, 1H), 1,56-1,76 (m, 1H)

Ví dụ BB: (5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylpyriđin-3-yl)(morpholino)metanon

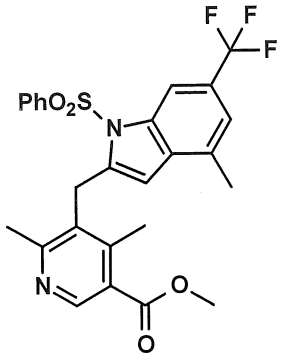


Bước 1: metyl 5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinat



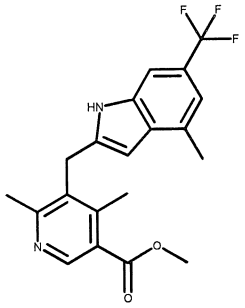
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinat (1,4 g, 69%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #16) (1,8 g, 4,16 mmol) và metyl 5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-4,6-đimetylnicotinat (Chế phẩm #36) (830 mg, 3,79 mmol). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$

Bước 2: metyl 4,6-đimetyl-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat



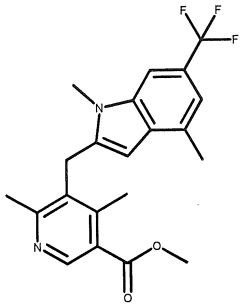
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, metyl 4,6-đimetyl-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (1,28 g, 94%) được điều chế từ metyl 5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinat (1,4 g, 2,63 mmol). Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,74 phút; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$

Bước 3: metyl 4,6-đimetyl-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat



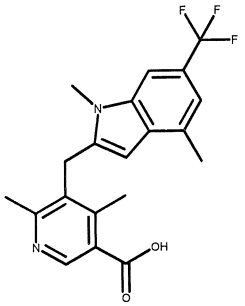
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, metyl 4,6-đimetyl-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (700 mg, 75%) được điều chế từ metyl 4,6-đimetyl-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (1,28 g, 2,48 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,45 phút; MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,42 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Bước 4: metyl 5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinat



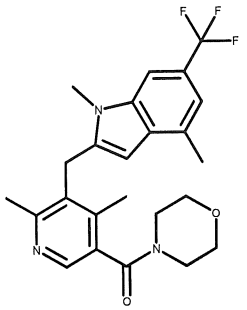
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, metyl 5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinat (540 mg, 75%) được điều chế từ metyl 4,6-đimetyl-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (700 mg, 1,86 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,53 phút; MS *m/z*: 391 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)

Bước 5: axit 5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinic (420 mg, 81%) được điều chế từ metyl 5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinat (540 mg, 1,38 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,21 (rộng, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,48 (s., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

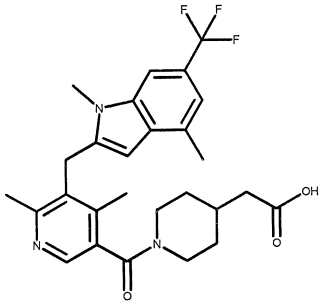
Bước 6: (5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylpyriđin-3-yl)(morpholino)metanon



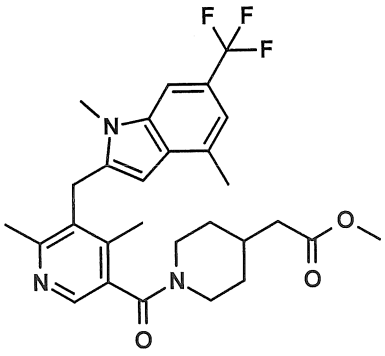
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylpyriđin-3-yl)(morpholino)metanon (19 mg, 26%) được điều chế từ 5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinic axit (59 mg, 0,16 mmol) và morpholin (25 mg, 0,29 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,50 phút; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ví dụ BC: axit 2-(1-(5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

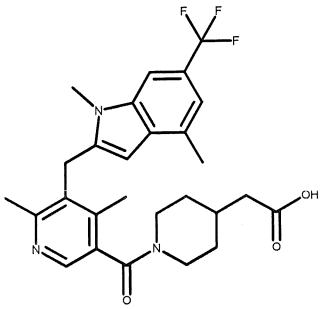


Bước 1: metyl 2-(1-(5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (137 mg, 100%) được điều chế từ axit 5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinic (Ví dụ BB, Bước 5) (100 mg, 0,26 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (66,9 mg, 0,34mmol). Hợp chất được sử dụng dưới dạng thô trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,41 phút; MS *m/z*: 516 $[M+H]^+$

Bước 2: axit 2-(1-(5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

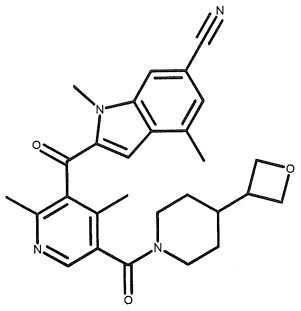


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic (116

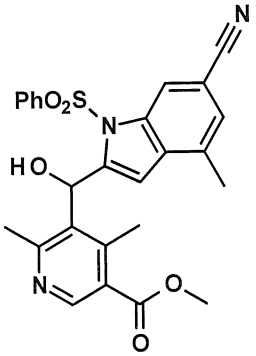
mg, 87%) được điều chế từ metyl 2-(1-(5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-4,6-đimetylnicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (137 mg, 0,26 mmol).

LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,43 phút; MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (rộng, 1H), 8,30 và 8,24 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,35 và 2,34 (s, 3H), 2,06-2,25 (m, 5H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Ví dụ BD: 2-[2,4-đimetyl-5-[4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl]pyriđin-3-carbonyl]-1,4-đimetyl-inđol-6-carbonitril



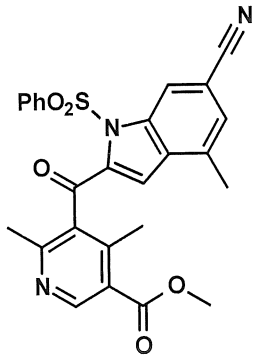
Bước 1: metyl 5-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-4,6-đimetylnicotinat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 5-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-4,6-đimetylnicotinat (14 g, 81%) được điều chế từ *N*-(5-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #18) (14 g, 35,2 mmol) và metyl 5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)-4,6-đimetylnicotinat (Chế phẩm #36) (8,86 g, 40,4 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,22 phút; MS *m/z*: 490

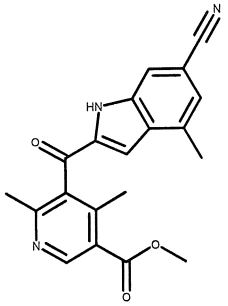
$[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Bước 2: metyl 5-(6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AD, Bước 2, metyl 5-(6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinat (7,5 g, 100%) được điều chế từ metyl 5-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-4,6-đimetylnicotinat (6,9 g, 14 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

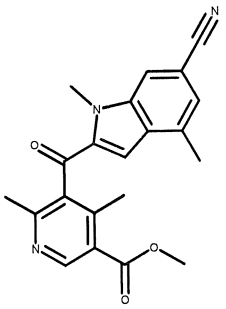
Bước 3: metyl 5-(6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, metyl 5-(6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinat (5 g, 100%) được điều chế từ metyl 5-(6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinat (6,87 g, 14 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,05 phút; MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$ ^1H NMR

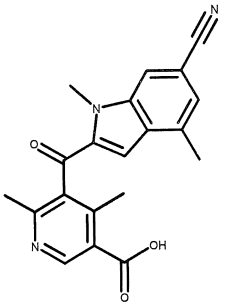
(DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,64 (rộng, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (s, 6H).

Bước 4: metyl 5-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinat



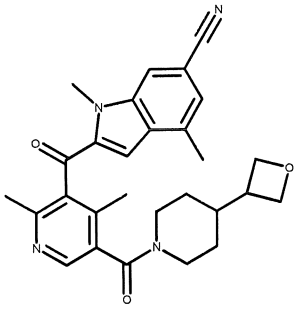
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, metyl 5-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinat (2,6 g, 51%) được điều chế từ metyl 5-(6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinat (4,89 g, 14 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,20 phút; MS *m/z*: 362 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Bước 5: axit 5-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinic



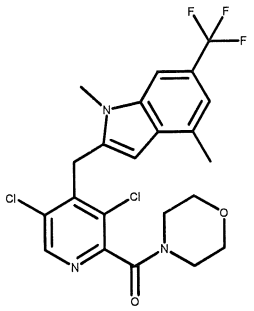
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 5-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinic (2 g, 95%) được điều chế từ metyl 5-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinat (2,19 g, 6,06 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,80 phút; MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,42 (rộng, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Bước 6: 2-[2,4-đimetyl-5-[4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl]pyriđin-3-carbonyl]-1,4-đimetyl-inđol-6-carbonitril

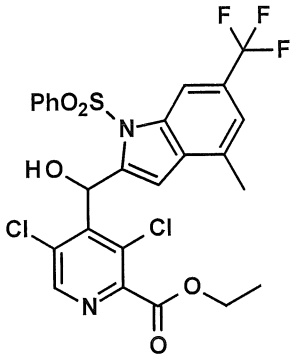


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 2-[2,4-đimetyl-5-[4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl]pyriđin-3-carbonyl]-1,4-đimetyl-inđol-6-carbonitril (73 mg, 54%) được điều chế từ axit 5-(6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-carbonyl)-4,6-đimetylnicotinic (100 mg, 0,28 mmol) và 4-(oxetan-3-yl)piperiđin (53 mg, 0,374 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,42 phút; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,44 (rộng, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (rộng, 1H), 4,58 (m, 3H), 4,34 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,06 (m, 2H).

Ví dụ BE: (3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon

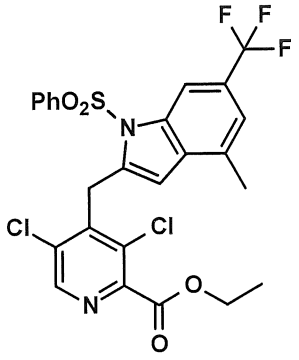


Bước 1: etyl 3,5-điclo-4-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat



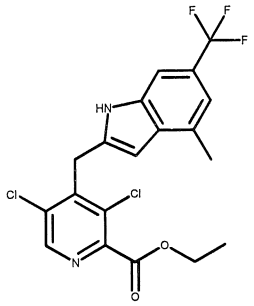
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, etyl 3,5-điclo-4-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (702 mg, 53%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #16) (1 g, 0,267 mmol) và etyl 3,5-điclo-4-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)picolinat (Chế phẩm #37)(0,87 mg, 3,17mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,30 phút; MS *m/z*: 587 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 2: etyl 3,5-điclo-4-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat



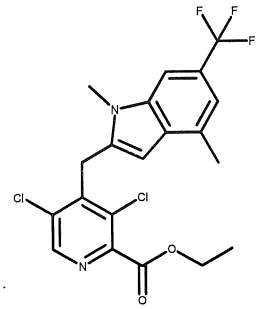
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, etyl 3,5-điclo-4-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (474 mg, 69%) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (702 mg, 1,19 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,65 phút; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 3: etyl 3,5-điclo-4-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat



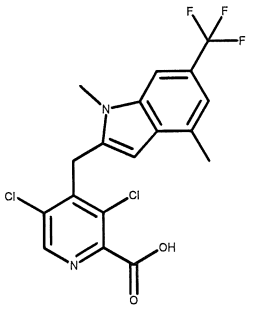
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, etyl 3,5-điclo-4-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (221 mg, 51%) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (427 mg, 0,82 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,27 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,53 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 4: etyl 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat



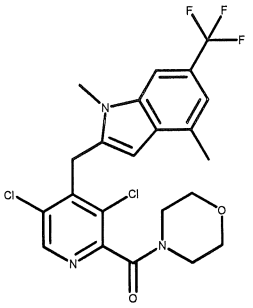
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, etyl 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (191 mg, 69%) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (220 mg, 0,51 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,37 phút; MS *m/z*: 445 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,41 (d, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 5: axit 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinic



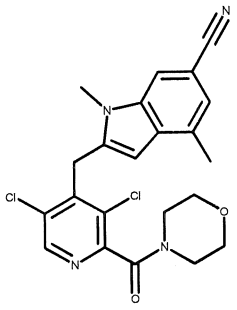
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinic (154 mg, 97%) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (170 mg, 0,38 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,61 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Bước 6: (3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon

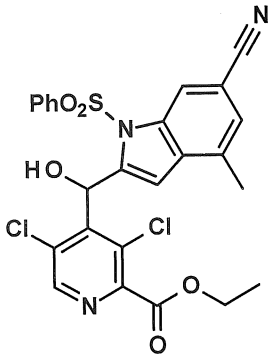


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (108 mg, 72%) được điều chế từ axit 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinic (129 mg, 0,30 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,79 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,78 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ BF: 2-[[3,5-điclo-2-(morpholin-4-carbonyl)-4-pyriđyl]metyl]-1,4-đimetyl-inđol-6-carbonitril

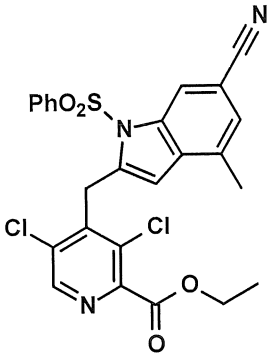


Bước 1: etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)picolinat



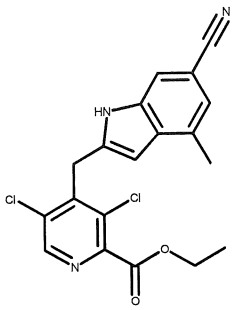
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)picolinat (7,6 mg, 39%) được điều chế từ *N*-(5-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #18) (12 g, 30. mmol) và etyl 3,5-điclo-4-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)picolinat (Chế phẩm #37) (9,42 g, 34,4 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 544 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 2: etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat



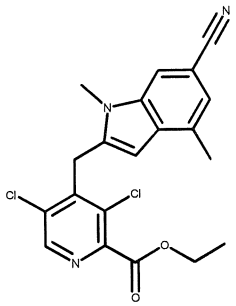
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (5,3 g, 56%) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)picolinat (7,3 g, 13,4 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,67 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 3: etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat



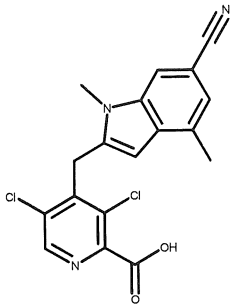
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (4,9 g, 100%) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (5,3 g, 10 mmol). Sản phẩm này được sử dụng dưới dạng thô trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,36 phút; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$

Bước 4: etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat



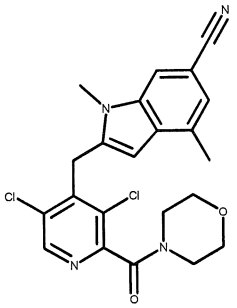
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (1,25 g, 31%) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (3,89 g, 10,02 mmol). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,41 phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$

Bước 5: axit 3,5-điclo-4-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinic



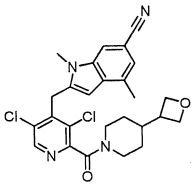
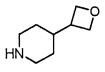
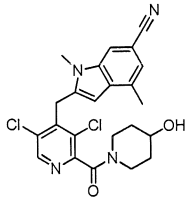
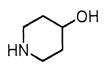
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 3,5-điclo-4-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinic (1,06 g, 88%) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinat (1,25 g, 3,11 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,80 phút; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 14,15 (rộng., 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

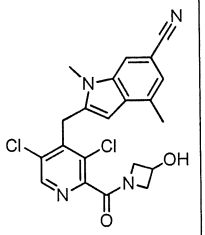
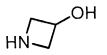
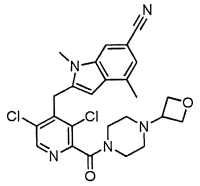
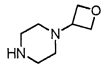
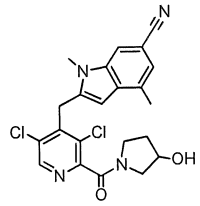
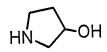
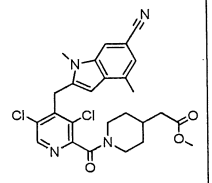
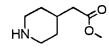
Bước 6: 2-[[3,5-điclo-2-(morpholin-4-carbonyl)-4-pyriđyl]metyl]-1,4-đimetyl-inđol-6-carbonitril



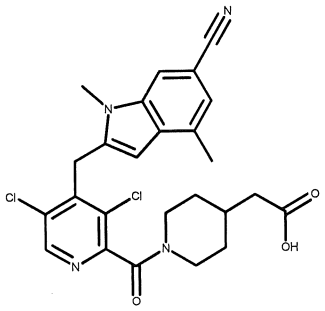
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 2-[[3,5-điclo-2-(morpholin-4-carbonyl)-4-pyriđyl]metyl]-1,4-đimetyl-inđol-6-carbonitril (49 mg, 41%) được điều chế từ axit 3,5-điclo-4-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinic (100 mg, 0,26 mmol) và morpholin (30 mg, 0,347 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,53 phút; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,78 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Bảng BF. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 3,5-điclo-4-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinic (Ví dụ BA, Bước 5) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BF-1			1,57	497
BF-2			1,41	457

Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BF-3			1,38	429
BF-4			1,36	498
BF-5			1,40	443
BF-6			1,69	513

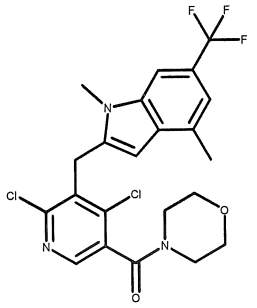
Ví dụ BG: axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[(6-xyano-1,4-đimetyl-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic



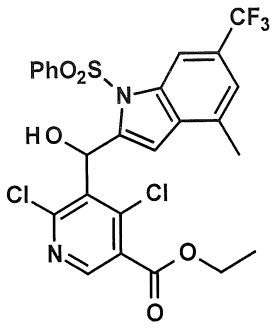
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[(6-xyano-1,4-đimetyl-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic (49 mg, 37%) được điều chế từ metyl 2-[1-[3,5-điclo-4-[(6-xyano-1,4-đimetyl-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (Bảng BF, Ví dụ BF-6) (0,27 mmol).

LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,48 phút; MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (rộng, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ BH: (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon

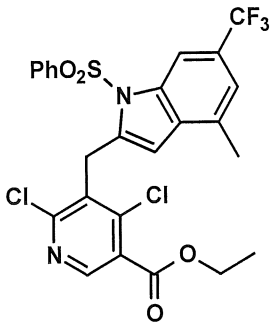


Bước 1: (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon



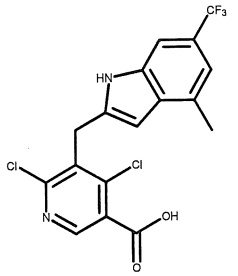
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon (4,3 mg, 32%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #16) (8,72 g, 19,7 mmol) và etyl 4,6-điclo-5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)nicotinat (Chế phẩm #38) (6,5 g, 23,7 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,65 phút; MS *m/z*: 587 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,69 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,37 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 2: etyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat



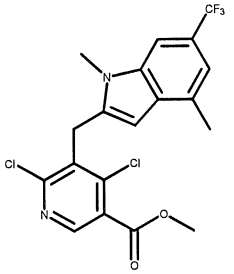
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, etyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (3,35 g, 80%) được điều chế từ (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon (4,3 g, 7,32 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,57 phút; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,38 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,34 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 3: axit 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic



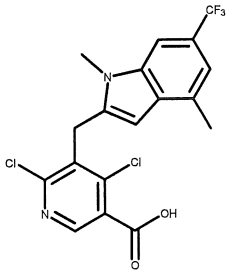
Bổ sung natri hyđroxit (28 ml) vào dung dịch của etyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (3,29g, 5,76 mmol) trong THF (30ml) và MeOH (30 ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung môi trong chân không và pha loãng phần cặn bằng nước. Điều chỉnh độ pH về 5 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N trong nước, và lọc chất kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra axit 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (2,27 g, 98 %) dưới dạng bột màu be. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,46 phút; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$

Bước 4: metyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat



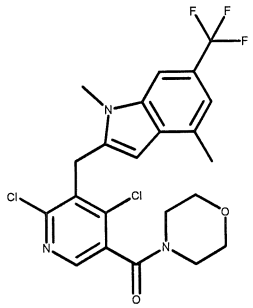
Bổ sung xesi cacbonat (4,85 g, 14,88 mmol) và đimetyl sulfat (1,176 ml, 12,40 mmol) vào dung dịch của axit 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (2 g, 4,96 mmol) trong ACN (50 ml) và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ 45°C. Bổ sung thêm đimetyl sulfat (624 mg, 4,9 mmol) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 6 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp và chiết lớp nước với EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-80% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (1 g, 47%) dưới dạng bột màu hồng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,13 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).

Bước 5: axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic



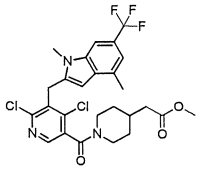
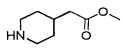
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (88 mg, 100%) được điều chế từ metyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (92 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,70 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

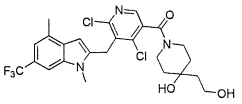
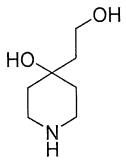
Bước 6: (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon



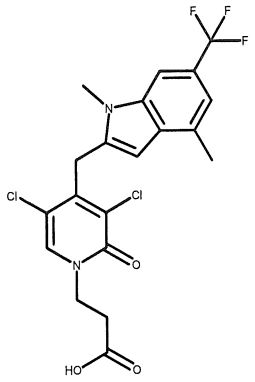
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon (81 mg, 78%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (85 mg, 0,20 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,78 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,51 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70(m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Bảng BH. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (Ví dụ BH, Bước 5) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (Phương pháp j)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BH-1			1,92	556

Ví dụ	Sản phẩm	Amin	R_t phút (Phương pháp j)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BH-2			1,60 (Phương pháp i)	544

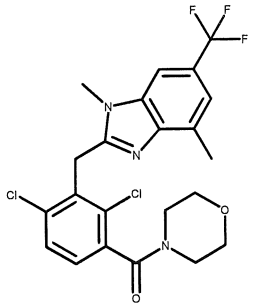
Ví dụ BI: axit 3-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)propanoic



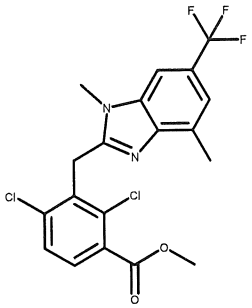
Bổ sung natri hyđrua (4,62 mg, 0,193 mmol) vào huyền phù của 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)pyriđin-2-ol (Ví dụ AL, Bước 1) (50 mg, 0,128 mmol) trong DMF (700 µl) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung beta-propiolacton (12,12 µl, 0,193 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết lớp nước thu được với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng LCMS điều chế để tạo ra axit 3-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)propanoic (7 mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,68 phút; MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,17 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,41 ppm (s, 3H)

Ví dụ BJ: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

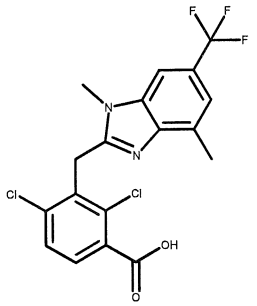


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat



Làm ẩm hỗn hợp của *N*-1,3-đimetyl-5-(triflometyl)benzen-1,2-điamin (Chế phẩm #21) (100 mg, 0,490 mmol), axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #2) (129 mg, 0,490 mmol), HATU (186 mg, 0,490 mmol) và 4-metylmorpholin (216 µl, 1,959 mmol) ở nhiệt độ 100°C dưới sự khuấy nhanh trong 18 giờ. Bổ sung axit axetic (245 µl) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (199 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu be. LC/ MS (Phương pháp k) R_t = 2,98 phút.; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

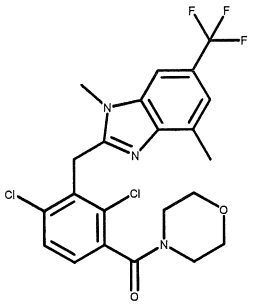
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (7,4 g, 98%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (7,81 g, 18,16 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,41 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,67 (rộng, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

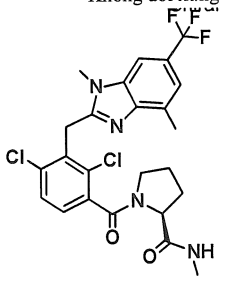
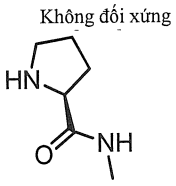
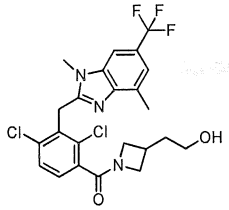
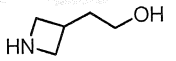
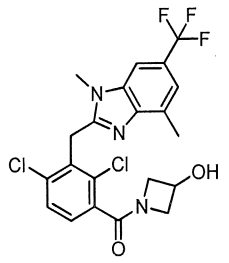
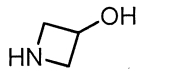
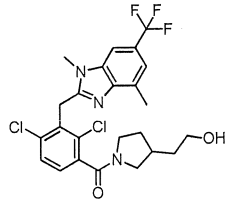
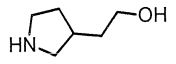


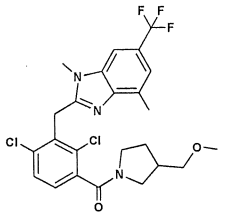
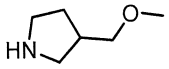
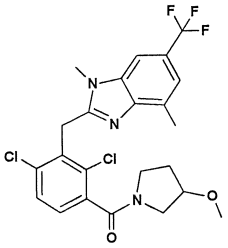
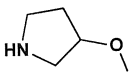
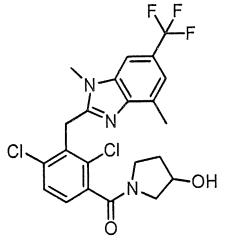
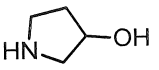
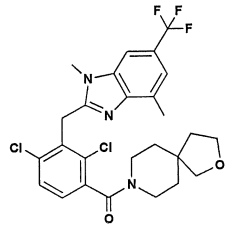
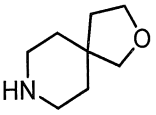
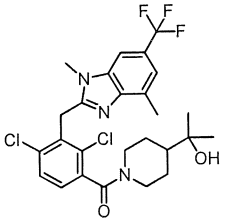
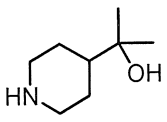
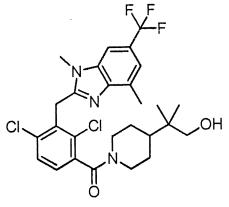
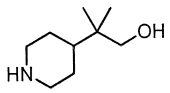
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (191 mg, 56%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (290 mg, 0,695 mmol) và morpholin (79 mg, 0,90 mmol).

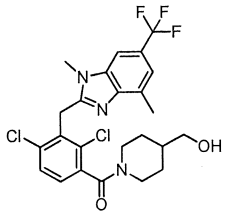
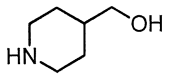
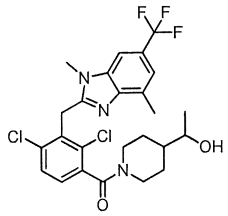
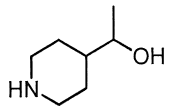
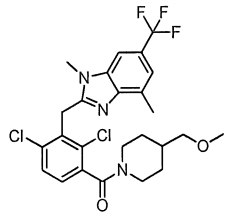
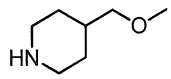
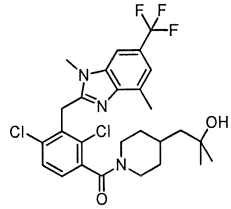
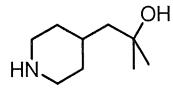
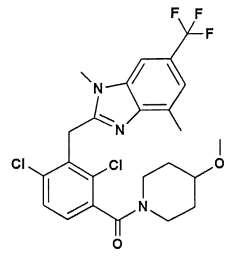
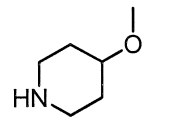
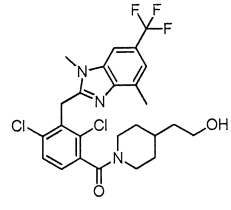
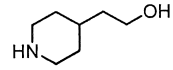
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,59 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,26 (s, 1H),

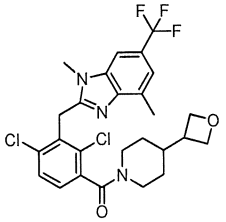
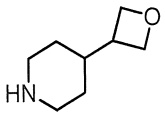
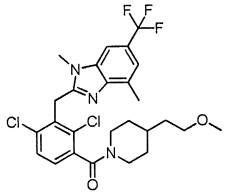
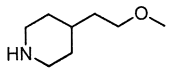
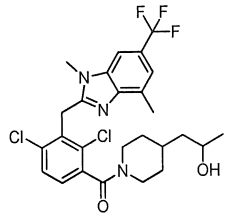
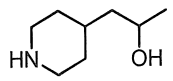
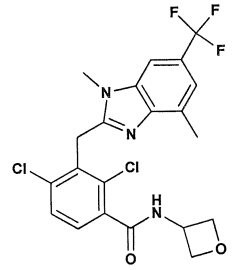
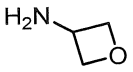
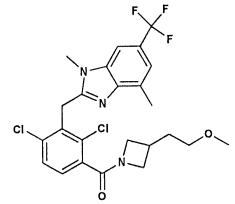
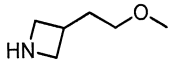
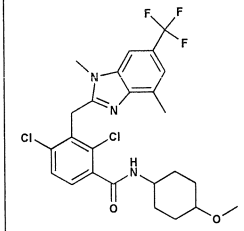
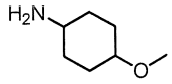
4,63 (d, J = 16Hz, 1H), 4,56 (d, J = 16Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

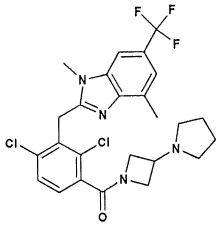
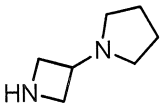
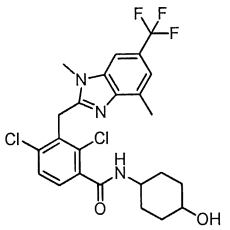
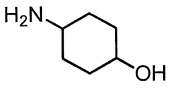
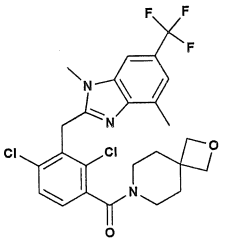
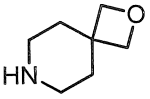
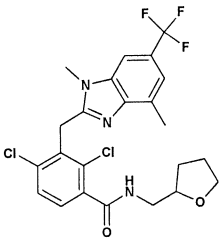
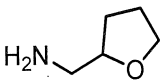
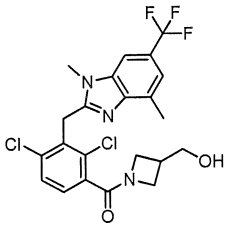
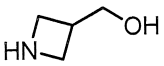
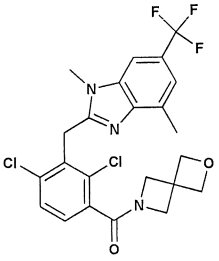
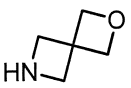
Bảng BJ. Các ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

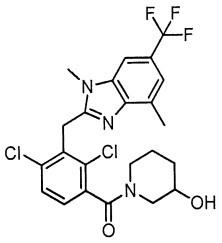
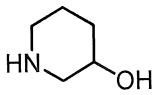
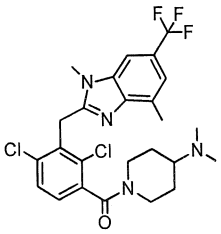
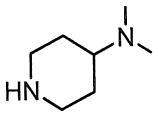
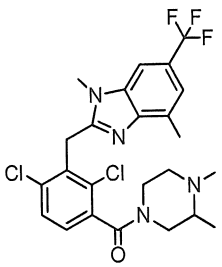
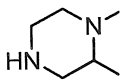
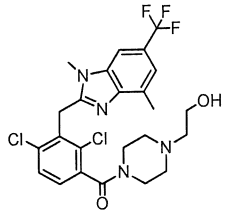
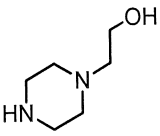
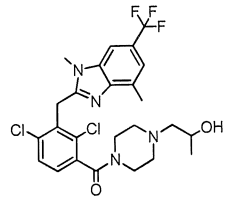
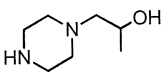
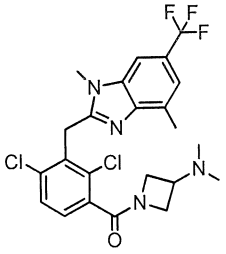
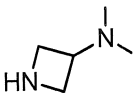
Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BJ-1	Không đối xứng 	Không đối xứng 	1,64	527
BJ-2			1,51	500
BJ-3			1,48	472
BJ-4			1,58	514

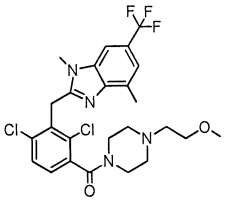
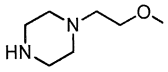
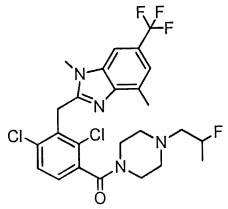
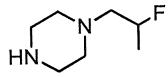
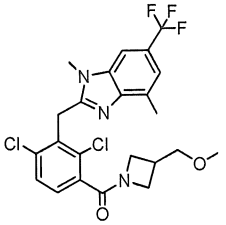
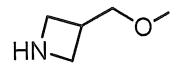
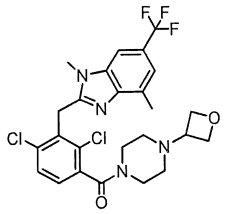
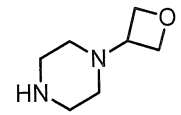
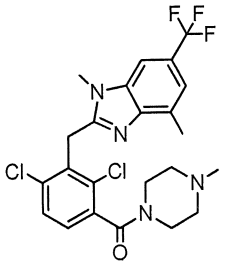
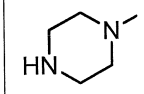
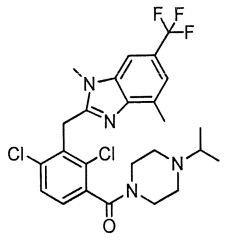
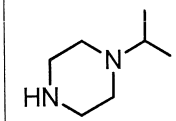
Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BJ-5			1,74	514
BJ-6			1,68	500
BJ-7			1,48	486
BJ-8			1,73	540
BJ-9			1,68	542
BJ-10			1,75	556

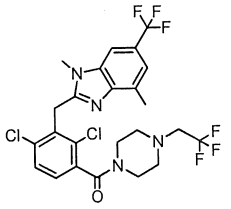
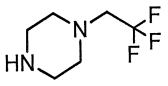
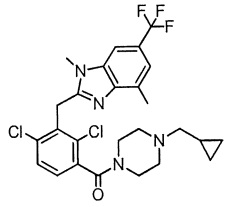
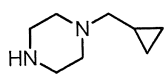
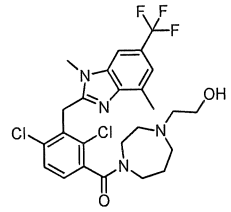
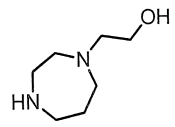
Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BJ-11			1,57	514
BJ-12			1,63	528
BJ-13			1,81	528
BJ-14			1,75	556
BJ-15			1,74	514
BJ-16			1,61	528

Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BJ-17			1,69	540
BJ-18			1,86	542
BJ-19			1,68	542
BJ-20			1,55	472
BJ-21			1,73	514
BJ-22			1,74	528

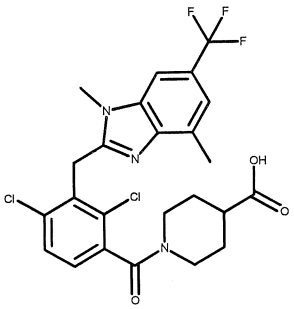
Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BJ-23			1,13	525
BJ-24			1,55	514
BJ-25			1,65	526
BJ-26			1,67	500
BJ-27			1,48	486
BJ-28			1,56	498

Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BJ-29			1,58	500
BJ-30			1,12	527
BJ-31			1,13	513
BJ-32			1,11	529
BJ-33			1,13	543
BJ-34			1,11	499

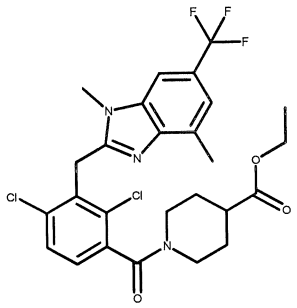
Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BJ-35			1,17	543
BJ-36			1,36	545
BJ-37			1,68	500
BJ-38			1,46	541
BJ-39			1,11	499
BJ-40			1,15	527

Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BJ-41			1,88	567
BJ-42			1,18	539
BJ-43			1,11	543

Ví dụ BK: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

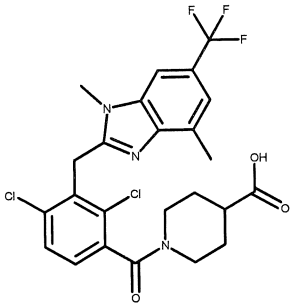


Bước 1: etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (110 mg, 63%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ BJ, Bước 2) (130 mg, 0,312 mmol) và etyl piperiđin-4-carboxylat (73,5 mg, 0,467 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,97 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,42 và 7,35 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 16Hz, 1H), 4,38 và 4,34 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,16 (m, 3H).

Bước 2: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

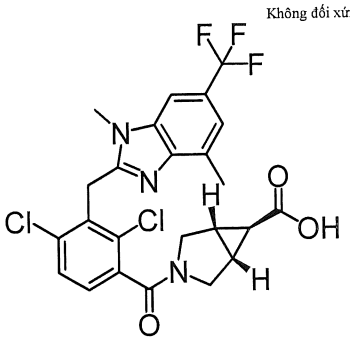


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic (88 mg, 83%) được điều chế từ etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (110 mg, 0,198 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,53 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,42 và 7,35 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,65 (dd, *J* = 6Hz, 12Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4,36 và

4,33 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H).

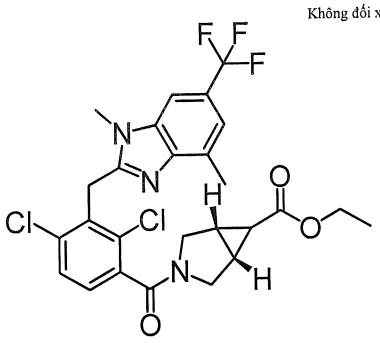
Ví dụ BL: axit (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic

Không đối xứng



Bước 1: (1*R*, 5*S*)-etyl-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat

Không đối xứng

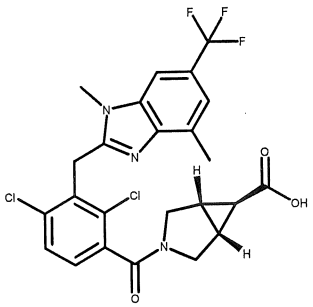


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (1*R*,5*S*)- etyl-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (110 mg, 52%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ BJ, Bước 2) (160 mg, 0,384 mmol) và (1*R*,5*S*)-etyl 3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat hyđroclorua (89 mg, 0,464 mmol).

LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,77 phút; MS *m/z*: 554 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,15 (m, 3H).

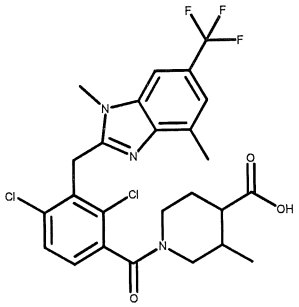
Bước 2: axit (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic

Không đối xứng



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5 axit (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (74 mg, 62%) được điều chế từ etyl (1*R*, 5*S*,6*r*)-3-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (122 mg, 0,220 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,50 phút; MS *m/z*: 526 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).

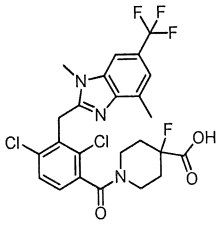
Ví dụ BM: axit 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol-2-yl]metyl]benzoyl]-3-metyl-piperiđin-4-carboxylic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6 và 5, axit 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol-2-yl]metyl]benzoyl]-3-metyl-piperiđin-4-carboxylic được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ BJ, Bước 2) (60 mg, 0,144mmol) và metyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (0,216 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,61 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,26 (rộng, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,38 và 4,23 (m, 1H), 3,97 (m, 3H), 3,28-2,95 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 2,29 và 2,10 (m, 1H), 1,75-1,48 (m, 2H), 0,89 và 0,74 (m, 3H).

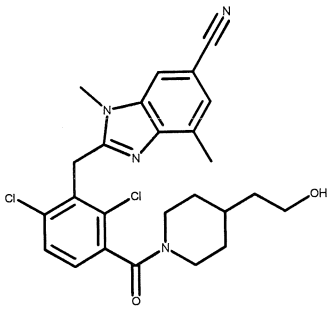
Ví dụ BM-1: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-flopiperiđin-4-carboxylic



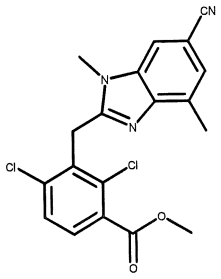
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6 và 5, axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-4-flopiperiđin-4-carboxylic (91 mg, 99%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ BJ, Bước 2) (95 mg, 0,166 mmol) và etyl 4-flopiperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (76 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,92 phút; MS *m/z*: 545 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,54 và 7,44 (d, J=, 8Hz 1H), 7,06 (s, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,48 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,37 và 2,36 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H)

Ví dụ BN: 2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril

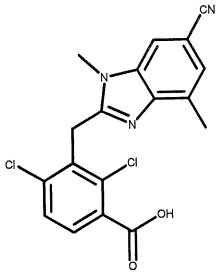


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (1,65 g, 44%) được điều chế từ 4-amino-3-metyl-5-(metylamino)benzonitril (Chế phẩm #22) (1,55 g, 9,62 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #2) (2,53 g, 9,62 mmol). LC/MS (Phương pháp k) R_t = 2,69 phút; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

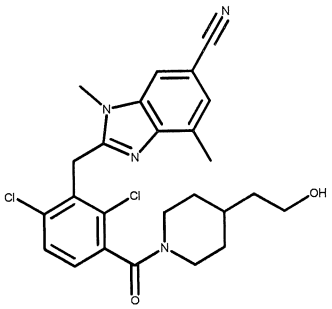
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (1,7 g, 87%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (2,028 g, 5,22 mmol).

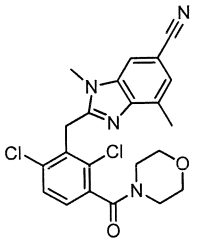
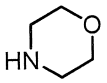
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,04 phút; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 13,63 (rộng, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

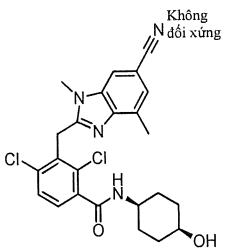
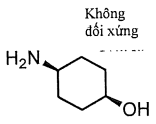
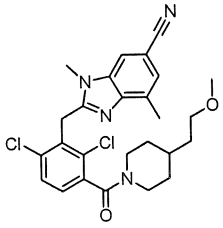
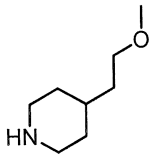
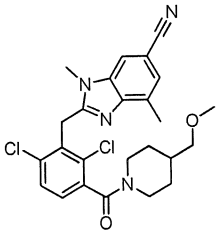
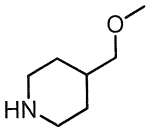
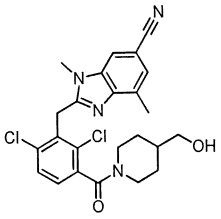
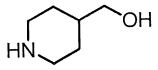
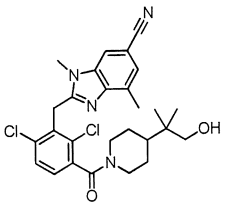
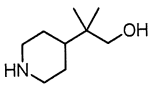
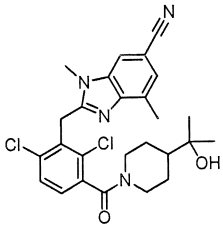
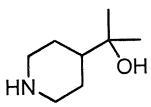
Bước 3: 2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril:

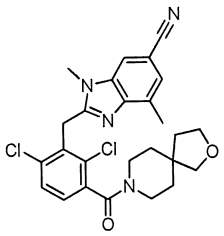
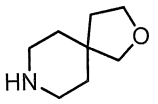
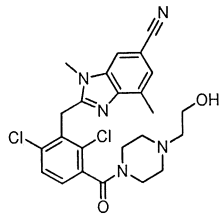
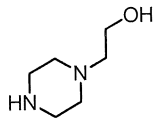
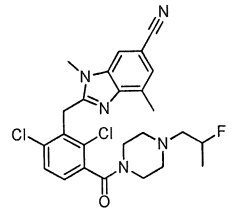
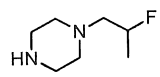
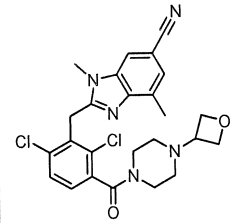
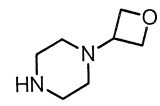
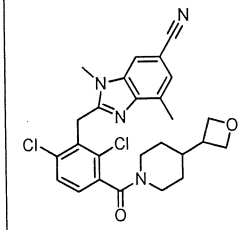
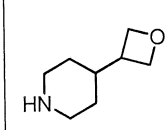
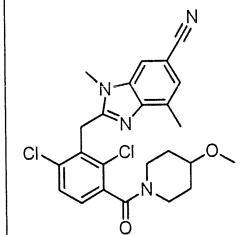
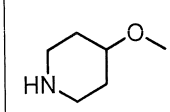


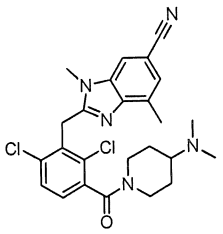
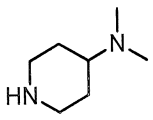
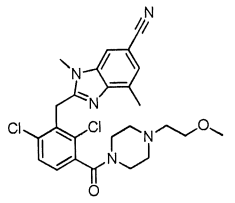
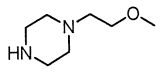
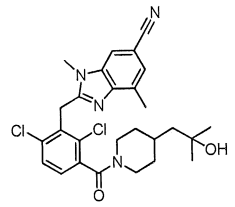
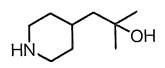
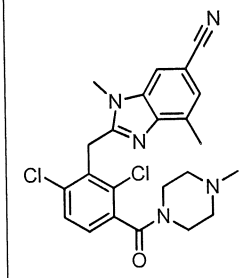
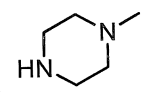
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 2-(2,6-điclo-3-(4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril (55 mg, 65%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (65mg, 0,174 mmol) và 4-piperiđinetanol (0,26 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,04 phút; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8,02 (s, 1H), 7,61 và 7,60 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 7,40 và 7,32 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,66 và 6,64 (d, J=17,1, 1H), 4,56 (d, J=17,1, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,42 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)

Bảng BN. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ BN, Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

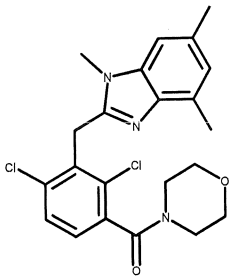
Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BN-1			1,33	443

Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BN-2			1,18	471
BN-3			1,61	499
BN-4			1,55	485
BN-5			1,30	471
BN-6			1,51	513
BN-7			1,42	499

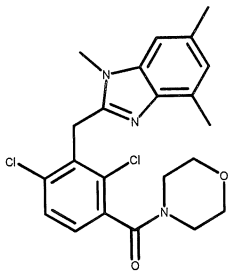
Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BN-8			1,47	497
BN-9			0,90	486
BN-10			1,09	502
BN-11			1,18	498
BN-12			1,43	497
BN-13			1,47	471

Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BN-14			0,92	484
BN-15			0,95	500
BN-16			1,51	513
BN-17			0,90	456

Ví dụ BO: (2,4-điclo-3-((1,4,6-trimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



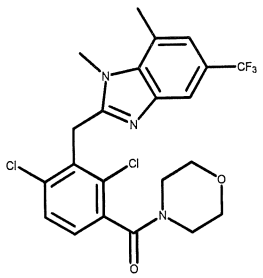
Bước 1: (2,4-điclo-3-((1,4,6-trimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



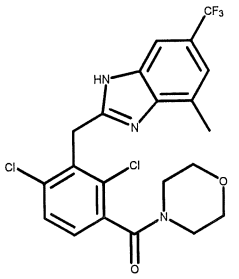
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, (2,4-điclo-3-((1,4,6-trimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (17 mg, 12%) được điều chế từ *N*1,3,5-trimetylbenzen-1,2-điamin (Chế phẩm #23) (50 mg, 0,333 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #8) (100 mg, 0,314 mmol).

LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,05 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 15Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 15Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ví dụ BP: (2,4-điclo-3-((1,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



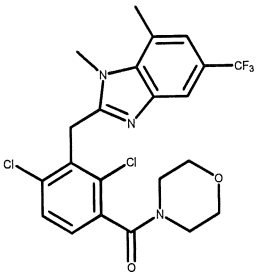
Bước 1: (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (70 mg, 11%) được điều chế từ 3-metyl-5-(triflometyl)benzen-1,2-điamin (Chế phẩm #23, Bước 4) (251 mg, 1,320 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #8) (420 mg, 1,320 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,32 phút; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$.

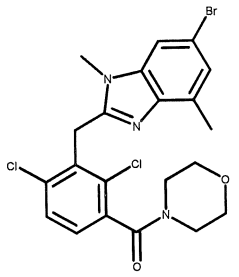
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 12,92 và 12,62 (rộng, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,24 và 7,16 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,56 và 2,50 (s, 3H).

Bước 2: (2,4-điclo-3-((1,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

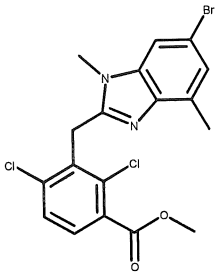


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (2,4-điclo-3-((1,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (8 mg, 11%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (70 mg, 0,148 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,54 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ. 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,81 (s, 3H).

Ví dụ BQ: (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon

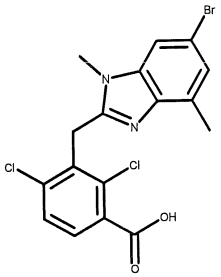


Bước 1: metyl 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, metyl 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (451 mg, 42%) được điều chế từ 5-bromo-*N*-1,3-đimetylbenzen-1,2-điamin (Chế phẩm #24) (440 mg, 2,046 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #2) (538 mg, 2,046 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,89 phút; MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

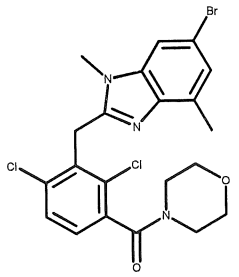
Bước 2: axit 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (248 mg, 57%) được điều chế từ metyl 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (445 mg, 1,006 mmol).

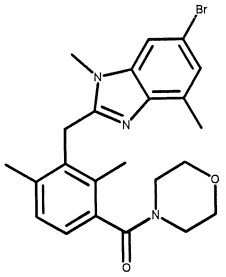
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,16 phút; MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Bước 3: (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon:

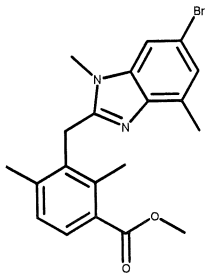


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon (223 mg, 78%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (245 mg, 0,572 mmol) và morpholin (64,8 mg, 0,744mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,53 phút; MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 15Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 15Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ví dụ BR: (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon

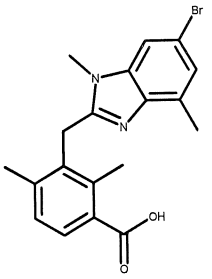


Bước 1: metyl 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylbenzoat



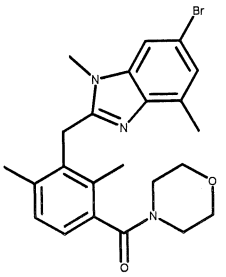
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, metyl 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylbenzoat (620 mg, 70%) được điều chế từ axit 2-(3-(metoxycarbonyl)-2,6-đimetylphenyl)axetic (Chế phẩm #9) (500 mg, 2,250 mmol) và 5-bromo-*N*1,3-đimetylbenzen-1,2-điamin (Chế phẩm #24) (484 mg, 2,250 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,62 phút; MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,61 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Bước 2: axit 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylbenzoic



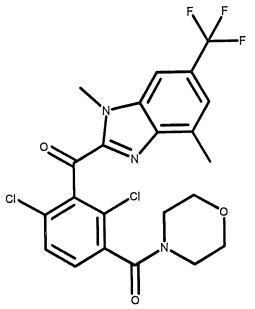
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ E, Bước 1, axit 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylbenzoic (580 mg, 94%) được điều chế từ metyl 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylbenzoat 620 mg, 1,545 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,09 phút; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,72 (rộng, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Bước 3: (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon:



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylphenyl)(morpholino)metanon (580 mg, 97%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-đimetylbenzoic (465 mg, 1,201 mmol) và morpholin (157 mg, 1,80 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,99 phút; MS *m/z*: 456 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,61 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

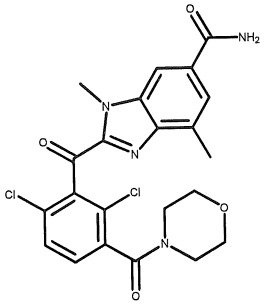
Ví dụ BS: (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bổ sung mangan đioxit (67 mg, 0,771 mmol) vào dung dịch của (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ BJ, Bước 3) (35 mg, 0,072 mmol) trong đioxan (500 µl). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong 24 giờ. Bổ sung mangan đioxit (55 mg, 0,633 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong 24 giờ. Bổ sung mangan đioxit (55 mg, 0,633 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Bổ sung mangan đioxit

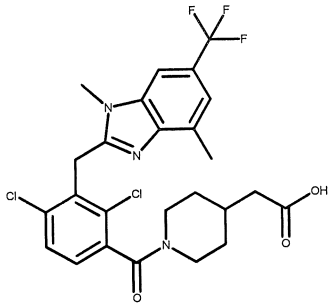
(55 mg, 0,633 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 36 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng LCMS điều chế để tạo ra (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon (20 mg, 55%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,77 phút; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ BT: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carboxamit

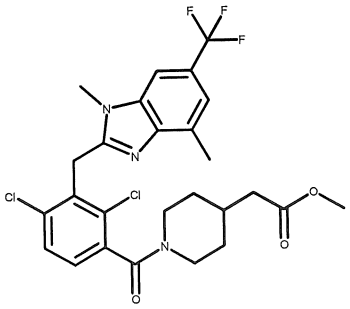


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BS, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzoyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carboxamit (15 mg, 18%) được điều chế từ 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril (Bảng BN, Ví dụ BN-1) (180 mg, 0,406 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,12 phút; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 8,06 (rộng, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,46 (rộng, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ BU: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



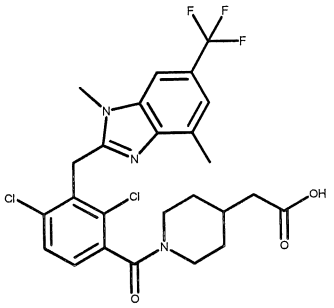
Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (163 mg, 100%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ BJ, Bước 2) (120 mg, 0,288 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (67 mg, 0,345 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$.

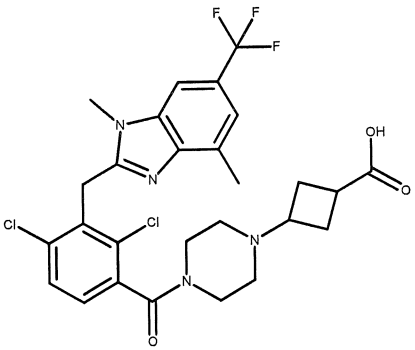
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 và 7,33 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,98 và 3,97 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

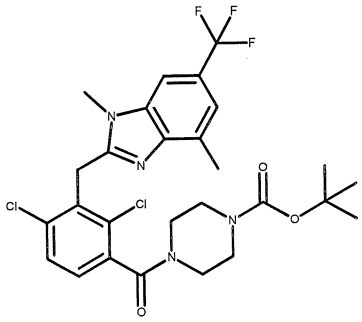


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (130 mg, 81%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (163 mg, 0,0,293 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,56 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,40 và 7,33 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,65(m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,98 và 3,97 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,62(m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Ví dụ BV: axit 3-[4-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol-2-yl]metyl]benzoyl]piperazin-1-yl]xyclobutancarboxylic



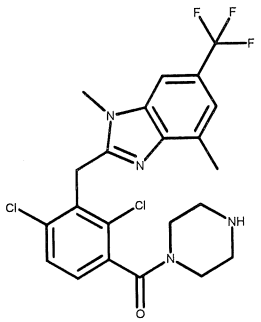
Bước 1: *tert*-butyl 4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, *tert*-butyl 4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (480 mg, 100%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ BJ, Bước 2) (300 mg, 0,719 mmol) và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (201 mg, 1,079 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,11 phút; MS *m/z*: 585 $[M+H]^+$.

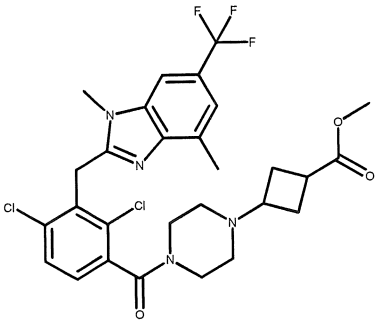
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

Bước 2: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon



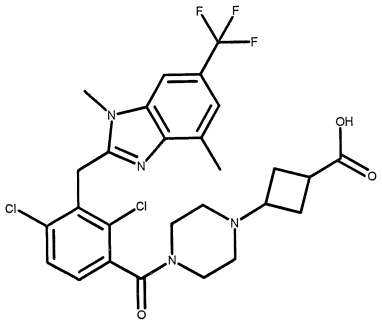
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ O, Bước 2, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (340 mg, 98%) được điều chế từ *tert*-butyl 4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (420 mg, 0,717 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,46 phút; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,6770 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Bước 3: metyl 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ O, Bước 3, metyl 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylat (105 mg, 65%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon (130 mg, 0,268 mmol) và metyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (85,8 mg, 0,67 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,89 phút; MS *m/z*: 597 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,20 (m, 6H), 1,93 (m, 2H).

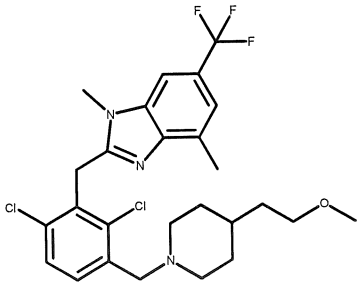
Bước 4: axit 3-[4-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol-2-yl]metyl]benzoyl]piperazin-1-yl]xyclobutancarboxylic



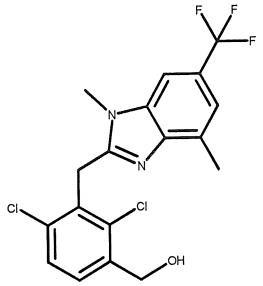
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 3-[4-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol-2-yl]metyl]benzoyl]piperazin-1-yl]xyclobutancarboxylic (65 mg, 63%) được điều chế từ metyl 3-(4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)xyclobutancarboxylat (105 mg, 0,176 mmol).

LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,16 phút; MS *m/z*: 583 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,): δ 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (m, 2H)

Ví dụ BW: 2-[[2,6-điclo-3-[[4-(2-metoxyetyl)-1-piperiđyl]metyl]phenyl]metyl]-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol



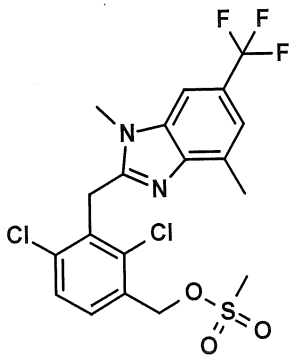
Bước 1: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)metanol



Bổ sung từng phần lithi borohyđrua (0,371 g, 17,04 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (Ví dụ BJ, Bước 1) (2,45g, 5,68 mmol) trong THF (100 ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm lithi borohyđrua (0,185 g, 8,5 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Để hỗn hợp lạnh xuống 0°C và làm dừng từ từ bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N trong nước. Thu được chất kết tủa màu trắng. Cô THF và lọc chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)metanol (1,83 g, 80 %) dưới dạng bột màu trắng.

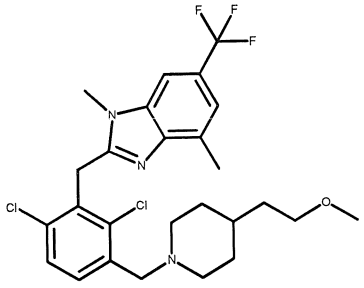
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,66 phút; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,54 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,53-4,60 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Bước 2: 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl metansulfonat



Bổ sung trietylamin (0,913 g, 9,03 mmol) và metansulfonyl clorua (0,776 g, 6,77 mmol) vào huyền phù của (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)metanol (1,820 g, 4,51 mmol) trong DCM (150 ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ thu được liên tục bằng nước và dung dịch HCl 1N trong nước. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl metansulfonat (2,1 g, 97 %) dưới dạng bột màu trắng. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,92 phút; MS *m/z*: 481 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,40 ppm (s, 3H).

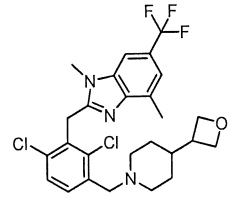
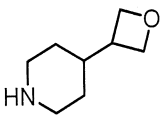
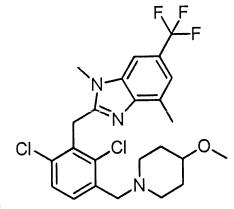
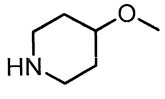
Bước 3: 2-[[2,6-điclo-3-[[4-(2-metoxyetyl)-1-piperiđyl]metyl]phenyl]metyl]-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol

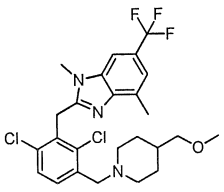
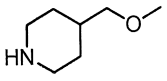
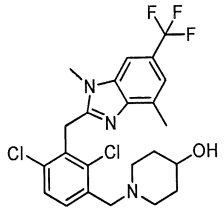
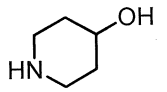
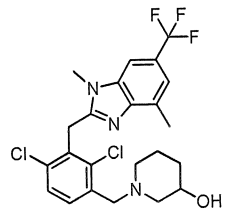
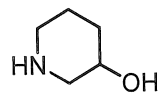
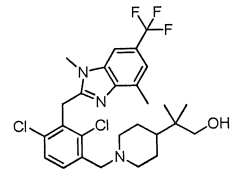
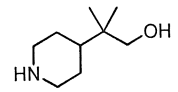
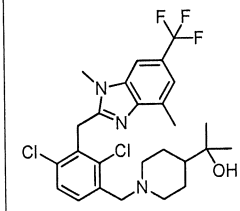
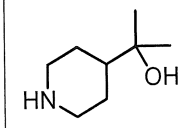
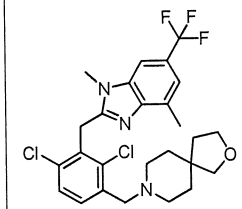
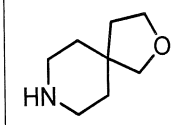
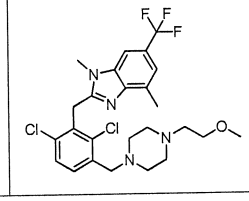
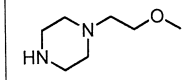


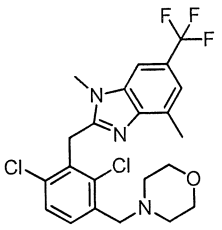
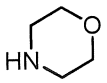
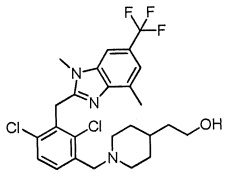
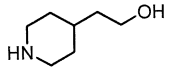
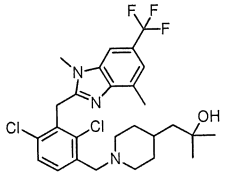
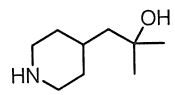
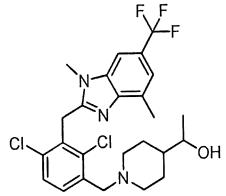
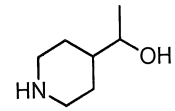
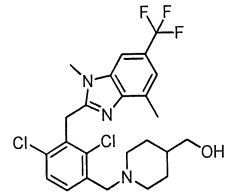
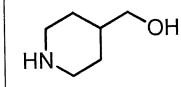
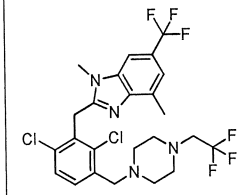
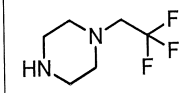
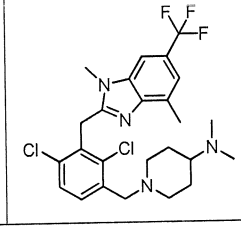
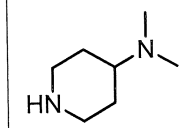
Dung dịch của 4-(2-metoxyetyl)piperiđin hyđroclorua (52 mg, 0,29 mmol) trong DMF (0,5 ml) được bổ sung kali cacbonat (40 mg, 0,29 mmol) và 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl metansulfonat (70 mg, 0,145 mmol) trong dung dịch trong DMF (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng cách lọc qua màng kị nước và cô. Tinh chế phần cặn bằng LCMS điều chế để tạo ra 2-[[2,6-điclo-3-[[4-(2-metoxyetyl)-1-piperiđyl]metyl]phenyl]metyl]-1,4-đimetyl-6-(triflometyl)benzimiđazol (52 mg, 68%). LC/MS (HPLC) R_t = 1,24 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$.

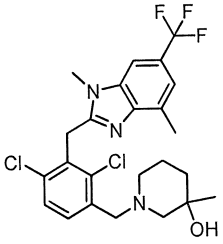
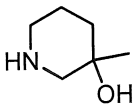
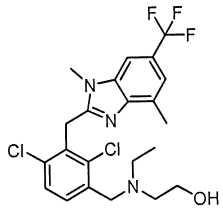
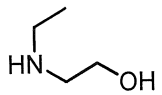
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,32 (t, *J*= 6Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,10 (m, 2H)

Bảng BW. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl metansulfonat bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

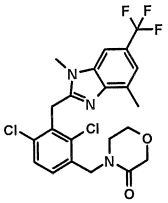
Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BW-1			1,18	526
BW-2			1,20	500

Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BW-3			1,22	514
BW-4			1,12	486
BW-5			1,14	486
BW-6			1,23	542
BW-7			1,19	528
BW-8			1,19	526
BW-9			1,23	529

Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BW-10			1,28	472
BW-11			1,15	514
BW-12			1,22	542
BW-13			1,16	514
BW-14			1,14	500
BW-15			1,45	553
BW-16			0,97	513

Ví dụ	Cấu trúc	Amin bắt đầu	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BW-17			1,18	500
BW-18			1,14	474

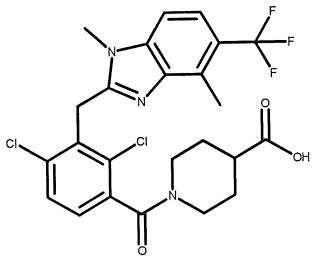
Ví dụ BX: 4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)morpholin-3-on



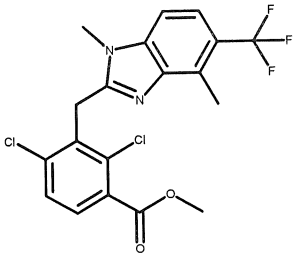
Bổ sung natri hyđrua (19,11 mg, 0,478 mmol) vào dung dịch của morpholin-3-on (42,0 mg, 0,416 mmol) trong DMF (3 ml) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl metansulfonat (Ví dụ BW, Bước 2) (100 mg, 0,208 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó nước và bổ sung EtOAc. Gạn lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối; làm khô trên magie sulfat và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng 40-70% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra 4-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzyl)morpholin-3-on (20 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (HPLC) R_t = 1,62 phút.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Ví dụ BY: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic



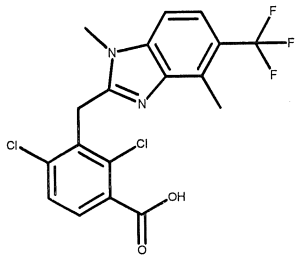
Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (1,2 g, 61%) được điều chế từ *N*1,3-đimetyl-4-(triflometyl)benzen-1,2-điamin (Chế phẩm #30) (880 mg, 4,31 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #2) (1,13 g, 4,31 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,50 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,6 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

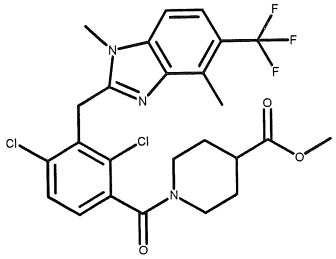
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (1,09 g, 98%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (1,1 g, 2,55 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,08 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$.

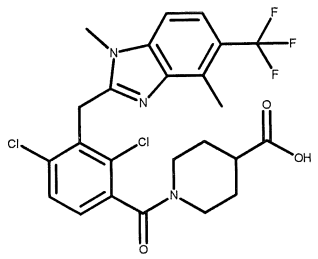
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,63 (rộng, 1H), 7,73 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=9 Hz, 1H),7,50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Bước 3: metyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat



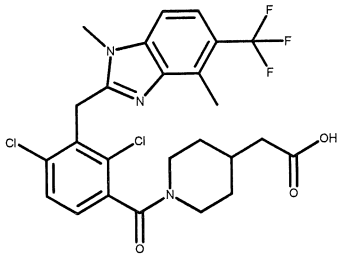
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (255 mg, 70%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (200 mg, 0,479 mmol) và metyl piperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (103 mg, 0,575 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,34 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,43 và 7,35 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,62 và 3,57 (s, 3H), 3,30 (m., 1H), 3,10 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,38-1,66 (m, 2H)

Bước 4: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

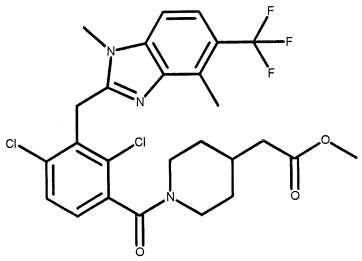


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic (80 mg, 32%) được điều chế từ metyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (254 mg, 0,468 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,55 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,31 (rộng, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,42 và 7,35 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,50 (m, 2H).

Ví dụ BZ: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

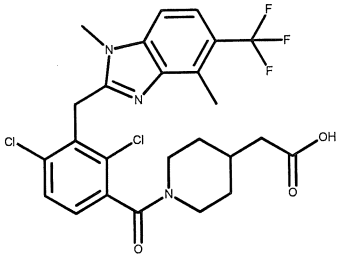


Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



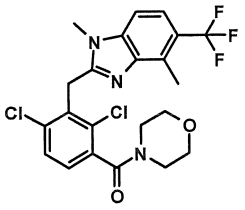
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (275 mg, 100%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ BY, Bước 2) (200 mg, 0,479 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (111 mg, 0,57 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,61 (m, 1H), 7,55 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,40 và 7,33 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,59 và 3,55 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



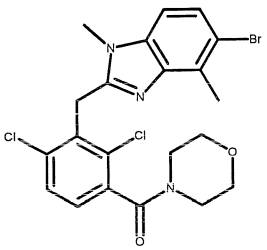
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (210 mg, 76%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (272 mg, 0,46 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,57 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,07 (rộng, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,50(d, *J*=9 Hz, 1H), 7,40 và 7,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,4.62 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,48, 2,47 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

Ví dụ CA: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

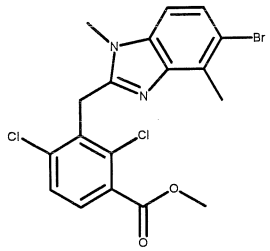


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (90 mg, 76%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ BY, Bước 2) (200 mg, 0,479 mmol) và morpholin (31 mg, 0,360 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,63 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ví dụ CB: (3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon

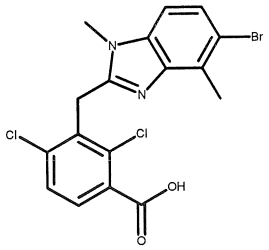


Bước 1: metyl 3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, metyl 3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (508 mg, 67%) được điều chế từ 4-bromo-*N*1,3-đimetylbenzen-1,2-điamin (Chế phẩm #31) (350 mg, 1,63 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #2) (428 mg, 1,63 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,98 phút; MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,75 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

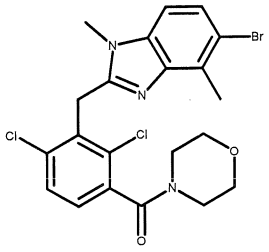
Bước 2: axit 3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (450 mg, 93%) được điều chế từ metyl 3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (500 mg, 1,13 mmol).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,14 phút; MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,71 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

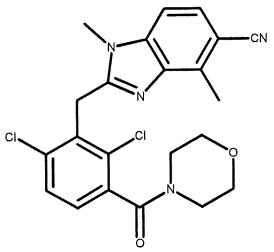
Bước 3: (3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon (465 mg, 84%) được điều chế từ axit 3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-

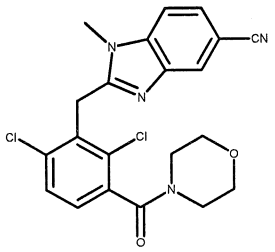
điclobenzoic (436 mg, 4,02 mmol) và morpholin (133 mg, 1,53 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,53 phút; MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 4,63 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,55 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ CC: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-5-carbonitril

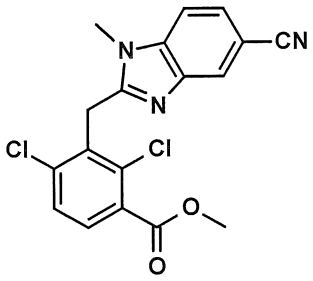


Cho (3-((5-bromo-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ CB, Bước 3) (140 mg, 0,28 mmol), kẽm xyanua (24,8 mg, 0,211 mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (32,5 mg, 0,028mmol) trong DMF (800 µl) vào trong lọ vi sóng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 60 phút dưới bức xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc. Bổ sung nước lên dịch lọc. Các lớp được tách ra và pha nước được rửa bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 50-60% trong xyclohexan) để tạo ra 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-5-carbonitril (30 mg, 23%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,32 phút; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ví dụ CD: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-5-carbonitril

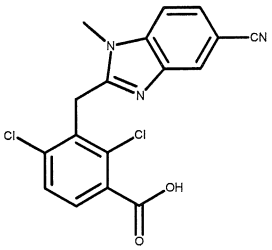


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (460 mg, 82%) được điều chế từ 3-amino-4-(metylamino)benzonitril (WO 2003060078) (220 mg, 1,49 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #2) (393 mg, 1,49 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,04 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=9, 1,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

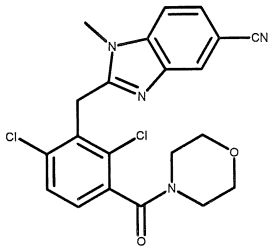
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (400 mg, 92%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (450 mg, 1,20 mmol).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,80 phút; MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,04 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

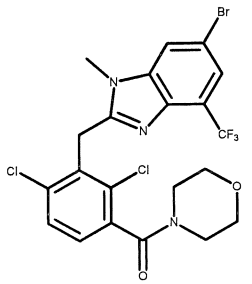
Bước 3: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-5-carbonitril



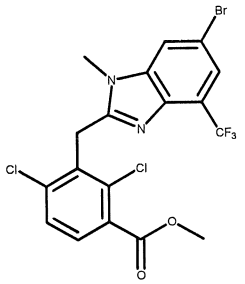
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-5-carbonitril (178 mg, 38%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (387 mg, 1,07 mmol) và morpholin (140 mg, 1,61 mmol). LC/MS (HPLC) R_t = 1,19 phút.; MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$.

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

Ví dụ CE: (3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon

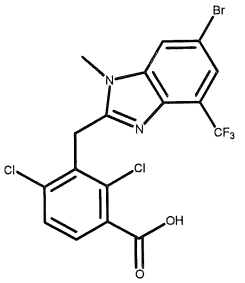


Bước 1: metyl 3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, metyl 3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (827 mg) được điều chế từ 5-bromo-*N*1-metyl-3-(triflometyl)benzen-1,2-điamin (Chế phẩm #32) (450 mg, 1,67 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #2) (440 mg, 1,67 mmol). Nó được sử dụng thô như vậy trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,19 phút; MS *m/z*: 494 $[M+H]^+$.

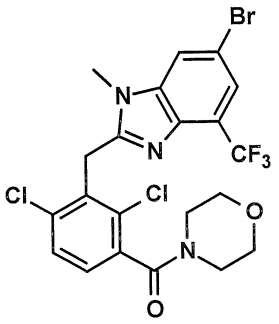
Bước 2: axit 3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (487 mg, 88%) được điều chế từ metyl 3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (830 mg, 1,67 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,77 phút; MS *m/z*: 481 $[M+H]^+$.

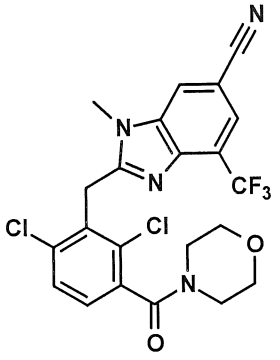
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,24 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

Bước 3: (3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon (442 mg, 79%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (478 mg, 0,99 mmol) và morpholin (86 mg, 0,99 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,76 phút; MS *m/z*: 550 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,40-3,54 (m, 2H), 3,12 (m, 2H).

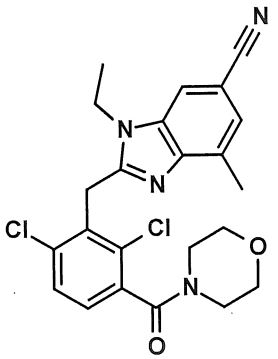
Ví dụ CF: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril



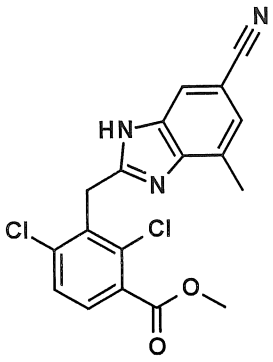
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CC, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril (57 mg, 42%) được điều chế từ (3-((6-bromo-1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ CE, Bước 3) (151 mg, 0,0,27 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,50 phút; MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,58 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,41 (d,

J=8,4 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,12 (m, 2H).

Ví dụ CG: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril

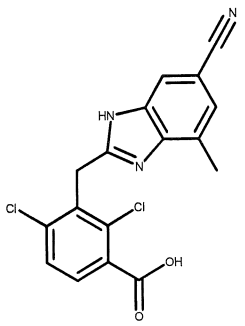


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (1,16 g, 76%) được điều chế từ 3,4-điamino-5-metylbenzonitril (WO2005021510) (600 mg, 4,08 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #2) (440 mg, 1,67 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,35 phút; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,07 và 12,78 (rộng, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

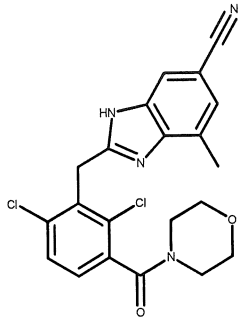
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (462 mg, 76%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoat (600 mg, 1,60 mmol).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,72 phút; MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,85 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,74 (s, 3H).

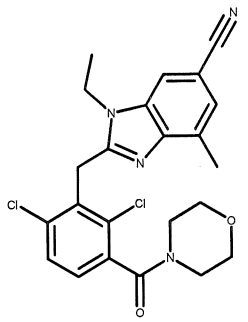
Bước 3: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril (129 mg, 71%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-2-yl)metyl)benzoic (150 mg, 0,416 mmol) và morpholin (43,5 mg, 0,5 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,97 phút; MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$.

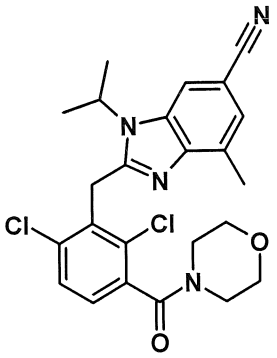
^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,04 và 12,76 (s, 1H), 7,85 và 7,76 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,50 và 2,45 (s, 3H).

Bước 4: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A Bước 4, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril (63 mg, 47%) được điều chế từ 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril (125 mg, 0,29 mmol) và bromoetan (56 mg, 0,52 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,43 phút; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,57 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 4,45 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

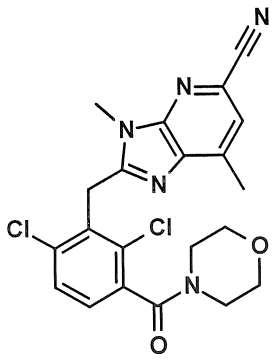
Ví dụ CH: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-isopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril



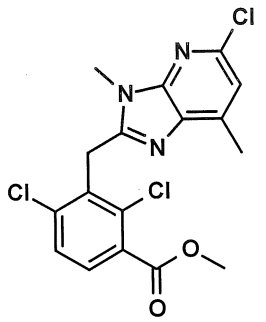
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1 Bước 4, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-isopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril (20 mg, 14%) được điều chế từ 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*]imiđazol-6-carbonitril (Ví dụ CG, Bước 3) (130 mg, 0,30 mmol) và 2-iođopropan (61 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,52 phút; MS *m/z*: 471

$[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,05 (sept, *J*=6,9 Hz, 1H), 4,66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,58 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,64 (d, *J*=6,9 Hz, 6H).

Ví dụ CI: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-5-carbonitril

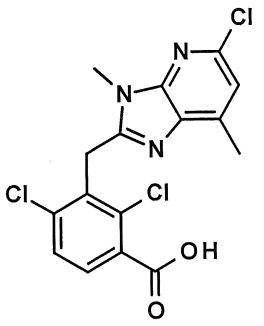


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



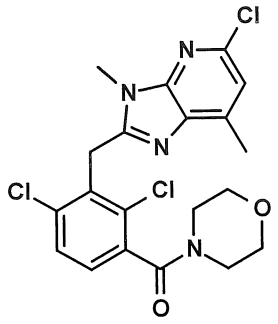
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ BJ, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (350 mg, 50%) được điều chế từ 6-clo-*N*2,4-đimetylpyriđin-2,3-điamin (Chế phẩm #25) (150 mg, 0,874 mmol) và axit 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)phenyl)axetic (Chế phẩm #2) (230 mg, 0,874 mmol) và được sử dụng dưới dạng thô trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,78 phút; MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$.

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



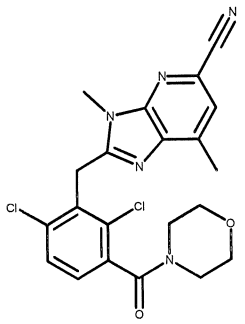
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ F, Bước 4, axit 2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (250 mg, 86%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (300 mg, 0,753 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,21 phút; MS *m/z*: 384 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,64 (rộng, 1H), 7,72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



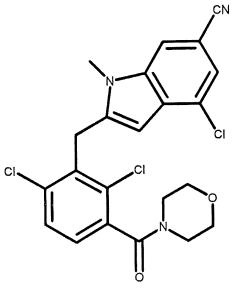
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (160 mg, 87%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (150 mg, 0,390 mmol) và morpholin (51 mg, 0,585 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,43 phút; MS *m/z*: 453 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,13 (s,1H), 4,63 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 12Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Bước 4: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-5-carbonitril

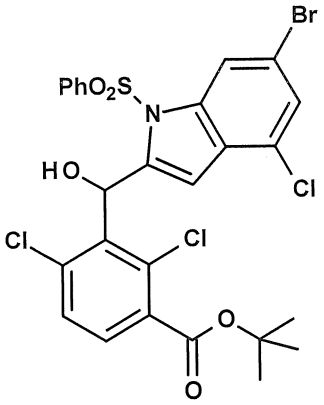


Cho vào trong lọ vi sóng (2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (70 mg, 0,154 mmol), kẽm xyanua (15,40 mg, 0,131 mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (17,83 mg, 0,015 mmol) trong DMF (250 µl) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc. Sau đó rửa dịch lọc bằng nước. Các lớp được tách ra và pha nước được rửa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong xyclohexan) để tạo ra 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-5-carbonitril (18 mg, 26%). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,32 phút; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 16Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 16Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ CJ: 4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril



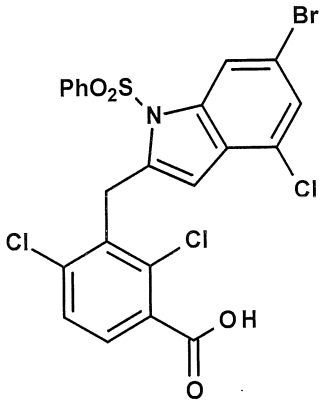
Bước 1: tert-butyl 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat



Bổ sung lithi điisopropylamit (0,30 ml, 0,59 mmol) vào dung dịch của 6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol (Chế phẩm #48) (200 mg, 0,54 mmol) trong THF (1,5 ml) và đã lạnh xuống -78°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Bổ sung tert-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (Chế phẩm #33, Bước B) (178 mg, 0,65 mmol) trong dung dịch trong THF (1,5 ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ -78°C. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong xyclohexan) để tạo ra tert-butyl 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat (262 mg, 75%). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,75 phút; MS *m/z*: 702 $[M-H]^-$ + CH_3COOH

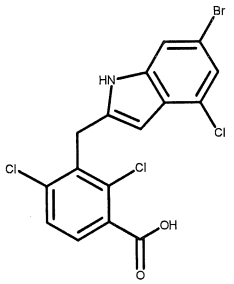
^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,11 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J=6 Hz, 1H), 7,55 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 1,54 ppm (s, 9H)

Bước 2: axit 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



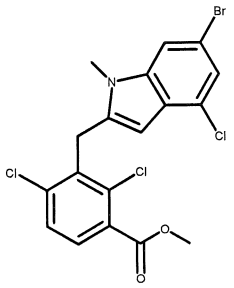
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (1,17 g, 93%) được điều chế từ tert-butyl 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat (1,42 g, 2,2 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,81 phút; MS *m/z*: 570 $[M-H]^-$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,27 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 4H), 5,70 (m, 1H), 4,55 (s, 2H).

Bước 3: axit 3-((6-bromo-4-clo-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



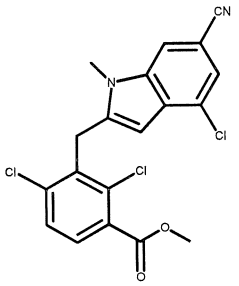
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 3-((6-bromo-4-clo-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (657 mg, 100%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (870 mg, 1,52 mmol). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,48 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$

Bước 4: metyl 3-((6-bromo-4-clo-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 3-((6-bromo-4-clo-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (568 mg, 81%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-4-clo-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (657 mg, 1,52 mmol). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,46 phút; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

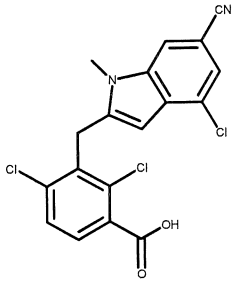
Bước 5: metyl 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung kẽm xyanua (107 mg, 0,908 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (140 mg, 0,121 mmol) vào dung dịch của metyl 3-((6-bromo-4-clo-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (559 mg, 1,211 mmol) trong N,N-đimetylformamit (4,3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120°C dưới vi sóng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-40% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (200 mg, 40%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,59 phút; MS *m/z*: 405 $[M-H]^-$

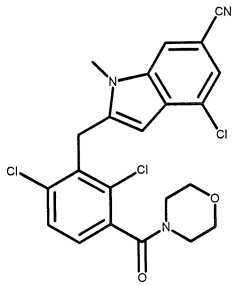
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,18 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Bước 6: axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (180 mg, 94%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (198 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,25 phút; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,60 (br, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Hz,, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Hz,, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

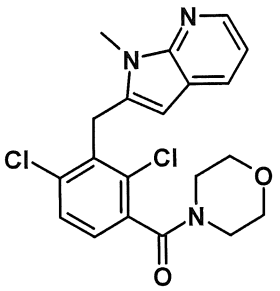
Bước 7: 4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril



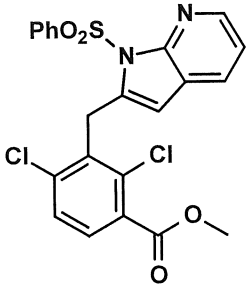
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril (89 mg, 82%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (90 mg, 0,23 mmol) và morpholin (23,9 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,69 phút; MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

Ví dụ CK: (2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

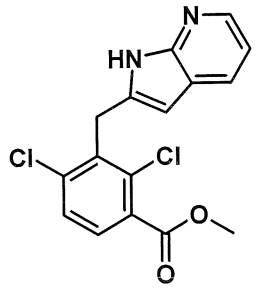


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung từng giọt butyl lithi (2,439 ml, 6,10 mmol) vào dung dịch của 1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin (được mô tả trong WO2006/050076) 1,5 g, 5,81 mmol) trong THF (45 ml) và đã lạnh xuống nhiệt độ -78 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút ở nhiệt độ -78 °C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên -20 °C và khuấy 5 phút ở nhiệt độ này. Ở nhiệt độ -78 °C, bổ sung từng giọt metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #1, Bước B) (2,249 g, 7,55 mmol) đã được hòa tan từ trước trong THF, (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C và trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đến khô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 10-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (1 g, 22%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,09 phút; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,32 (dd, *J* = 4,8Hz, 1,6Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,87-7,62 (m, 6H), 7,23 (dd, *J* = 4,8Hz, 7,7Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

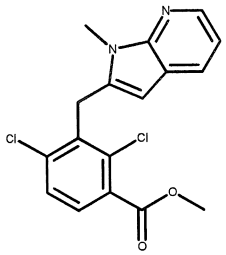
Bước 2: metyl 3-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được metyl 3-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (125 mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng từ metyl 2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (250 mg, 0,526 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,34 phút; MS

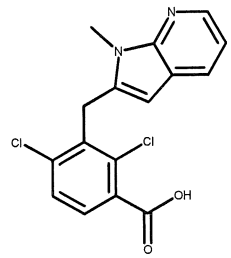
m/z: 335 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,71 (rộng, 1H), 8,12 (dd, *J* = 5Hz, 1,6Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,7Hz, 1,6Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,7Hz, 5Hz, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được metyl 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (97 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ metyl 3-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (123 mg, 0,367 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,70 phút; MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,19 (dd, *J* = 4,6Hz và 1,5Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,1Hz và 1,5Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,6Hz và 7,1Hz, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

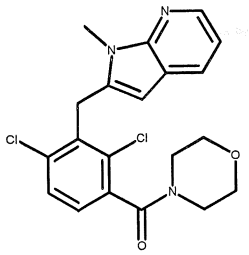
Bước 4: axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (87 mg, 96%) từ metyl 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (94 mg, 0,269 mmol).

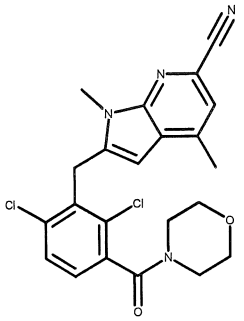
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,44 phút; MS *m/z*: 335 $[M+H]^+$

Bước 5: (2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon:

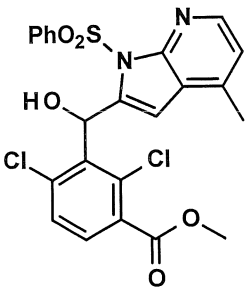


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được (2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (82 mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (86 mg, 0,257 mmol) và morpholin (33,5 mg, 0,385 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,34 phút; MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (dd, *J* = 4,6Hz, và 1,5Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,9Hz, và 1,5Hz, 1H), 7,67(d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,6Hz, và 7,9Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Ví dụ CL: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-6-carbonitril

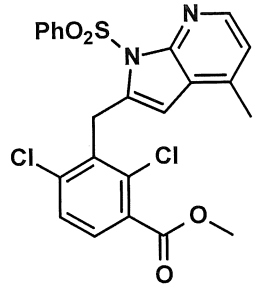


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



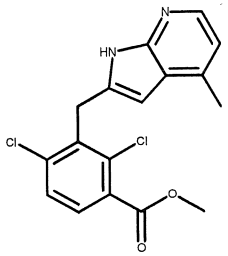
Bổ sung từng giọt trong 10 phút 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin (được mô tả trong WO2013/015984) (2,40 g, 8,81 mmol) trong dung dịch trong THF (44 ml) vào dung dịch của lithi điisopropylamit (8,81 ml, 17,63 mmol) trong THF (27 ml) đã lạnh xuống -25°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20-25 phút ở nhiệt độ -25 °C. Bổ sung từng giọt metyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (Chế phẩm #1, Bước C) (2,157 g, 9,25 mmol) đã được hòa tan từ trước trong THF (22 ml) trong 15 phút ở nhiệt độ -25 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở nhiệt độ -25 °C. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 10-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (1,32 g, 27%) dưới dạng bọt màu da cam. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,69 phút; MS *m/z*: 505 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,20 (d, *J* = 4,9Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,13 (dd, *J* = 1,1Hz, 6,1Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 4,9Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,1Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 6,1Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, thu được metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (1,85 g, 70%) (hỗn hợp với liên kết đôi ngoài vòng) từ metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (2,12 g, 4,19 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,00 phút và 3,11 phút; MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,15 (m, 3H), 7,85 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,76-7,60 (m, 4H), 7,06 (d, *J* = 5,2Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

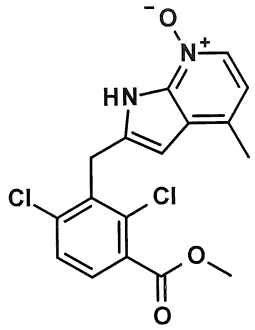
Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, thu được metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (86 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng từ metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (130 mg, 0,266 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,27 phút; MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,55 (rộng, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,9Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 4,9Hz, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

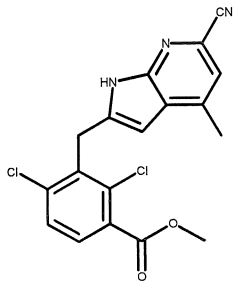
Bước 4: 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin 7-oxit



Bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (138 mg, 0,802 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (160 mg, 0,458 mmol) trong DME (6 ml) và đã lạnh xuống nhiệt độ 0 °C và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô, hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đến khô để tạo ra 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin 7-oxit (140 mg, 84%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,14 phút; MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,60 (rộng, 1H), 7,95 (d, J = 6,2Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,4Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

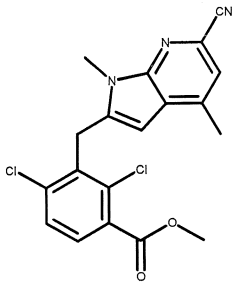
Bước 5: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung trietylamin (0,067 ml, 0,479 mmol) sau đó là trimetylsilyl xyanua (0,154 ml, 1,150 mmol) vào dung dịch của 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin 7-oxit (70 mg, 0,192 mmol) trong ACN (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu qua đêm. Bổ sung thêm trietylamin (0,067 ml, 0,479 mmol) và trimetylsilyl xyanua (0,154 ml, 1,150 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 24 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (22 mg, 30%).

LC/MS (Phương pháp k) R_t = 2,93 phút; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,29 (rộng, 1H), 7,78 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

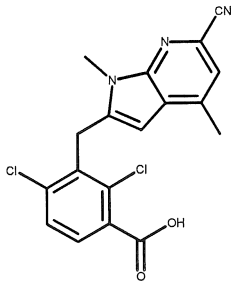
Bước 6: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, thu được metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (63 mg, 95%) từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (64 mg, 0,171 mmol)

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,06 phút; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,83 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

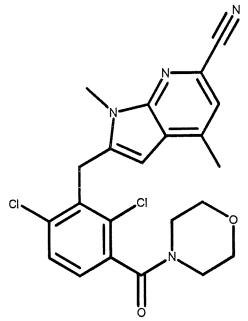
Bước 7: axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (59 mg, 99%) từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (62 mg, 0,160 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,56 phút; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,66 (rộng, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Bước 8: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-6-carbonitril

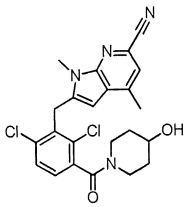
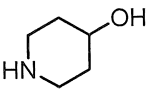
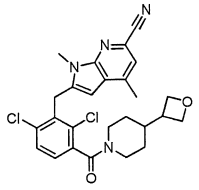
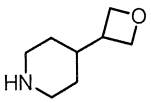


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-6-carbonitril (55

mg, 79%) từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (58 mg, 0,155 mmol) và morpholin (23,5 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,57 phút; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$

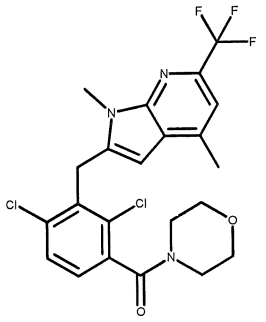
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,69 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

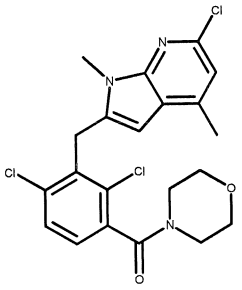
Bảng CL. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ CL, Bước 7) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút (Phương pháp g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
CL-1			1,44	457
CL-2			1,61	497

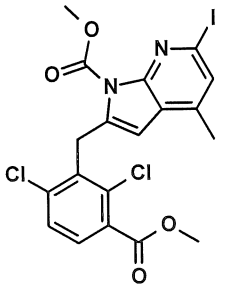
Ví dụ CM: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

Ví dụ CM1: (2,4-điclo-3-((6-clo-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



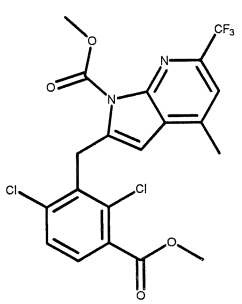
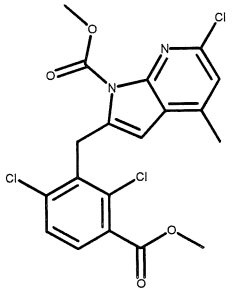


Bước 1: metyl 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-6-iođo-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-1-carboxylat



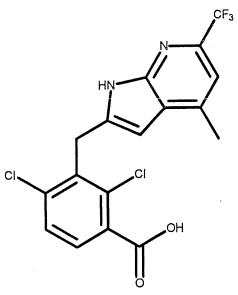
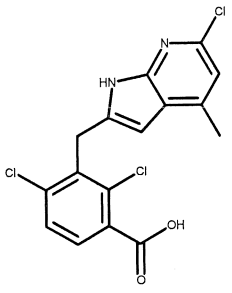
Bổ sung bis(trimetylsilyl)amin (0,034 ml, 0,164 mmol), iođotrimetylsilan (0,067 ml, 0,493 mmol) sau đó là metyl cloformat (0,025 ml, 0,33 mmol) từng giọt vào dung dịch của 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin 7-oxit (được điều chế tương tự như Ví dụ CL, Bước 4) (60 mg, 0,164 mmol) trong THF (3 ml). Khuấy phản ứng 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và hòa tan phần cặn trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ liên tục bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, nước muối và làm khô trên magie sulfat, lọc sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-5% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-6-iođo-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-1-carboxylat (33 mg, 14%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,30 phút; MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$

Bước 2: metyl 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-1-carboxylat và metyl 6-clo-2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-1-carboxylat

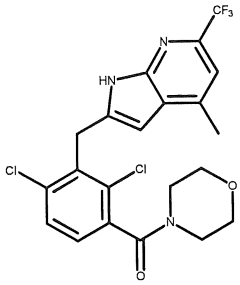
Bổ sung ở nhiệt độ trong phòng metyl 2,2-điflo-2-(flosulfonyl)axetat (0,127 ml, 1,005 mmol) và đồng(I) iođua (47,9 mg, 0,251 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-6-iođo-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-1-carboxylat (134 mg, 0,251 mmol) trong DMF (3 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 115°C trong 24 giờ trong ống kín. Pha loãng phần cặn trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ liên tục bằng nước, bằng dung dịch LiCl 10% trong nước và nước muối và làm khô trên magie sulfat, lọc sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 10-20% trong xyclohexan) để tạo ra hỗn hợp của metyl 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-1-carboxylat LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,30 phút; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$ và metyl 6-clo-2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-1-carboxylat (120 mg) với tỉ lệ 43/57. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,12 phút; MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$

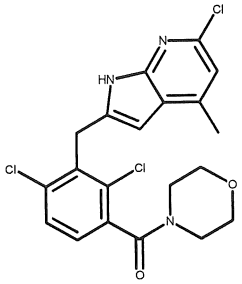
Bước 3: axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic và axit 2,4-điclo-3-((6-clo-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ F, Bước 4, thu được axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,65 phút; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$ và axit 2,4-điclo-3-((6-clo-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (85 mg) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,48 phút; MS *m/z*: 369 $[M+H]^+$ với tỉ lệ 35/65 từ hỗn hợp của metyl 2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-1-carboxylat và metyl 6-clo-2-(2,6-điclo-3-(metoxycarbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-1-carboxylat (120 mg) với tỉ lệ 43/57.

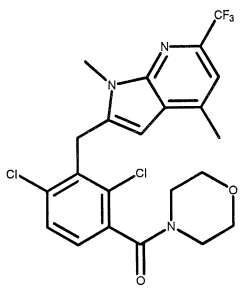
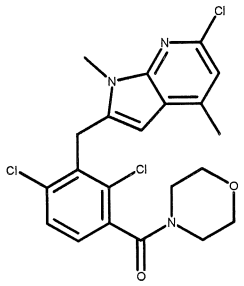
Bước 4: (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon và (2,4-điclo-3-((6-clo-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon





Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$ và (2,4-điclo-3-((6-clo-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (102 mg) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 438 $[M+H]^+$ với tỉ lệ 39/61 từ hỗn hợp của axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic và axit 2,4-điclo-3-((6-clo-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (102 mg) với tỉ lệ 35/65.

Bước 5: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon và (2,4-điclo-3-((6-clo-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

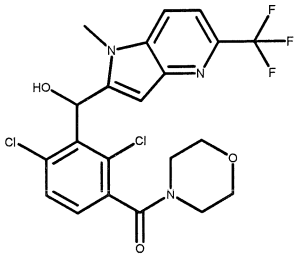



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, thu được (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (24 mg, 23%)

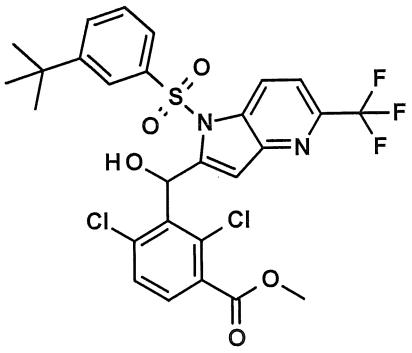
LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,46 (s, 3H) và (2,4-điclo-3-((6-clo-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (30 mg, 31%)

LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,72 phút; MS *m/z*: 452 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,35 (s, 3H) từ hỗn hợp của (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon và (2,4-điclo-3-((6-clo-4-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (100 mg) với tỉ lệ 39/61.

Ví dụ CN: (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

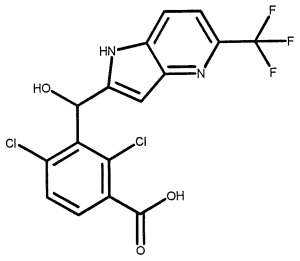


Bước 1: metyl 3-((1-((3-(*tert*-butyl)phenyl)sulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 3-((1-((3-(*tert*-butyl)phenyl)sulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat (540 mg, 76%) được điều chế từ 3-(*tert*-butyl)-*N*-(2-iođo-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)benzensulfonamit (được mô tả trong WO2007/026104) (500 mg, 1,032 mmol) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (Chế phẩm #1) (348 mg, 1,342 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,43 phút; MS *m/z*: 615 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8,70 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,02 (rộng, 1H), 6,95 (rộng, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

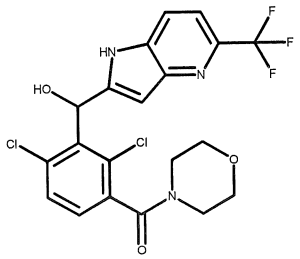
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-(hyđroxy(5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



Bổ sung lithi hyđroxit (97 mg, 4,06 mmol) vào dung dịch của metyl 3-((1-((3-(*tert*-butyl)phenyl)sulfonyl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat (500 mg, 0,812 mmol) trong THF (5 ml) và nước (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung lithi hyđroxit (97 mg, 4,06 mmol) (10 mg, 1 đương lượng) và hồi lưu phản ứng trong 5 giờ và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và axit hóa bằng dung dịch HCl 1M trong nước. Chiết lớp nước thu được bằng DCM và rửa lớp hữu cơ thu

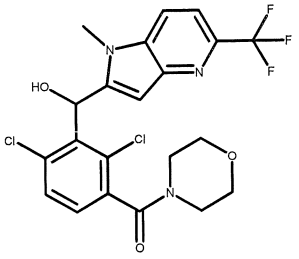
được bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2,4-điclo-3-(hyđroxy(5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (374 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 405 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 11,76 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,82 (rộng, 1H), 6,20 (s, 1H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-(hyđroxy(5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (2,4-điclo-3-(hyđroxy(5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (87 mg, 15%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(hyđroxy(5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (370 mg, 0,913 mmol) và sử dụng dưới dạng thô trong bước tiếp theo và morpholin (239 mg, 2,74 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,07 phút; MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$.

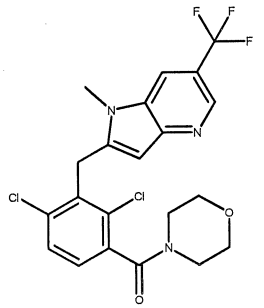
Bước 4: (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



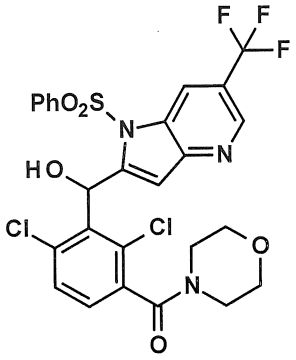
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4 (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (28 mg, 34%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-(hyđroxy(5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (80 mg, 0,169 mmol). LC/MS (Phương pháp g)

R_t = 1,36 phút; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,13 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,32 và 6,29 (s, 1H), 3,88 và 3,86 (s, 3H), 3,66 (m, 3H), 3,55 (m, 3H), 3,21 (m, 2H).

Ví dụ CO: (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

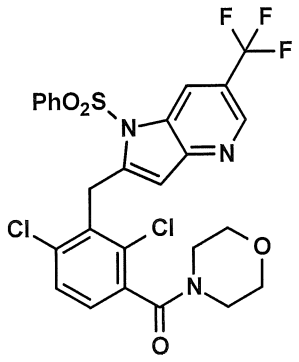


Bước 1: (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (520 mg, 87%) được điều chế từ *N*-(2-bromo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)benzensulfonamit (Chế phẩm #26) (370 mg, 0,971 mmol) và (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (Chế phẩm #3) (396 mg, 1,262 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 614 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,92 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 và 7,45 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,03 và 6,92 (s, 1H), 6,98 và 6,88 (m, 1H), 6,87 và 6,83 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Bước 2: (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

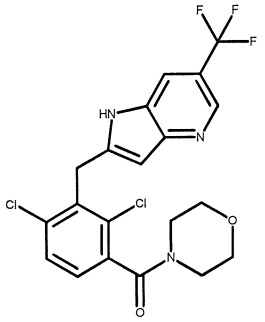


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (314 mg, 96%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (336 mg, 0,547 mmol).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,05 phút; MS *m/z*: 598 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8,89 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,21 (m, 2H).

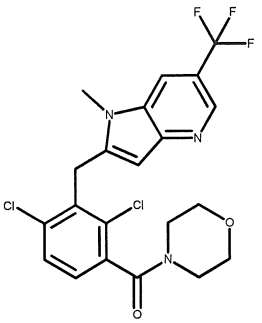
Bước 3: (2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, (2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (237 mg, 100%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (310 mg, 0,518 mmol)

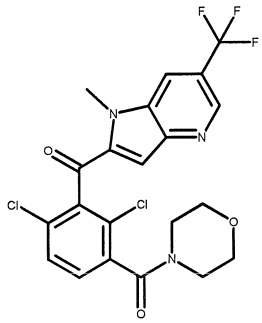
LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,10 phút; MS *m/z*: 456 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 11,83 (rộng, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

Bước 4: (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon:

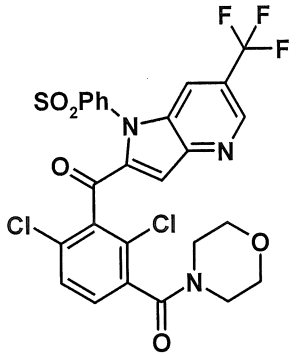


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (16 mg, 31%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (50 mg, 0,109 mmol) LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,46 phút; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,57 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,21 (m, 2H).

Ví dụ CP: (2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bước 1: (2,4-điclo-3-(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon

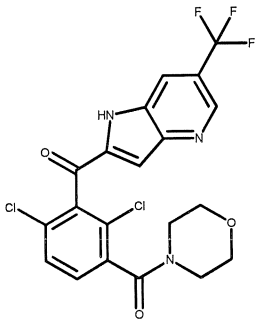


Bổ sung mangan đioxit (821 mg, 9,44 mmol) vào dung dịch của (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ CO, Bước 1) (580 mg, 0,944 mmol) trong đicloetan (10 ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 85°C trong 24 giờ. lọc hỗn hợp và rửa bằng DCM, và ACN. Cô dịch lọc để tạo ra (2,4-điclo-3-(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon (540 mg, 80%) dưới dạng bột màu be.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,92 phút; MS *m/z*: 612 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 9,13 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7,85 (rộng, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,25 (m, 2H).

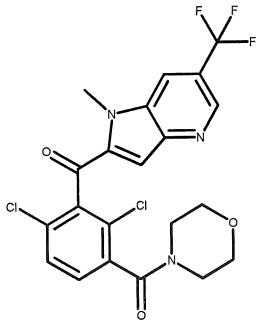
Bước 2: (2,4-điclo-3-(6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, (2,4-điclo-3-(6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon (363

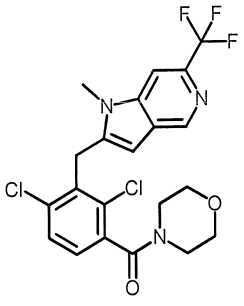
mg, 86%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon (530 mg, 0,865 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,31 phút; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13,00 (rộng, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,50 và 7,20 (rộng, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,19 (m, 1H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon

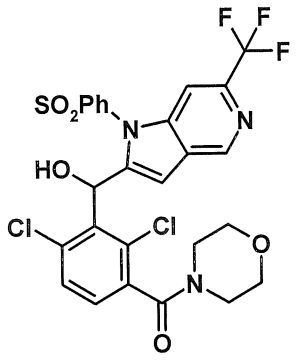


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon (28 mg, 27%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-(6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(morpholino)metanon (100 mg, 0,212 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,56 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,87 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,45 (rộng, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,66 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,26 (m, 2H).

Ví dụ CQ: (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

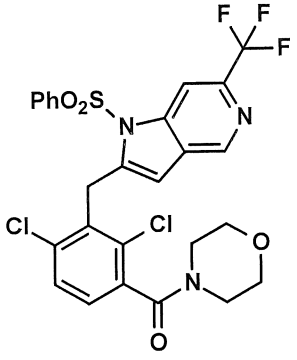


Bước 1: (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (1,94 g, 68%) được điều chế từ *N*-(5-iođo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzensulfonamit (Chế phẩm #27) (2 g, 4,67 mmol) và (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metanon (Chế phẩm #3) (1,902 g, 6,07 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,63 phút; MS *m/z*: 614 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 9,07 và 9,05 (s, 1H), 8,32 và 8,29 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,79 và 6,74 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

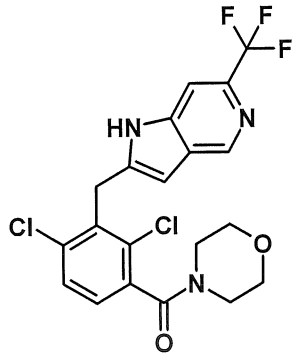
Bước 2: (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (2,1 g, 100%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-

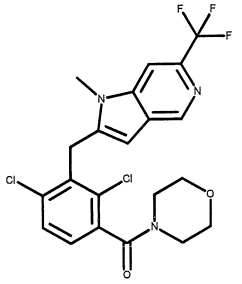
yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (1,93 g, 3,14 mmol). LC/MS (Phương pháp k) R_t = 3,14 phút; MS *m/z*: 598 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8,94 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, (2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (1,05 g, 65%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (2,1 g, 3,51 mmol). LC/MS (Phương pháp k) R_t = 2,35 phút; MS *m/z*: 458 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 12,05(rộng, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

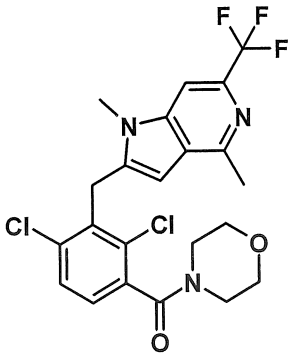
Bước 4: (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



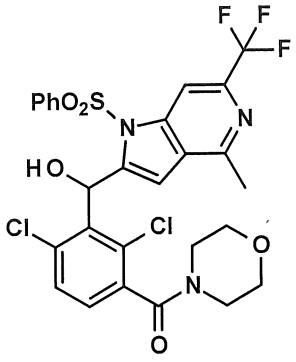
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4 (2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (78 mg, 50%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-

yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (150 mg, 0,327 mmol) LC/MS (Phương pháp g) R_t = 2,36 phút; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,76 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

Ví dụ CR: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



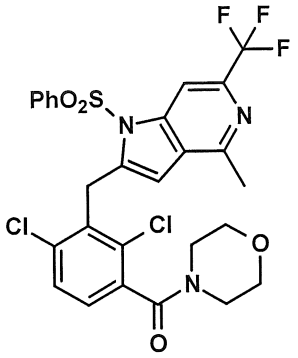
Bước 1: (2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (180 mg, 50%) được điều chế từ *N*-(3-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzensulfonamit (Chế phẩm #39) (233 mg, 0,53 mmol), và (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (199 mg, 0,63 mmol) (Chế phẩm #3). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,21 phút; MS *m/z*: 628 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,14 (m, 1H), 7,94 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,75 (m,

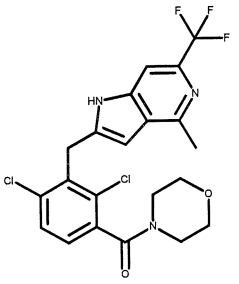
1H), 7,62 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,74 và 6,81 (d, *J*=6 Hz, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,68 và 2,69 (s, 3H).

Bước 2: (2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, (2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (202 mg, 100%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (175 mg, 0,28 mmol) dưới dạng nhựa màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,48 phút; MS *m/z*: 612 $[M+H]^+$

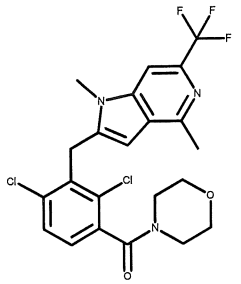
Bước 3: (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (115 mg, 87%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (171 mg, 0,28 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,98 phút; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-

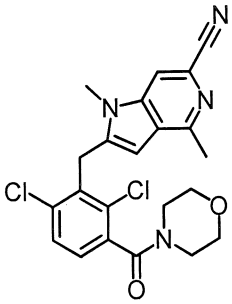
d_6, 300MHz): δ 11,96 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,65 (dm, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

Bước 4: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

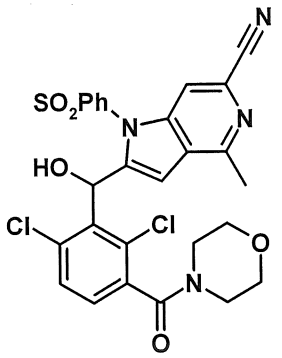


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (25 mg, 21%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (112 mg, 0,24 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,53 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,54 (s, 3H).

Ví dụ CS: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril

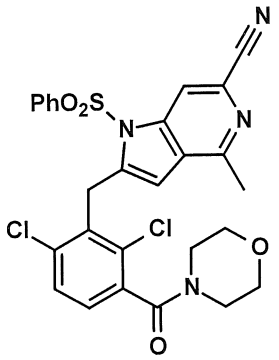


Bước 1: 2-((2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, 2-((2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril (204 mg, 42%) được điều chế từ *N*-(6-xyano-3-iođo-2-metylpyriđin-4-yl)benzensulfonamit (Chế phẩm #40) (300 mg, 0,75 mmol), và (2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)(morpholino)metanon (283 mg, 0,90 mmol) (Chế phẩm #3). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 585 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,44 và 8,42 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,52 và 7,49 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,40 và 7,39 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,06 và 6,89 (s, 1H), 7,03 và 6,93 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 6,83 và 6,77 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,65 và 2,63 (s, 3H).

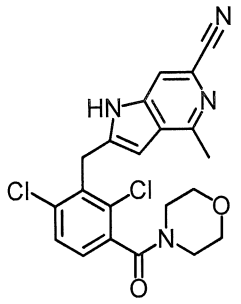
Bước 2: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril (248 mg, 100%) được điều chế từ 2-((2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)(hyđroxy)metyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril (200 mg, 0,34 mmol) dưới dạng nhựa màu vàng. Hợp chất này

được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,77 phút; MS *m/z*: 569 $[M+H]^+$

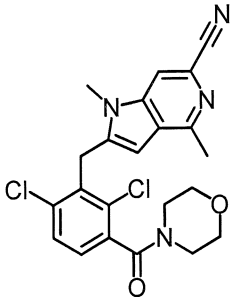
Bước 3: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril (100 mg, 47%) được điều chế từ 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril (248 mg, 0,43 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,07 phút; MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,14 (rộng, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,56 (s, 3H).

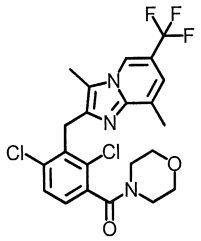
Bước 4: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril



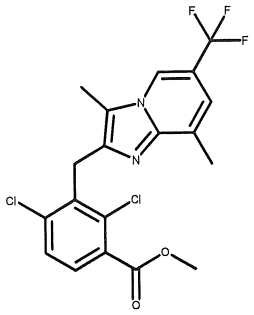
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril (18 mg, 16%) được điều chế từ 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-4-metyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyriđin-6-carbonitril (100 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,31 phút; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ CT: (2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

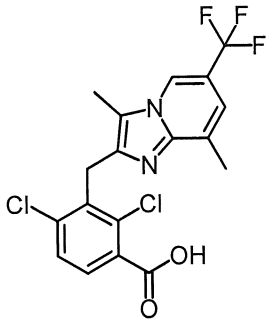


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



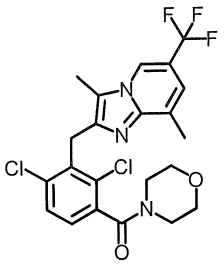
Dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-(3-clo-2-oxobutyl)benzoat (Chế phẩm #13) (176 mg, 0,568 mmol) trong *N*-metyl-2-pyroliđinon (300 µl) được bổ sung 3-metyl-5-(triflometyl)pyriđin-2-amin (được mô tả trong WO2007/089034) (100 mg, 0,568 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120 °C trong 48 giờ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (55 mg, 22%) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,96 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8,59 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,62 (d,*J* = 8Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



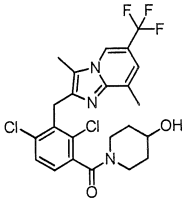
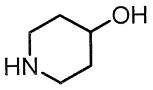
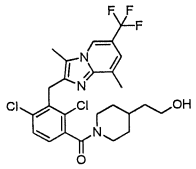
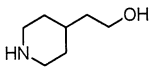
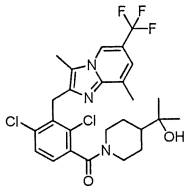
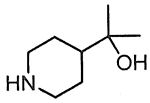
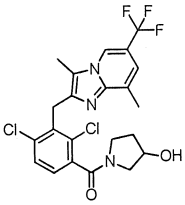
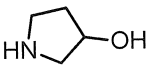
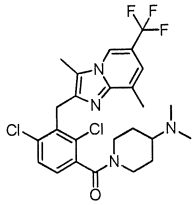
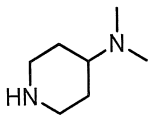
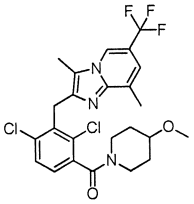
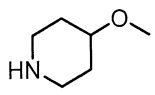
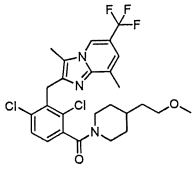
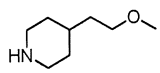
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (18 mg, 35%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (53 mg, 0,123 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,03 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13,57 (rộng, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

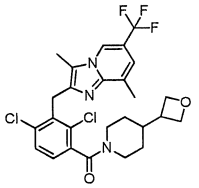
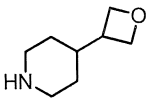
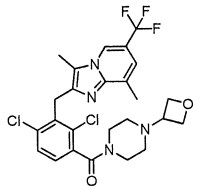
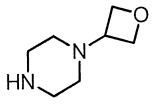
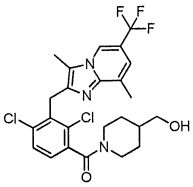
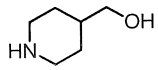
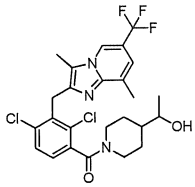
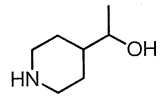
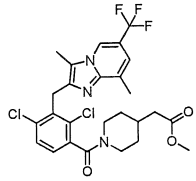
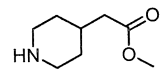
Bước 3: (2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



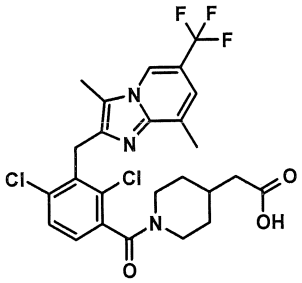
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (14 mg, 19%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (62mg, 0,149mmol) và morpholin (19,4 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,59 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Bảng CT. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ CT, Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
CT-1			1,36 (Phương pháp g)	500
CT-2			1,48 (Phương pháp g)	528
CT-3			1,56 (Phương pháp g)	542
CT-4			1,34 (Phương pháp g)	486
CT-5			1,02 (Phương pháp g)	527
CT-6			1,64 (Phương pháp g)	514
CT-7			1,79 (Phương pháp g)	542

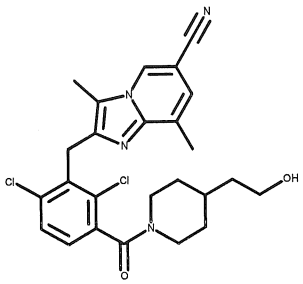
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
CT-8			1,59 (Phương pháp g)	540
CT-9			1,35 (Phương pháp g)	541
CT-10			1,42 (Phương pháp g)	514
CT-11			1,50 (Phương pháp g)	528
CT-12			2,40 (Phương pháp i)	556

Ví dụ CU: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

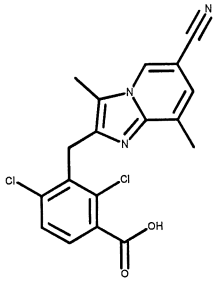


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (73 mg, 48%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (Bảng CT, CT-12) (155 mg, 0,28 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,43 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,08 (rộng, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,32 và 7,24 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,43 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ví dụ CV: 2-[[2,6-điclo-3-[4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl]phenyl]metyl]-3,8-đimetyl-imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-6-carbonitril



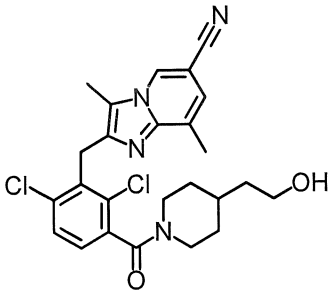
Bước 1: axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CT, Bước 1, sau đó là Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (1,17 g, 34%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(3-clo-2-oxobutyl)benzoat (Chế phẩm #13) (2,67 g, 8,64 mmol) và 6-amino-5-metylnicotinonitril (1,15 g, 8,64 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,74 phút; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz):

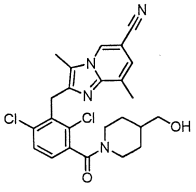
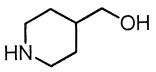
δ 13,55 (rộng, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

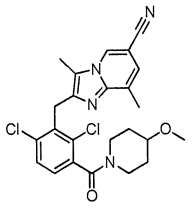
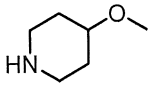
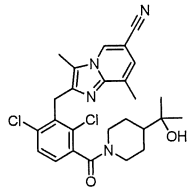
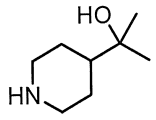
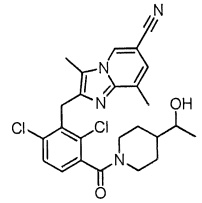
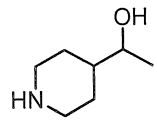
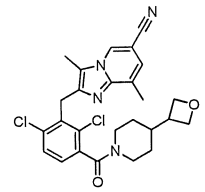
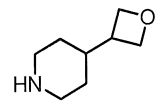
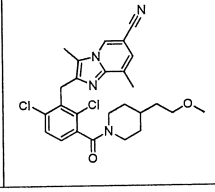
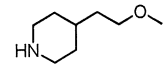
Bước 2: 2-[[2,6-điclo-3-[4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl]phenyl]metyl]-3,8-đimetyl-imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-6-carbonitril



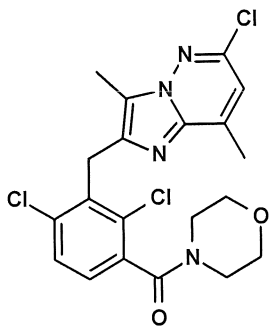
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 2-[[2,6-điclo-3-[4-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-1-carbonyl]phenyl]metyl]-3,8-đimetyl-imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-6-carbonitril (40 mg, 52%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (60 mg, 0,16 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,33 phút; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,94 (s, 1H), 7,54 và 7,53 (d, *J*=8,1, 1H), 7,31 và 7,24 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 0,94-1,20 (m, 2H).

Bảng CV. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyano-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ CV, Bước 1) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

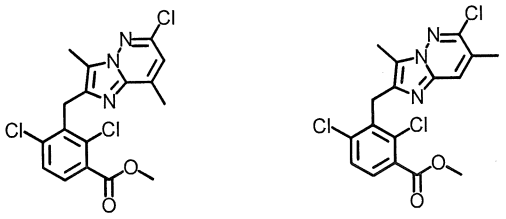
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
CV-1			1,27 (Phương pháp g)	471

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
CV-2			1,46 (Phương pháp g)	471
CV-3			1,41 (Phương pháp g)	499
CV-4			1,35 (Phương pháp g)	485
CV-5			1,43 (Phương pháp g)	497
CV-6			1,62 (Phương pháp g)	499

Ví dụ CW: (2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat và metyl 2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat

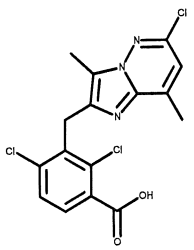


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CT, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat (47 mg, 34%)

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,10 phút; MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7,68 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 6H);

và metyl 2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat (38 mg, 28%) được điều chế từ hỗn hợp của 6-clo-5-metylpyriđazin-3-amin và 6-clo-4-metylpyriđazin-3-amin (Chế phẩm #28) (23,12 mg, 0,161 mmol) và metyl 3-(3-bromo-2-oxobutyl)-2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #14) (57 mg, 0,161 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,98 phút; MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 7,98 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

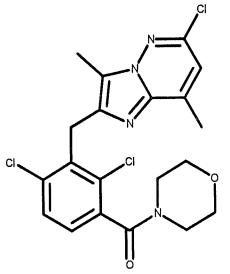
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoic (330 mg, 93%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat (366 mg, 0,918 mmol) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,47 phút; MS *m/z*: 384 $[M+H]^+$.

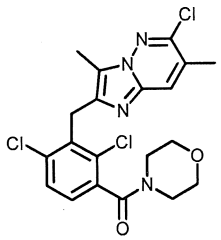
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13,57 (rộng, 1H), 7,65 (d, J = 9Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

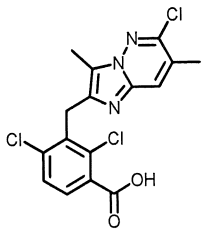


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (356 mg, 92%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoic (327 mg, 0,850 mmol) và morpholin (89 mg, 1,02 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 453 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 7,57 (d, J = 8Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,44 (s, 6H).

Ví dụ CY: (2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

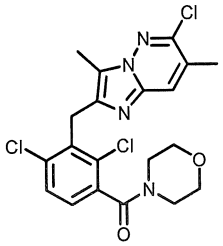


Bước 1: axit 2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoic



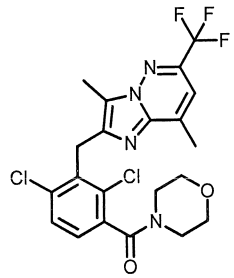
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoic (21 mg, 66%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat (Ví dụ CW, Bước 1) (33 mg, 0,083 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,30 phút; MS *m/z*: 384 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13,55 (rộng, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Bước 2: (2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

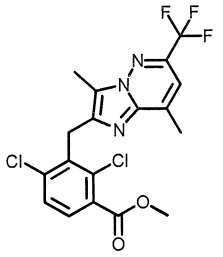


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (15 mg, 70%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoic (18 mg, 0,047 mmol) và morpholin (6,12 mg, 0,07 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,56 phút; MS *m/z*: 453 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ví dụ CZ: (2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

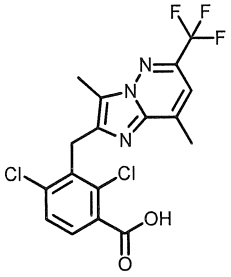


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CT, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat (135 mg, 37%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(3-clo-2-oxobutyl)benzoat (Chế phẩm #13) (262 mg, 0,847 mmol) và 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđazin-3-amin (Chế phẩm #41) (150 mg, 0,847 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,65 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,64 (, *J*=9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,55 (d, *J*=1 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H).

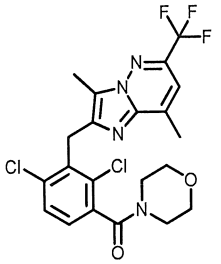
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoic (100 mg, 80%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat (129 mg, 0,29 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,27 phút; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,61 (rộng, 1H), 7,65 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,55 (d, *J*=0,8 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H).

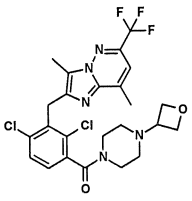
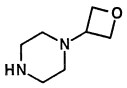
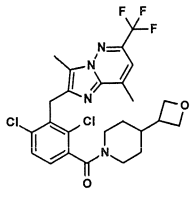
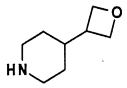
Bước 3: (2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

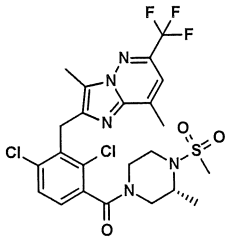
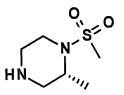


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (22 mg, 38%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoat (48 mg, 0,11 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,75 phút; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$

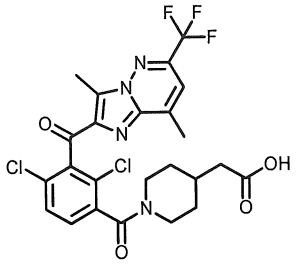
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,58 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,54 (d, *J*=0,9 Hz, 3H) 2,50 (s, 3H).

Bảng CZ. Các Ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như Ví dụ CZ, Bước 3 với amin thích hợp.

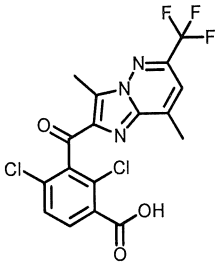
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
CZ-1			1,58 (Phương pháp g)	542
CZ-2			1,83 (Phương pháp g)	541

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
CZ-3			1,78 (Phương pháp g)	578

Ví dụ CZ-1A: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



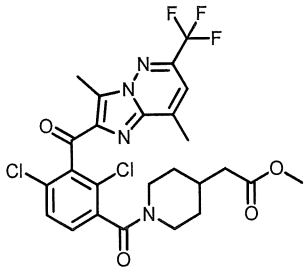
Bước 1: axit 2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AD, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoic (347 mg, 43%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)benzoic

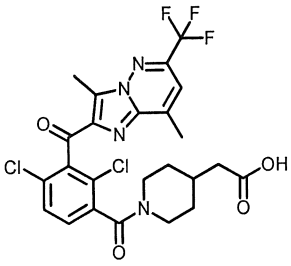
(420 mg, 1 mmol) (Ví dụ CZ, Bước 2). LC/MS (Phương pháp g) : Rt = 1,78 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 13,67 (rộng,1H), 7,92 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)

Bước 2: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



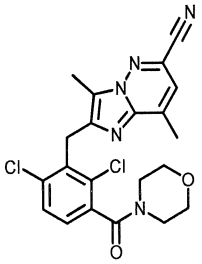
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (45 mg, 57%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoic (60 mg, 0,14 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (40 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,33 phút; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Bước 3: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



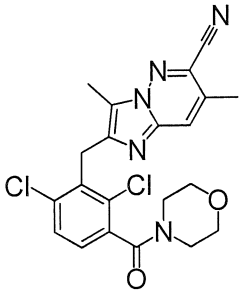
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (31 mg, 70%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,8-đimetyl-6-(triflometyl)imiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (45 mg, 0,08 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : Rt = 1,66 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,11 (rộng, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,59 và 7,52 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,18 (m, 2H).

Ví dụ DA: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-6-carbonitril



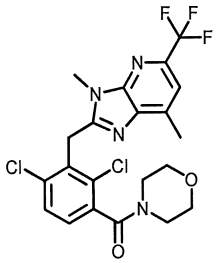
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CI, Bước 4, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-6-carbonitril (41 mg, 79%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((6-clo-3,8-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ CW, Bước 3) (50 mg, 0,11 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,52phút; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,58 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,54 m (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Ví dụ DB: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-6-carbonitril

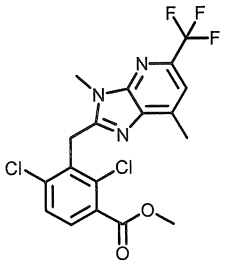


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CI, Bước 4, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-6-carbonitril (30 mg, 13%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((6-clo-3,7-đimetylimiđazo[1,2-*b*]pyriđazin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (Ví dụ CY, Bước 2) (100 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,48 phút; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,10 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (m, 3H).

Ví dụ DC: (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



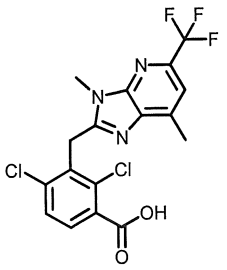
Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung metyl 2,2-điflo-2-(flosulfonyl)axetat (0,333 ml, 2,63 mmol) và đồng(I) iođua (167 mg, 0,878 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-((5-clo-3,7-đimetyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (Ví dụ CI, Bước 1) (350 mg, 0,878 mmol) trong DMF (2,5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 115°C trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, bằng dung dịch LiCl 10% trong nước, bằng nước muối và làm khô nó trên magie sulfat, lọc cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-5% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (165 mg, 17%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,86 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$

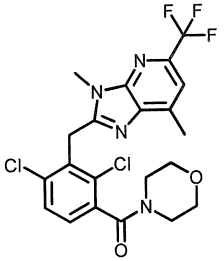
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ F, Bước 4, axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (210 mg, 94%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (230 mg, 0,53 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,84 và 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,87 (m, 3H), 2,39 và 2,37 (s, 3H).

Bước 3: (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

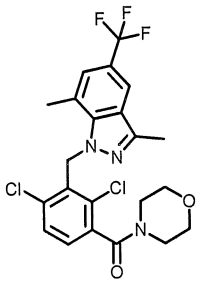


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (33 mg, 13%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (210 mg, 0,50 mmol) và morpholin (125 mg, 0,65 mmol).

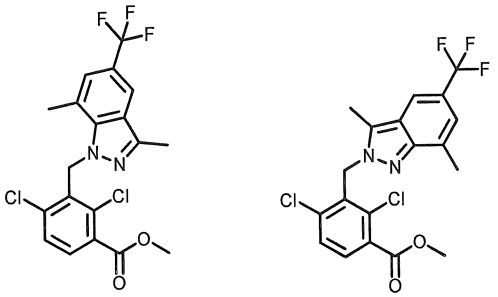
LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,49 phút; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7,93 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,53-3,73 (m, 5H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ DD: (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

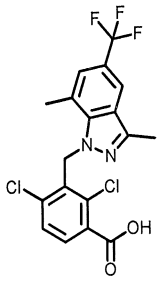


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoat và metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung kali cacbonat (117 mg, 0,850 mmol) vào dung dịch của 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol (Chế phẩm #42) (140 mg, 0,654 mmol) trong DMF (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #1, Bước B) (214 mg, 0,719 mmol) và gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (100 ml), và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 10-20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoat (82 mg, 17%) LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,39 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) và metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoat (215 mg, 49%). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 3,28 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

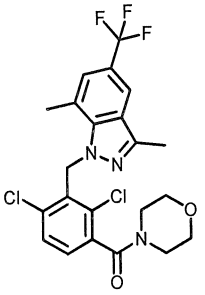
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoic (75 mg, 90%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoat (80 mg, 0,18 mmol).

LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,93 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

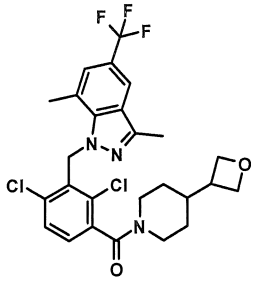
Bước 3: (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (25 mg, 30%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoic (70 mg, 0,17 mmol) và morpholin (29 mg, 0,33 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$

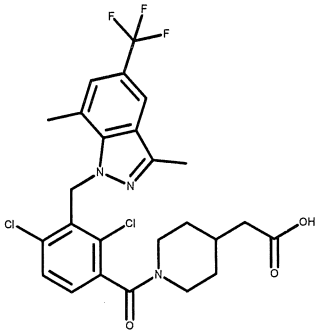
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,00 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5,97 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)

Ví dụ DD-1: (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-yl)metanon

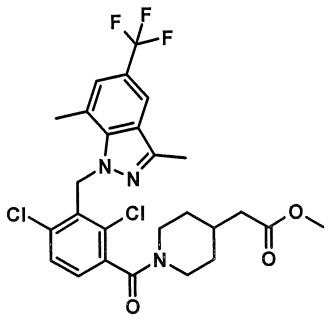


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-yl)metanon (128 mg, 72%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoic (133 mg, 0,32 mmol) (Ví dụ DD, Bước 1) và 4-(oxetan-3-yl)piperiđin (58 mg, 0,41 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : Rt = 1,91 phút; MS *m/z*: 540 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,61 và 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 và 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,99 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,39 và 2,38 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 0,96 (m, 2H).

Ví dụ DE: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

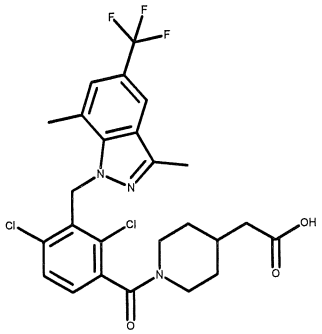


Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (90 mg, 73%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoic (Ví dụ DD, Bước 2) (92 mg, 0,22 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (51 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,59 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,60 và 7,59 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 và 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,90 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

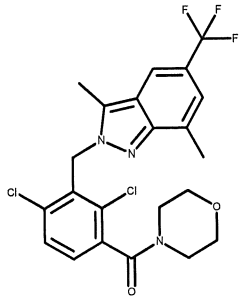
Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



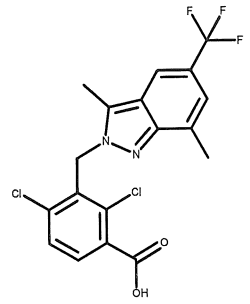
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (64 mg, 71%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (90 mg, 0,16 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,77 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,09

(rộng, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 và 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,96 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

Ví dụ DF: (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



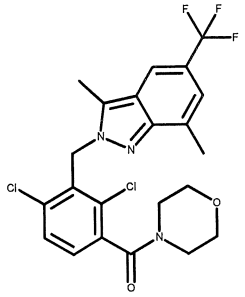
Bước 1: axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoic (160 mg, 76%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoat (Ví dụ DD, Bước 1) (200 mg, 0,46 mmol). LC/MS (Phương pháp h) R_t = 2,81 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,68 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

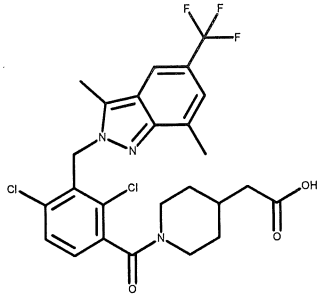
Bước 2: (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



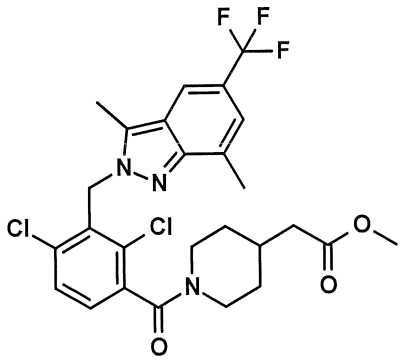
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (153 mg, 82%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoic (156 mg, 0,37 mmol) và morpholin (65 mg, 0,75 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,78 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,81 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ví dụ DG: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



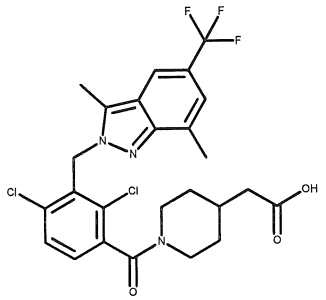
Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (192 mg, 56%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ DF, Bước 1) (237 mg, 0,56 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (132 mg, 0,68 mmol). LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,52 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$

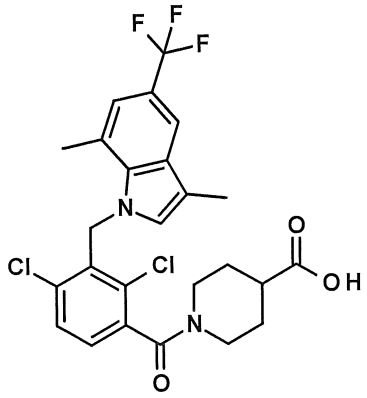
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,63 và 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,46 và 7,38 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 2,79 (m,1H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

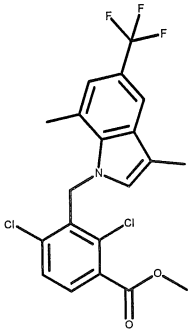


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (170 mg, 89%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (190 mg, 0,34 mmol). LC/MS (Phương pháp g): R_t = 1,71 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 và 7,38 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,73-5,91 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

Ví dụ DH: axit 1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

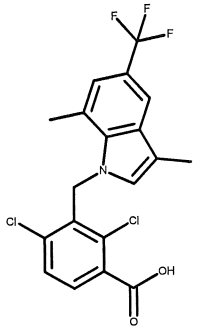


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat



Bổ sung natri hyđrua (18,57 mg, 0,464 mmol) vào dung dịch của 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (Chế phẩm #43) (90 mg, 0,422 mmol) trong DMF (1,1 ml) và đã lạnh xuống 0°C. Sau khi khuấy 30 phút, bổ sung metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #1, Bước B) (126 mg, 0,422 mmol) và tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và EtOAc. Các lớp được tách ra và chiết pha nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-5% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (100 mg, 53%) dưới dạng bột màu trắng. LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,86 phút; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,88 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

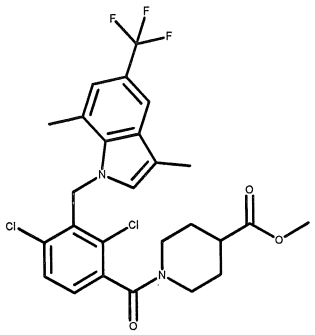
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ F, Bước 4, axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (90 mg, 93%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (100 mg, 0,23 mmol).

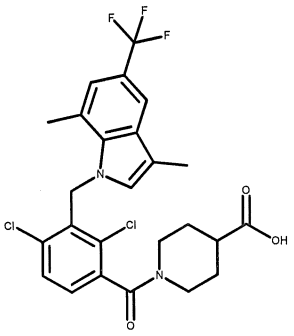
LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,57 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Bước 3: metyl 1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat



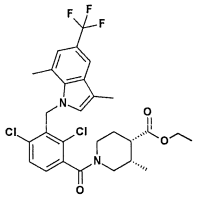
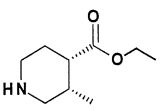
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (84 mg, 72%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (90 mg, 0,12 mmol) và metyl piperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (43 mg, 0,24 mmol). LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,69 phút; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,55 và 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 5,90 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,62 và 3,60 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,94-3,15 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,50 (m, 2H)

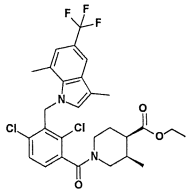
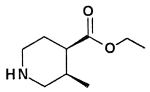
Bước 4: axit 1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic



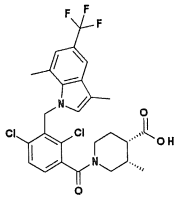
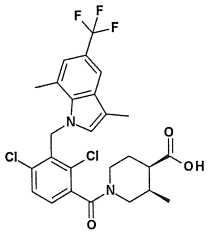
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ F, Bước 4, axit 1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic (67 mg, 82%) được điều chế từ metyl 1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (84 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Phương pháp g): R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,30 (rộng, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 và 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,57 và 6,55 (d, 1H), 5,90 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,49 (m, 2H).

Bảng DH. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (Ví dụ DH, Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình như trong Ví dụ DH, Bước 3, với amin thích hợp.

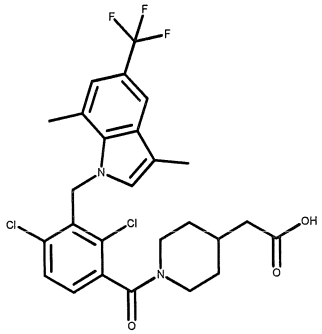
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DH-1		 (Chế phẩm 83)	2,41 (Phương pháp j)	569

DH-2		 (Chế phẩm 84)	2,86 (Phương pháp i)	569

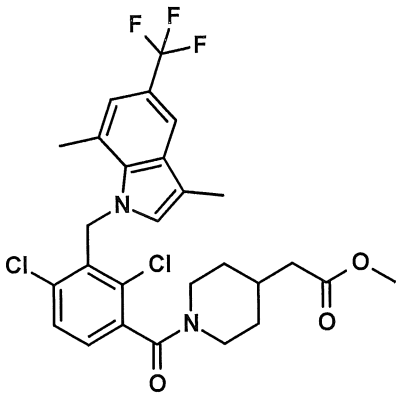
Bảng DH1. Các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như ví dụ DH, Bước 4 với este thích hợp được mô tả trong Bảng DH.

Ví dụ #	Sản phẩm	Este	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DH1-1		DH-1	1,95 (Phương pháp g)	541
DH1-2		DH-2	1,94 (Phương pháp g)	541

Ví dụ DI: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



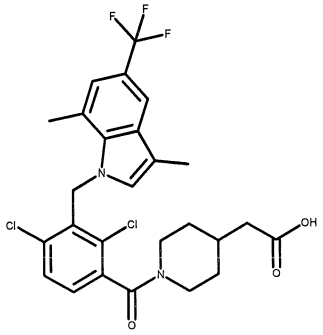
Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (120 mg, 84%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (Ví dụ DH, Bước 2) (105 mg, 0,25 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (54 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,73 phút; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,52 và 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,88 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

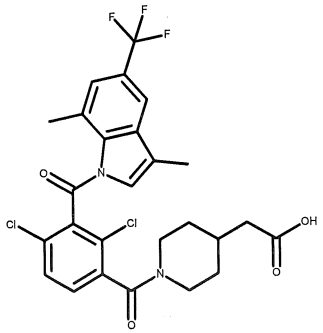
Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



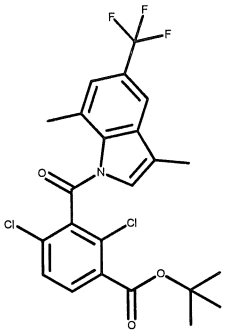
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ F, Bước 4, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (70 mg, 58%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-

1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (120 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Phương pháp g): R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,52 và 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,55 và 6,53 (s, 1H), 5,85 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,19 (m, 5H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

Ví dụ DJ: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



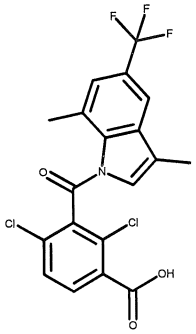
Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat



Bổ sung natri hyđrua (57,4 mg, 1,435 mmol) vào dung dịch của 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (Chế phẩm #43) (170 mg, 0,797 mmol) trong DMF (5 ml) và đã làm lạnh ở nhiệt độ °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Sau đó bổ sung *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(clocarbonyl)benzoat (Chế phẩm #44) (443 mg, 1,435 mmol) đã được pha loãng trong DMF (4 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong xyclohexan) để tạo ra *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-

5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (300 mg, 76%) dưới dạng nhựa màu vàng. LC/MS (Phương pháp j): R_t = 2,87 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,57 (s, 9H)

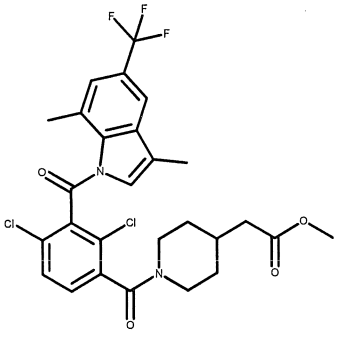
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic



Bổ sung TFA (2,5 ml, 32,4 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (300mg, 0,617 mmol) trong DCM (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng với toluen dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (260 mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu be.

LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,50 phút; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,87 (rộng, 1H), 8,05 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

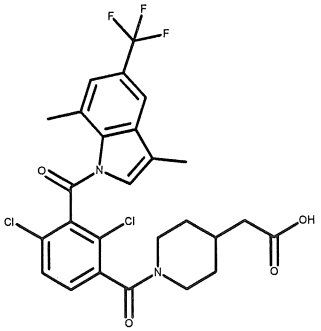
Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (150 mg, 81%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-

carbonyl)benzoic (105 mg, 0,25 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (64 mg, 0,33 mmol). LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,71 phút; MS *m/z*: 569 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,76-81 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,43, 7,37 và 7,17 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,23 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,06-1,27 (m, 2H).

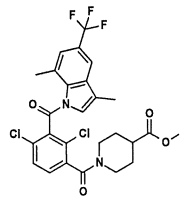
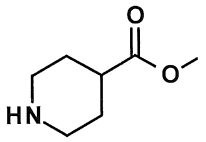
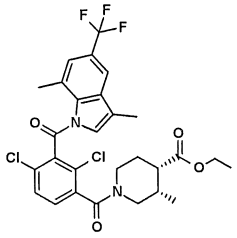
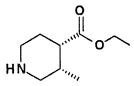
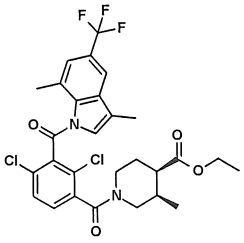
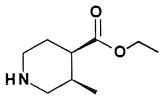
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



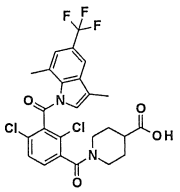
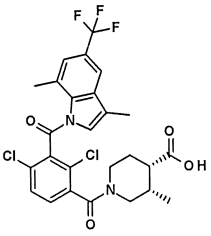
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ F, Bước 4, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (96 mg, 65%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (150 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Phương pháp g): R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,57-7,72 (m, 2H), 7,42, 7,37 và 7,16 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,57 và 3,26 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,23 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

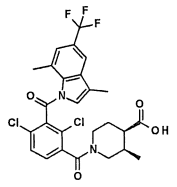
Bảng DJ. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ (Ví dụ DJ, Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình như trong Ví dụ DJ, Bước 3, với amin thích hợp.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$

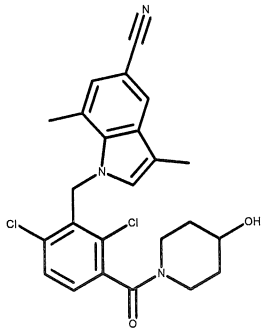
DJ-1			2,67 (Phương pháp i)	555
DJ-2		 (Chế phẩm 83)	2,84 (Phương pháp i)	583
DJ-3		 (Chế phẩm 84)	2,84 (Phương pháp i)	583

Bảng DJ1. Các Ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như Ví dụ DJ, Bước 4, với este thích hợp được mô tả trong Bảng DJ.

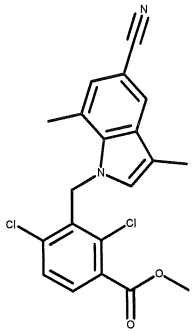
Ví dụ #	Sản phẩm	Este	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DJ1-1		DJ-1	1,87 (Phương pháp g)	541
DJ1-2		DJ-2	1,94 (Phương pháp g)	555

DJ1-3		DJ-3	1,94 (Phương pháp g)	555

Ví dụ DK: 1-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril



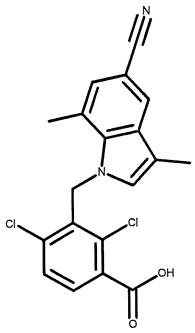
Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (262 mg, 56%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril (Chế phẩm #45) (242 mg, 0,87 mmol) và metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #1, Bước B) (466 mg, 1,56 mmol). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

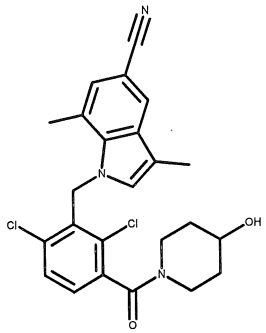
LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,58 phút; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 90%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (113 mg, 0,29 mmol). LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,22 phút; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,56 (d, *J*=1 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,15 (d, *J*=1 Hz, 3H).

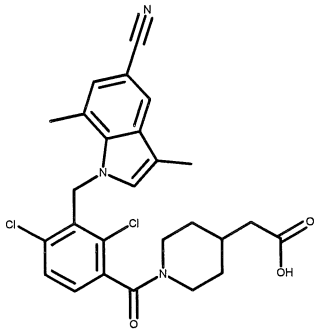
Bước 3: 1-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril



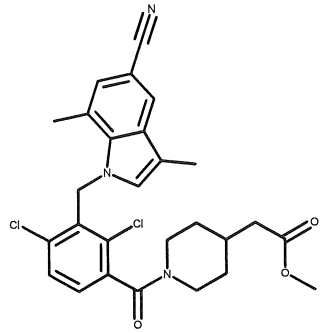
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, 1-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzyl)-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril (48 mg, 65%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (60 mg, 0,16 mmol) và 4-hyđroxypiperiđin (19,5 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Phương pháp g): R_t = 1,54 phút; MS *m/z*: 456 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,69 và 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,49 và 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=1 Hz, 1H), 6,57 và 7,56 (d, *J*=1 Hz, 1H), 5,88 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 137 (m, 2H).

Ví dụ DL: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

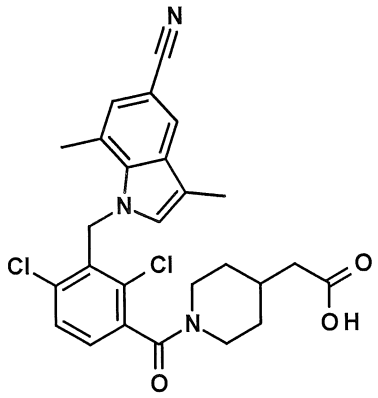


Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



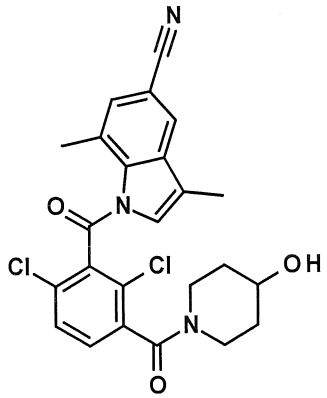
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (111 mg, 99%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (Ví dụ DK, Bước 2) (80 mg, 0,21 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (49,8 mg, 0,27 mmol). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,43 phút; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$

Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

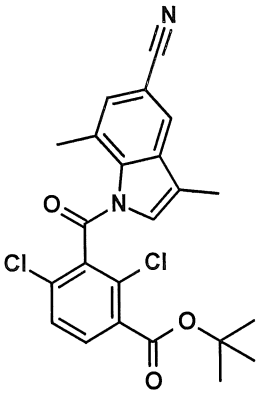


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (51 mg, 45%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (110 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Phương pháp g): R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 498 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (rộng, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,69 và 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,52 và 7,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,58 và 6,55 (s, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,16 (m, 5H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ví dụ DM: 1-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril

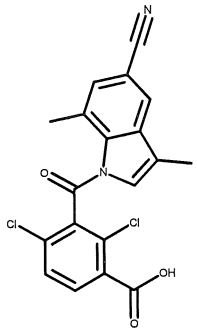


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat



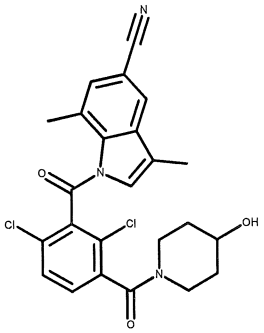
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (290 mg, 75%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril (Chế phẩm #45) (242 mg, 0,87 mmol) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(clocarbonyl)benzoat (Chế phẩm #44) (483 mg, 1,56 mmol). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,87 phút; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic



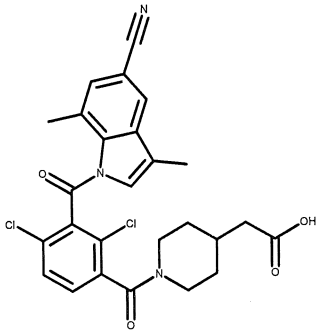
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (232 mg, 82%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (290 mg, 0,65 mmol). LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,17 phút; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,91 (rộng, 1H), 8,05 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,27 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,19 (d, *J*=1,3 Hz, 3H).

Bước 3: 1-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril

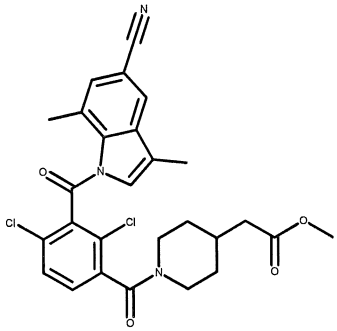


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, 1-(2,6-điclo-3-(4-hyđroxypiperiđin-1-carbonyl)benzoyl)-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril (65 mg, 45%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (113 mg, 0,3 mmol) và 4-hyđroxypiperiđin (36,4 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Phương pháp g): R_t = 1,54 phút; MS *m/z*: 470 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 , 7,41 và 7,19 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,35 (m, 2H).

Ví dụ DN: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

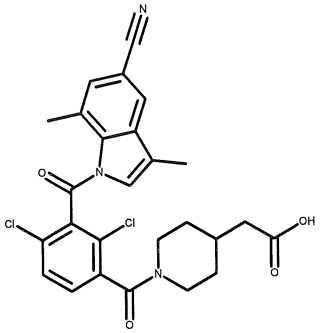


Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (140 mg, 72%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (Ví dụ DM, Bước 2) (115 mg, 0,29 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (69 mg, 0,35 mmol). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 526 $[M+H]^+$

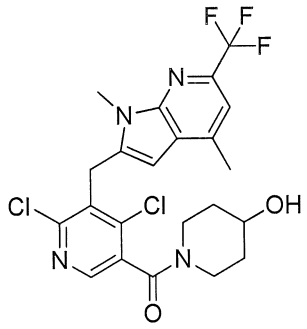
Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



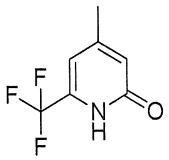
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (123 mg, 85%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyano-3,7-đimetyl-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (138 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Phương pháp i): R_t = 2,18 phút; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 và 7,39 và 7,19 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,63 (m,1H), 1,17 (m, 2H).

Ví dụ DO: (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon

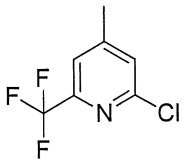


Bước 1: 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2(1*H*)-on



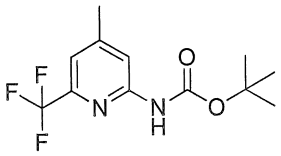
Dung dịch của CHCl3 (1,25 l) được làm nguội xuống nhiệt độ khoảng 0 °C và bổ sung 2,2,2-trifloaxetic anhyđrua (0,141 l, 1012 mmol) sau đó là bổ sung 3-metylbut-2-enoyl clorua (0,094 l, 843 mmol). Bổ sung từng giọt trietylamin (0,259 l, 1856 mmol) sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì dưới khoảng 10 °C (tỏa nhiệt). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 0 °C trong khoảng 1 giờ và sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng từ từ và khuấy qua đêm. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (1 l), NaHCO3 bão hòa (1 l), nước/nước muối (1:1, 500 ml), làm khô trên MgSO4, lọc và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong axit axetic (1,250 l) và bổ sung axit axetic/muối amoniac (130 g, 1687 mmol). Đậy nắp bình thót cổ phản ứng bằng quả cầu và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 115 °C qua đêm. Sau khoảng 20 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội xuống khoảng 40 °C và cô trong chân không. Rót si rô này lên nước (~2 l) có khuấy. Sau khoảng 1 giờ chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2(1*H*)-on (101 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LC/MS (Phương pháp a) R_t = 1,59 phút; MS *m/z*: 178 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Bước 2: 2-clo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin



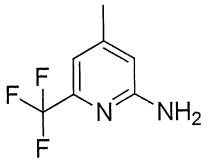
Nạp vào bình thót cổ hình quả lê 50 ml khớp với đầu chưng cất đường ngắn bằng 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2(1*H*)-on (20 g, 113 mmol). Bổ sung vào bình thót cổ nàyphenylphosphonic điclorua (19,2 ml, 135 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ khoảng 160 °C. Sau khoảng 3 giờ làm giảm từ từ áp suất trên hỗn hợp phản ứng xuống 100 mBar và bắt đầu chưng cất với nhiệt độ đầu là khoảng 120-130 °C. Một cách định kỳ khi sự chưng cất đã chậm đáng kể áp suất trong hỗn hợp phản ứng được làm giảm xuống 80 mBar và nhiệt độ bể được nâng lên đến nhiệt độ khoảng 170 °C. Sau khoảng 3 giờ sự chưng cất dừng lại tạo ra 2-clo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin (12 g, 54 %). LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,4 phút; MS *m/z*: 196 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): 7,79 (s, 1 H), 7,71 (s, 1H), 2,43 (s, 3 H).

Bước 3: *tert*-butyl (4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)carbamat



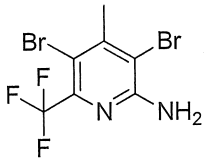
Bình thót cổ đã được nạp với 2-clo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin (35,1 g, 180 mmol), *tert*-butyl carbamat (42,1 g, 359 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,11 g, 4,49 mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (X-Phos) (4,28 g, 8,98 mmol) và xesi cacbonat (205 g, 629 mmol) được làm bay hơi và được làm đầy bằng N_2 (lặp lại 3 lần) trước khi bổ sung 1,4-đioxan đã khử khí (350 ml). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô để tạo ra dầu màu đỏ sẫm. Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, giả sử hiệu suất 100%. LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,71 phút; MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,13 (s, 1H), 7,90 (dt, *J* = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

Bước 4: 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



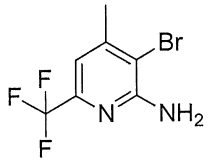
Khuấy hỗn hợp của *tert*-butyl (4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)carbamat (49,6 g, 180 mmol) và hyđro clorua (4M trong đioxan) (597 ml, 2388 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 2 giờ.Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và lọc phần cặn. Chất không tan được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được pha loãng với EtOAc và chiết bằng HCl 6 N (3x). Rửa lớp nước bằng DCM (4 x 100 ml) và sau đó điều chỉnh về độ pH 8 bằng cách bổ sung Na_2CO_3 từ từ. Thu gom chất rắn màu vàng nhạt bằng cách lọc và rửa bằng nước. Sau đó hòa tan chất rắn trong DCM, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến gần như là khô. Nghiền nhỏ chất rắn với ete dầu mỏ và thu gom bằng cách lọc, rửa bằng ete dầu mỏ và làm khô trong không khí để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (27,7 g, 88 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp a) R_t = 1,92 phút; MS *m/z*: 177 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,72 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H).

Bước 5: 3,5-đibromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



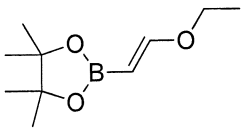
Gia nhiệt hỗn hợp của 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (31,4 g, 179 mmol) và NBS (66,7 g, 375 mmol) trong ACN (250 ml) ở nhiệt độ khoảng 70 °C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung nước (~500 ml) vào bình thót cổ phản ứng. Thu gom chất rắn còn lại bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong không khí trong khoảng 5 phút. Hòa tan chất rắn trong DCM, rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến gần như là khô. Nghiền nhỏ chất rắn với heptan và thu gom bằng cách lọc, rửa bằng heptan và làm khô để tạo ra 3,5-đibromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (56,9 g, 96 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,55 phút; MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,90 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Bước 6: 3-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



Bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5 M trong hexan) (68,3 ml, 171 mmol) vào dung dịch màu da cam nhạt của 3,5-đibromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (56,98 g, 171 mmol) trong THF (570 ml) ở nhiệt độ khoảng -78 °C (trở thành dung dịch màu nâu). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng -78 °C trong khoảng 45 phút. LCMS cho thấy chỉ biến đổi một phần và phần thứ hai của BuLi (2,5 M trong hexan) (20,48 ml, 51,2 mmol) được bổ sung từng giọt. Phần thứ ba của butyllithi (2,5 M trong hexan) (13,65 ml, 34,1 mmol) được bổ sung từng giọt để hoàn thành sự biến đổi thành sản phẩm. Chuyển bình thót cổ phản ứng sang bể nước đá và bổ sung nhanh 20 ml nước. Sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa NH_4Cl bão hòa và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến gần như là khô. Nghiền nhỏ chất rắn với heptan và thu gom bằng cách lọc, rửa bằng hepane để tạo ra đợt sản phẩm thứ nhất dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (38,9 g, 85%). Cô dịch lọc đến khô và bổ sung heptan. Thu gom chất rắn bằng cách lọc chân không và rửa bằng heptan và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ hai dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,9 g, 3%). LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,29 phút; MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,96 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H).

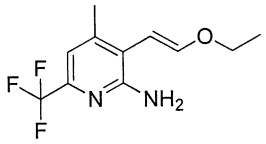
Bước 7: (*E*)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



Dưới khí quyển nitơ trong bình thót cổ đáy tròn etoxyethyn, dung dịch 50% trong hexan (100 g, 710 mmol) và DCM (996 ml) được khuấy ở khoảng 0 - 5 °C. Bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (113 ml, 781 mmol) trong một phần sau đó là bổ sung bis(xyclopentađienyl)zirconi hyđriđoclorua (9,16 g, 35,5 mmol) vào dung dịch được khuấy ở nhiệt độ khoảng 0 - 5 °C. Để cho huyền phù (màu da cam) này từ từ ấm lên nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút. Sự hòa tan xảy ra trong khoảng 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nhiệt độ trong phòng qua đêm (màu đỏ rất đậm). Bổ sung ete (2 l) vào dung dịch phản ứng và rửa dung dịch bằng NH_4Cl bão hòa trong

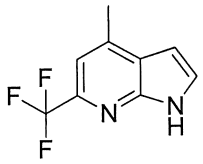
nước. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, bổ sung lượng tối thiểu DCM (100 ml) và lọc dung dịch qua miếng alumin, phía trên là xelit. Rửa alumin bằng DCM và loại bỏ dung môi dịch lọc trong chân không để thu được (*E*)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (114,9 g, 82 %) dưới dạng dầu màu đỏ rất đậm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,05 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 3,83 (q, 2 H), 1,30 (t, 3 H), 1,28 (s, 12 H).

Bước 8: (*E*)-3-(2-etoxyvinyl)-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



Bình thót cổ đã được nạp với 3-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (38,3 g, 143 mmol), (*E*)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (56,5 g, 285 mmol), điaxetoxypaladi (0,960 g, 4,28 mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (XPhos) (4,28 g, 8,98 mmol) và xesi cacbonat (116 g, 356 mmol) được khử khí bằng N_2 trong 15 phút trước khi bổ sung 320 ml 1,4-đioxan đã khử khí/H_2O (4:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và nước và lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Bổ sung heptan vào phần cặn và thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc và rửa bằng heptan để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ (1,45 g). Lại cô dịch lọc đến khô để tạo ra dầu màu đen đặc mà được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Quan sát thấy sự tạo thành chất rắn đáng kể và pha loãng chất rắn bằng heptan, nghiền bằng siêu âm và lọc, rửa bằng heptan để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt (15,2 g, 42%). Cô dịch lọc đến khô để tạo ra dầu màu đen mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-25%/heptan trong 30 phút). Cô sản phẩm có chứa các phân đoạn đến gần như là khô. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng lượng nhỏ heptan và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ hai dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (12,7 g, 35%). LC/MS (Phương pháp l) R_t = 1,48 phút; MS *m/z*: 247 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,45 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

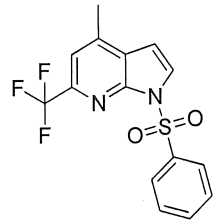
Bước 9: 4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin



Gia nhiệt hỗn hợp của (*E*)-3-(2-etoxyvinyl)-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (27,9 g, 113 mmol) và axit axetic (130 ml) ở nhiệt độ khoảng 100 °C qua đêm. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng ACN và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ nhất.

Cô dịch lọc đến xấp xỉ 50 ml và thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng ACN và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ hai. Cả hai có vẻ có độ tinh khiết tương tự và do đó được kết hợp. Dịch lọc vẫn có một số sản phẩm trong nó và được để sang bên. Tạo huyền phù chất rắn trong xấp xỉ 250 ml EtOAc và gia nhiệt đến hồi lưu để hòa tan. Loại bỏ hầu hết dung môi dưới áp suất giảm và bổ sung heptan. Thu gom chất rắn bằng cách lọc chân không, làm khô để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (19,8 g, 87%). LC/MS (Phương pháp l-3) R_t = 1,30 phút; MS *m/z*: 201 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,13 - 11,98 (br, 1H), 7,67 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 3,5, 1,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Bước 10: 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-b]pyriđin

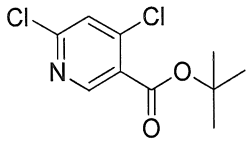


Bổ sung dung dịch của 4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-b]pyriđin (19,8 g, 99 mmol) vào huyền phù của natri hyđrua (60 % trong dầu khoáng) (4,35 g, 109 mmol) trong DMF (40 ml) ở nhiệt độ khoảng 0 °C dưới N_2. Sau khi bổ sung, loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút. Nó lại được làm nguội xuống nhiệt độ khoảng 0 °C, bổ sung từng giọt benzensulfonyl clorua (13,27 ml, 104 mmol). Sau khi bổ sung, để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ.

Làm dừng phản ứng bằng bổ sung 100 ml dung dịch NH_4Cl bão hòa sau đó là bổ sung 350 ml nước. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 70 °C trong khoảng 2 ngày để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ. Hòa tan chất rắn trong EtOAc, lọc qua 70 g silicagel và rửa miếng này bằng EtOAc. Làm khô dịch lọc trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Nghiền nhỏ chất rắn với EtOAc/heptan để tạo ra đợt thứ nhất của 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin (28,5 g, 85 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

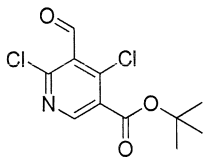
Cô dịch lọc đến khô và nghiền nhỏ chất rắn với ete/hepatan. Thu gom chất rắn còn lại bằng cách lọc, rửa bằng heptan và làm khô để tạo ra đợt thứ hai của 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin (3,65 g, 11 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC/MS (Phương pháp l-3) R_t = 1,84 phút; MS *m/z*: 341 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,15 - 8,07 (m, 3H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,03 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Bước 11: *tert*-butyl 4,6-điclonicotinat



Khuấy hỗn hợp của axit 4,6-điclonicotinic (8,2 g, 42,7 mmol) và BOC_2O (19,83 ml, 85 mmol) trong THF (100 ml) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung DMAP (1,044 g, 8,54 mmol) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp thu được ở khoảng 70 °C trong khoảng 1 giờ. Để lắng mẫu lên silicagel và tải lên cột silicagel và rửa giải bằng EtOAc 5%/heptan. Các phân đoạn sau đây được thu gom để thu được *tert*-butyl 4,6-điclonicotinat (10 g, 94 %) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 1,61 (s, 9 H).

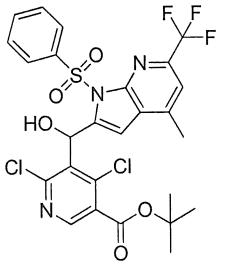
Bước 12: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat



Hòa tan *tert*-butyl 4,6-điclonicotinat (10 g, 40,3 mmol) trong THF (100 ml), khuấy và để lạnh xuống khoảng -78 °C. Bổ sung LDA (22,2 ml, 44,3 mmol) vào dung dịch này ở

tốc độ để duy trì nhiệt độ dưới khoảng -70°C. Khuấy dung dịch thu được ở khoảng -78°C trong khoảng 10 phút sau đó bổ sung metyl format (4,94 ml, 81 mmol) vào dung dịch và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng -78°C trong khoảng 30 phút. Rót hỗn hợp vào NH_4Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc (3x) và làm khô lớp hữu cơ kết hợp với Na_2SO_4, lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Để lắng mẫu lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc 2%/heptan. Các phân đoạn sau đây được thu gom để thu được *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat (5,0 g, hiệu suất 45 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 1,65 (s, 9 H).

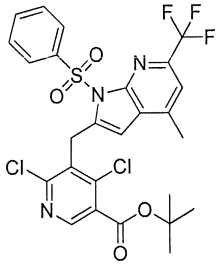
Bước 13: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ CL, Bước 1,

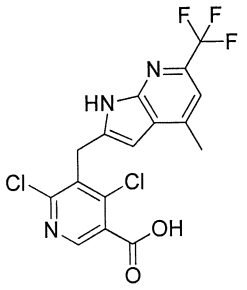
tert-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat được điều chế từ 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-b]pyriđin (6,0 g, 17,6 mmol) và *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat (5,35 g, 19,4 mmol). LC/MS (Phương pháp l-3) R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 616 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,67 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 7,69 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,54 (s, 9 H).

Bước 14: tert-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



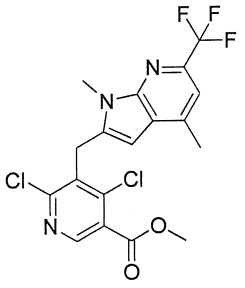
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat được điều chế từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (1,51 g, 2,44 mmol). LC/MS (Phương pháp l-3) R_t = 2,33 phút; MS *m/z*: 600 $[M+H]^+$.

Bước 15: axit 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic



Bổ sung natri hyđroxit (2M) (1394 µl, 2,79 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (334,9 mg, 0,558 mmol) trong 1,4-đioxan (7339 µl). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 50 °C qua đêm. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và axit hóa bằng HCl (1M). Chiết hỗn hợp hai lần với EtOAc và làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi để tạo ra axit 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic (0,23 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. LC/MS (Phương pháp l-3) R_t = 1,02 phút; MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,16 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,29 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 3H).

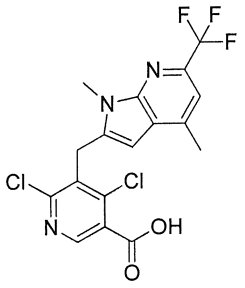
Bước 16: metyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat

được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic (0,23 g, 0,567 mmol) LC/MS (Phương pháp l-3) R_t = 2,01 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$.

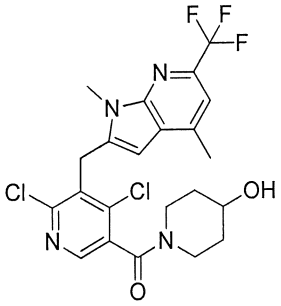
Bước 17: axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic được điều chế từ metyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat

(0,25 g, 0,578 mmol) LC/MS (Phương pháp l-3) R_t = 1,14 phút; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$.

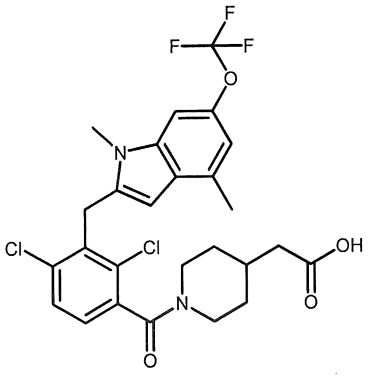
Bước 18: (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon



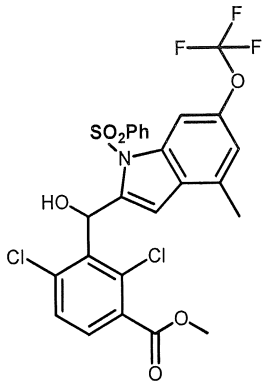
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic (0,116 g, 0,278 mmol) và piperiđin-4-ol (0,042 g, 0,42 mmol). LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,28 phút; MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,65-3,45 (m, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 2,00 (m, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H).

Ví dụ DP: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



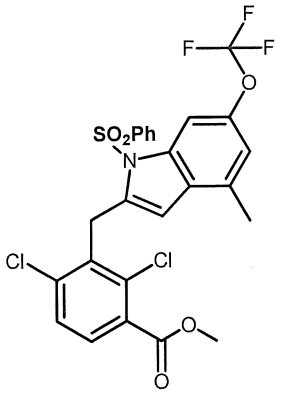
Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (814 mg, 79%) được điều chế từ N-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl)benzensulfonamit (Chế phẩm #47) (800 mg, 1,75 mmol) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (Chế phẩm # 1) (544 mg, 2,1 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,69 phút; MS *m/z*: 646 $[M-H]^-$+ CH_3COOH

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (dd, *J*=5,9, 1,2 Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,67 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

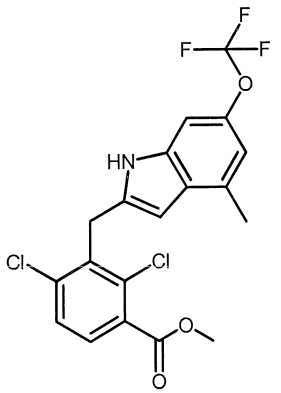
Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (540 mg, 68%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (811 mg, 1,38 mmol). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,65 phút; MS *m/z*: 572 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,96 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,76 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat

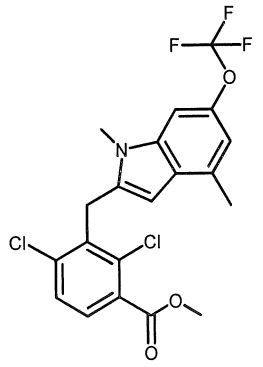


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (408 mg, 100%) được điều chế từ

metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (540 mg, 0,94 mmol). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,25 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,26 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)

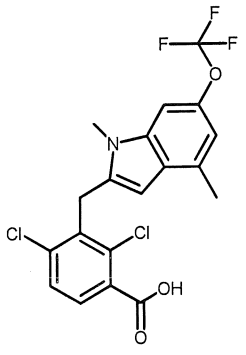
Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, thu được metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (178 mg, 42%) từ metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (408 mg, 0,944 mmol).

LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic

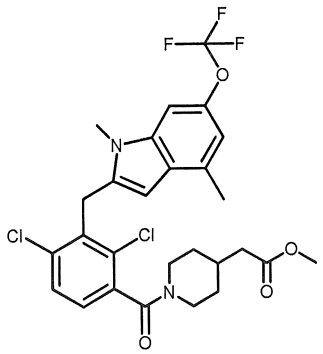


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (170 mg, 97%) được điều chế từ

metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (178 mg, 0,4 mmol).

LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,53 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,60 (br, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

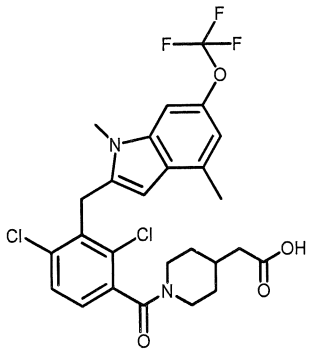
Bước 6: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (102 mg, 96%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (80 mg, 0,18 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (54 mg, 0,28 mmol).

LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 và 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,42 và 7,37 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,59 và 5,56 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,85 và 3,84 (s, 3H), 3,59 và 3,55 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,31 và 2,30 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

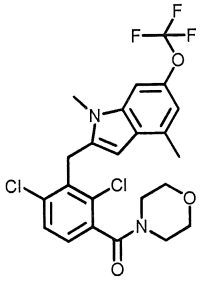
Bước 7: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (90 mg, 89%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (102 mg, 0,18 mmol).

LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (m, 1H), 7,66 và 7,65 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,43 và 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,59 và 5,56 (s, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,84 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,31 và 2,30 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ví dụ DP-1: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

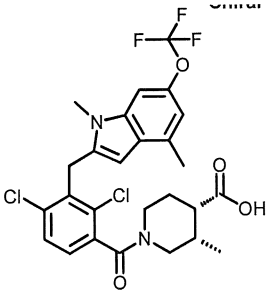


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (79 mg, 83%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (80 mg, 0,18 mmol) (Ví dụ DP, Bước 5) và morpholin (19 mg, 0,22mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,96 phút; MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H),

6,77 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

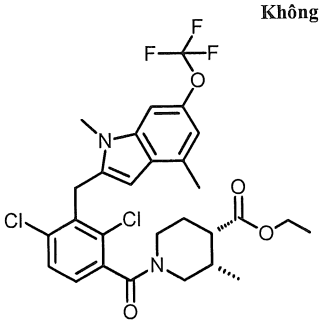
Ví dụ DP-2: axit (3*S*,4*S*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic

Không đối xứng



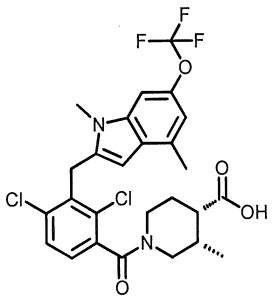
Bước 1: (3*S*,4*S*)-etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat

Không đối xứng



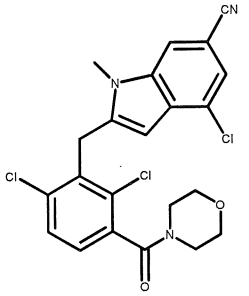
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (3*S*,4*S*)-etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat (166 mg, 82%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (80 mg, 0,18 mmol) (Ví dụ DP, Bước 5) và (3*S*,4*S*)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (108 mg, 0,52 mmol) (Chế phẩm 83). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,80 phút; MS *m/z*: 585 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,85 và 3,84 (s, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,16 (m, 3H), 0,82 (m, 3H).

Bước 2: axit (3*S*,4*S*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic

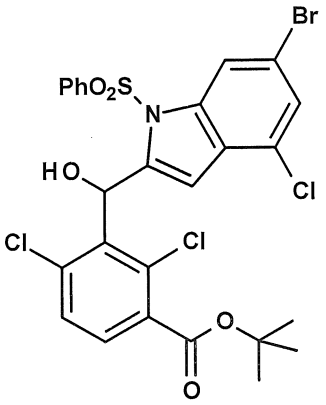


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit (3*S*,4*S*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic (72 mg, 46%) được điều chế từ (3*S*,4*S*)-etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat (160 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : Rt = 1,90 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,25 (rộng, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,30 (m, 3H), 3,85 và 3,84 (s, 3H), 3,08 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,28 và 2,11 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 0,84 (m, 3H).

Ví dụ DQ: 4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril

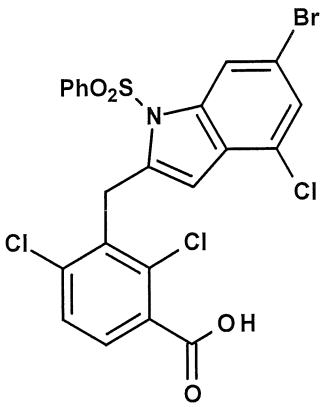


Bước 1: tert-butyl 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat



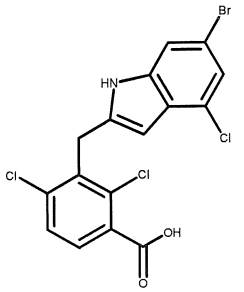
Bổ sung lithi điisopropylamit (0,30 ml, 0,59 mmol) vào dung dịch của 6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol (Chế phẩm #48) (200 mg, 0,54 mmol) trong THF (1,5 ml) và đã lạnh xuống -78°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Bổ sung *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (Chế phẩm #33, Bước B) (178 mg, 0,65 mmol) trong dung dịch trong THF (1,5 ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ -78°C. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong xyclohexan) để tạo ra *tert-butyl 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat* (262 mg, 75%). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,75 phút; MS *m/z*: 702 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,11 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J=6 Hz, 1H), 7,55 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 1,54 ppm (s, 9H)

Bước 2: axit 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



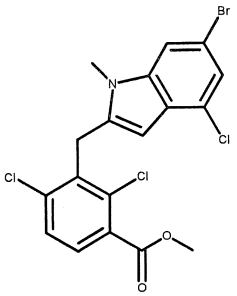
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (1,17 g, 93%) được điều chế từ tert-butyl 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat (1,42 g, 2,2 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,81 phút; MS *m/z*: 570 $[M-H]^-$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,27 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 4H), 5,70 (m, 1H), 4,55 (s, 2H).

Bước 3: axit 3-((6-bromo-4-clo-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 3-((6-bromo-4-clo-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (657 mg, 100%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (870 mg, 1,52 mmol). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,48 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$

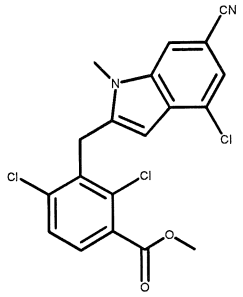
Bước 4: metyl 3-((6-bromo-4-clo-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 3-((6-bromo-4-clo-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (568 mg, 81%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-4-clo-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (657 mg, 1,52 mmol).

LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,46 phút; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

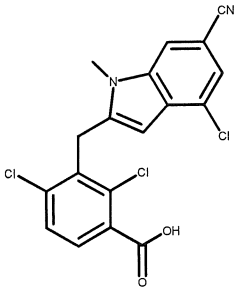
Bước 5: metyl 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung kẽm xyanua (107 mg, 0,908 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (140 mg, 0,121 mmol) vào dung dịch của metyl 3-((6-bromo-4-clo-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (559 mg, 1,211 mmol) trong N,N-đimetylformamit (4,3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120°C dưới vi sóng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-40% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (200 mg, 40%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,59 phút; MS *m/z*: 405 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,18 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

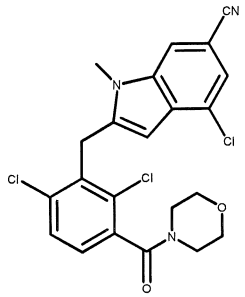
Bước 6: axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (180 mg, 94%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (198 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,25 phút; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$

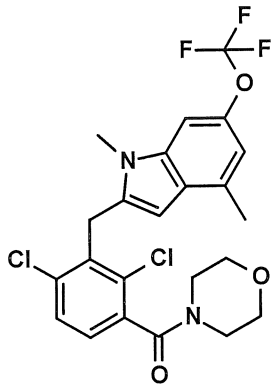
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,60 (br, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,79 (d, *J*=8,4 Hz,, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz,, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Bước 7: 4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril (89 mg, 82%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (90 mg, 0,23 mmol) và morpholin (23,9 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,69 phút; MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

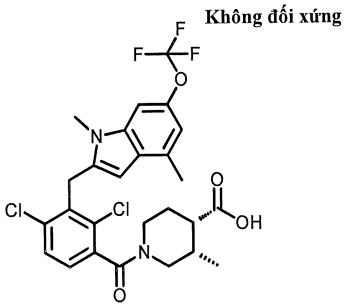
Ví dụ DP-1: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



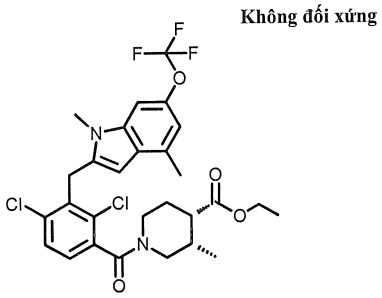
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (79 mg, 83%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (80 mg, 0,18 mmol) (Ví dụ DP, Bước 5) và morpholin (19 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : Rt = 1,96 phút; MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$; ^1H NMR

(DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ DP-2: axit (3*S*,4*S*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic



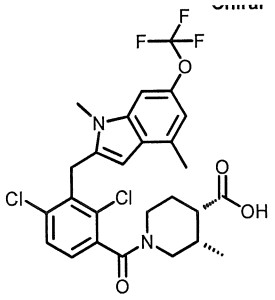
Bước 1: (3*S*,4*S*)-etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (3*S*,4*S*)-etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat (166 mg, 82%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (80 mg, 0,18 mmol) (Ví dụ DP, Bước 5) và (3*S*,4*S*)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (108 mg, 0,52 mmol) (Chế phẩm 83). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,80 phút; MS *m/z*: 585 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,85 và 3,84 (s, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,16 (m, 3H), 0,82 (m, 3H).

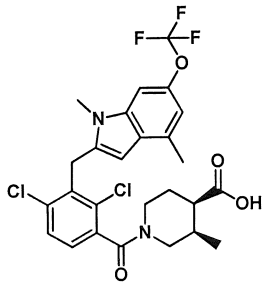
Bước 2: axit (3*S*,4*S*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic

Không đối xứng



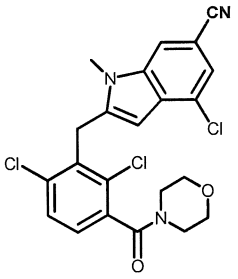
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit (3*S*,4*S*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic (72 mg, 46%) được điều chế từ (3*S*,4*S*)-etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylat (160 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,90 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,25 (rộng, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,30 (m, 3H), 3,85 và 3,84 (s, 3H), 3,08 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,28 và 2,11 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 0,84 (m, 3H).

Ví dụ DP-3: axit (3*R*,4*R*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic

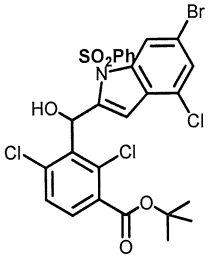


Axit (3*R*,4*R*)-1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ DP-2 bằng cách sử dụng (3*R*,4*R*)-etyl 3-metylpiperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (Chế phẩm 84) trong bước 1. LC/MS (Phương pháp g) : Rt = 1,90 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$

Ví dụ DQ: 4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril

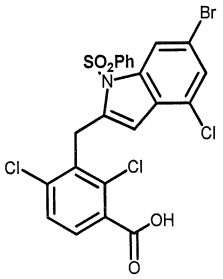


Bước 1: *tert*-butyl 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat



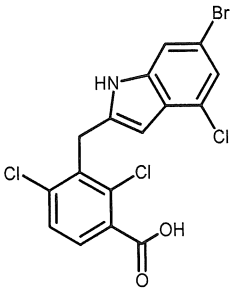
Bổ sung lithi điisopropylamit (0,30 ml, 0,59 mmol) vào dung dịch của 6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol (Chế phẩm #48) (200 mg, 0,54 mmol) trong THF (1,5 ml) và đã lạnh xuống -78°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Bổ sung *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (Chế phẩm #33, Bước B) (178 mg, 0,65 mmol) trong dung dịch trong THF (1,5 ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ -78°C. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong xyclohexan) để tạo ra tert-butyl 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat (262 mg, 75%). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,75 phút; MS *m/z*: 702 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,11 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, *J*=6 Hz, 1H), 7,55 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 1,54 ppm (s, 9H)

Bước 2: axit 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



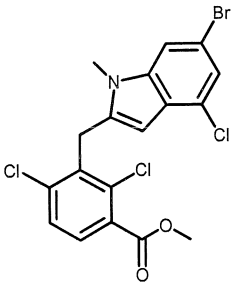
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (1,17 g, 93%) được điều chế từ tert-butyl 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)-2,4-điclobenzoat (1,42 g, 2,2 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,81 phút; MS *m/z*: 570 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,27 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 4H), 5,70 (m, 1H), 4,55 (s, 2H).

Bước 3: axit 3-((6-bromo-4-clo-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic



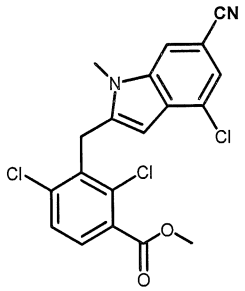
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 3-((6-bromo-4-clo-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (657 mg, 100%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (870 mg, 1,52 mmol). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,48 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$

Bước 4: metyl 3-((6-bromo-4-clo-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat



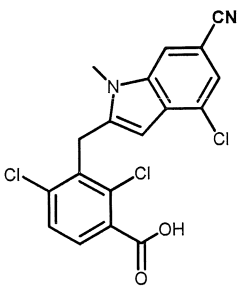
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 3-((6-bromo-4-clo-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (568 mg, 81%) được điều chế từ axit 3-((6-bromo-4-clo-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoic (657 mg, 1,52 mmol). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,46 phút; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Bước 5: metyl 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat



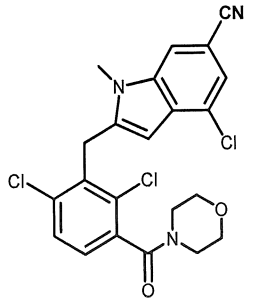
Bổ sung kẽm xyanua (107 mg, 0,908 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (140 mg, 0,121 mmol) vào dung dịch của metyl 3-((6-bromo-4-clo-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclobenzoat (559 mg, 1,211 mmol) trong N,N-đimetylformamit (4,3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120°C dưới vi sóng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-40% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (200 mg, 40%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,59 phút; MS *m/z*: 405 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,18 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Bước 6: axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic



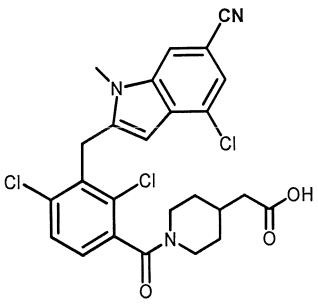
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (180 mg, 94%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (198 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,25 phút; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,60 (br, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Hz,, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Hz,, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Bước 7: 4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril

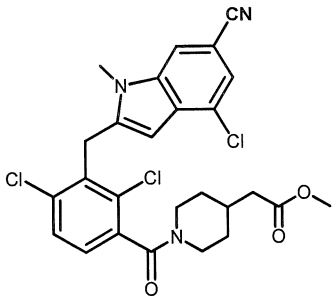


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 4-clo-2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1-metyl-1H-inđol-6-carbonitril (89 mg, 82%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (90 mg, 0,23 mmol) và morpholin (23,9 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,69 phút; MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

Ví dụ DR: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



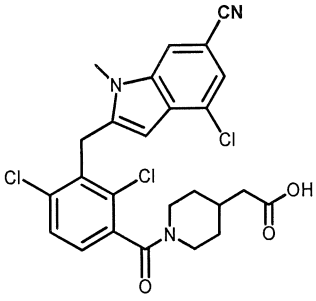
Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (101 mg, 83%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ DQ, Bước 6) (90 mg, 0,23 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (66,4 mg, 0,34 mmol).

LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,43 phút; MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,17 (m, 1H), 7,68 và 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,51 và 7,50 (s, 1H), 7,47 và 7,40 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,68 và 5,65 (m, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,96 và 3,95 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

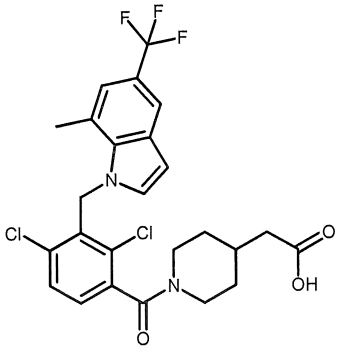
Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



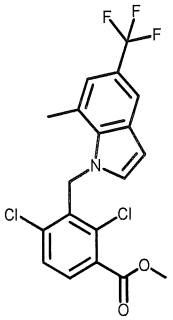
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (93 mg, 95%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-clo-6-xyano-1-metyl-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (101 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,63 phút; MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (m, 1H),

8,17 (s, 1H), 7,68 và 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,46 và 7,39 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,68 và 5,66 (m, 1H), 4,49 (m, 3H), 3,96 và 3,95 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 193 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ví dụ DS: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



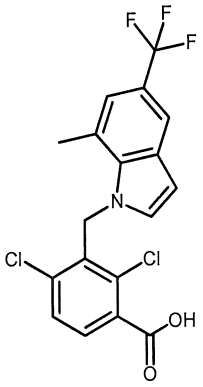
Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoat (1,55 g, 80%) được điều chế từ 7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol (Chế phẩm #49) (0,85 mg, 4,27 mmol) và metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (Chế phẩm #1, Bước B) (1,27 g, 27 mmol).

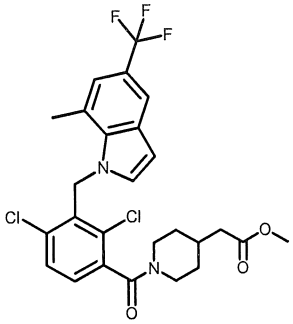
LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,32 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,74 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J=3,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ F, Bước 3, axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoic (1,44 g, 96%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoat (1,55 g, 3,72 mmol). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,8 (br, 1H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,95 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat

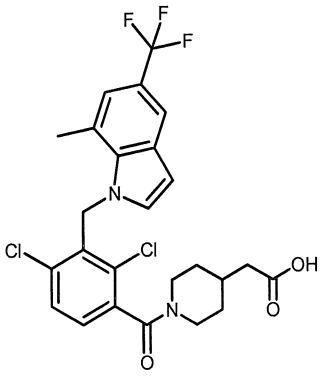


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (118 mg, 88%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,25 mmol) và metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (62,6, 0,32 mmol). LC/MS (Phương pháp j) R_t = 2,10 phút; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,70 và 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 và 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,46 (m,

1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H)

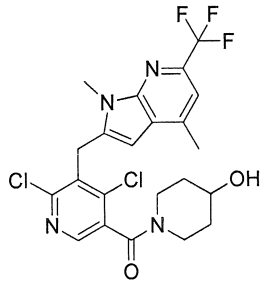
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



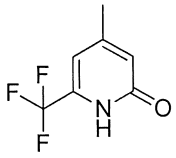
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (99 mg, 89%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (114 mg, 0,21 mmol).

LC/MS (Phương pháp g) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (br, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 và 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 và 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ DT: (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon

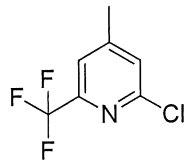


Bước 1: 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2(1*H*)-on



Làm nguội dung dịch của $CHCl_3$ (1,25 l) xuống nhiệt độ khoảng 0 °C và bổ sung 2,2,2-trifloaxetic anhyđrua (0,141 l, 1012 mmol) sau đó là bổ sung 3-metylbut-2-enoyl clorua (0,094 l, 843 mmol). Bổ sung từng giọt trietylamin (0,259 l, 1856 mmol) sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì dưới khoảng 10 °C (tỏa nhiệt). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 0 °C trong khoảng 1 giờ và sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng từ từ và khuấy qua đêm. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (1 l), $NaHCO_3$ bão hòa (1 l), nước/nước muối (1:1, 500 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong axit axetic (1,250 l) và bổ sung axit axetic/muối amoniac (130 g, 1687 mmol). Đậy nắp bình thót cổ phản ứng bằng quả cầu và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 115 °C qua đêm. Sau khoảng 20 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội xuống khoảng 40 °C và cô trong chân không. Rót si rô này lên nước (~2 l) có khuấy. Sau khoảng 1 giờ chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2(1*H*)-on (101 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LC/MS (Phương pháp a) R_t = 1,59 phút; MS *m/z*: 178 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

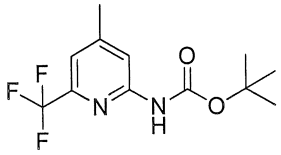
Bước 2: 2-clo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin



Nạp vào bình thót cổ hình quả lê 50 ml khớp với đầu chưng cất đường ngắn bằng 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2(1*H*)-on (20 g, 113 mmol). Bổ sung vào bình thót cổ nàyphenylphosphonic điclorua (19,2 ml, 135 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ khoảng 160 °C. Sau khoảng 3 giờ làm giảm từ từ áp suất trên hỗn hợp phản ứng xuống 100 mBar và bắt đầu chưng cất với nhiệt độ đầu là khoảng 120-130 °C. Một cách định kỳ khi sự chưng cất đã chậm đáng kể áp suất trong hỗn hợp phản ứng được làm giảm xuống 80 mBar và nhiệt độ bể được nâng lên đến nhiệt độ khoảng 170 °C.

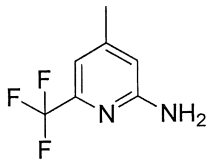
Sau khoảng 3 giờ sự chưng cất dừng lại tạo ra 2-clo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin (12 g, 54 %). LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,4 phút; MS *m/z*: 196 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): 7,79 (s, 1 H), 7,71 (s, 1H), 2,43 (s, 3 H).

Bước 3: *tert*-butyl (4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)carbamat



Bình thót cổ đã được nạp với 2-clo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin (35,1 g, 180 mmol), *tert*-butyl carbamat (42,1 g, 359 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,11 g, 4,49 mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (X-Phos) (4,28 g, 8,98 mmol) và xesi cacbonat (205 g, 629 mmol) được làm bay hơi và được làm đầy bằng N_2 (lặp lại 3 lần) trước khi bổ sung 1,4-đioxan đã khử khí (350 ml). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô để tạo ra dầu màu đỏ sẫm. Nguyên liệu được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, hiệu suất 100%. LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,71 phút; MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,13 (s, 1H), 7,90 (dt, *J* = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

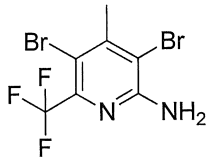
Bước 4: 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



Khuấy hỗn hợp của *tert*-butyl (4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)carbamat (49,6 g, 180 mmol) và hyđro clorua (4M trong 1,4-đioxan) (597 ml, 2388 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và lọc phần cặn. Nguyên liệu không tan được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được pha loãng với EtOAc và chiết bằng HCl 6 N (3x). Rửa lớp nước bằng DCM (4 x 100 ml) và sau đó điều chỉnh về độ pH 8 bằng cách bổ sung Na_2CO_3 từ từ. Thu gom chất rắn màu vàng nhạt bằng cách lọc và rửa bằng nước. Sau đó hòa tan chất rắn trong DCM, rửa bằng nước muối, làm khô

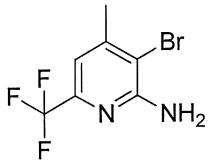
trên Na_2SO_4, lọc và cô đến gần như là khô. Nghiền nhỏ chất rắn với ete dầu mỏ và thu gom bằng cách lọc, rửa bằng ete dầu mỏ và làm khô trong không khí để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (27,7 g, 88 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp a) R_t = 1,92 phút; MS *m/z*: 177 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,72 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H).

Bước 5: 3,5-đibromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



Gia nhiệt hỗn hợp của 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (31,4 g, 179 mmol) và *N*-bromosucxinimit (66,7 g, 375 mmol) trong ACN (250 ml) ở nhiệt độ khoảng 70 °C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung nước (~500 ml) vào bình thót cổ phản ứng. Thu gom chất rắn còn lại bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong không khí trong khoảng 5 phút. Hòa tan chất rắn trong DCM, rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến gần như là khô. Nghiền nhỏ chất rắn với heptan và thu gom bằng cách lọc, rửa bằng heptan và làm khô để tạo ra 3,5-đibromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (56,9 g, 96 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,55 phút; MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,90 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

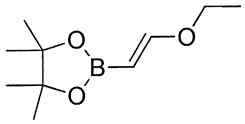
Bước 6: 3-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



Bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5 M trong hexan) (68,3 ml, 171 mmol) vào dung dịch màu da cam nhạt của 3,5-đibromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (56,98 g, 171 mmol) trong THF (570 ml) ở nhiệt độ khoảng -78 °C (trở thành dung dịch màu nâu). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng -78 °C trong khoảng 45 phút. LC/MS cho thấy chỉ biến đổi một phần và bổ sung từng giọt phần thứ hai của BuLi (2,5 M trong hexan) (20,48 ml, 51,2 mmol). Phần thứ ba của BuLi (2,5 M trong hexan) (13,65 ml, 34,1 mmol) được bổ sung từng giọt để hoàn thành sự biến đổi thành sản phẩm. Chuyển bình thót cổ phản ứng sang bể nước đá và bổ sung nhanh 20 ml nước. Sau đó làm ấm hỗn hợp phản

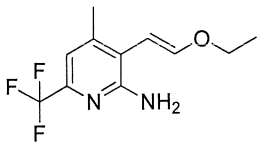
ứng lên nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa NH_4Cl bão hòa và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến gần như là khô. Nghiền nhỏ chất rắn với heptan và thu gom bằng cách lọc, rửa bằng hepane để tạo ra đợt sản phẩm thứ nhất dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (38,9 g, 85%). Cô dịch lọc đến khô và bổ sung heptan. Thu gom chất rắn bằng cách lọc chân không và rửa bằng heptan và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ hai dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,9 g, 3%). LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,29 phút; MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,96 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H).

Bước 7: (*E*)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



Dưới khí quyển nitơ trong bình thót cổ đáy tròn etoxyethyn, dung dịch 50% trong hexan (100 g, 710 mmol) và DCM (996 ml) được khuấy ở khoảng 0 - 5 °C. Bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (113 ml, 781 mmol) trong một phần sau đó là bổ sung bis(xyclopentađienyl)zirconi hyđriđoclorua (9,16 g, 35,5 mmol) vào dung dịch được khuấy ở nhiệt độ khoảng 0 - 5 °C. Để cho huyền phù (màu da cam) này từ từ ấm lên nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút. Sự hòa tan xảy ra trong khoảng 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nhiệt độ trong phòng qua đêm (màu đỏ rất đậm). Bổ sung ete (2 l) vào dung dịch phản ứng và rửa dung dịch bằng NH_4Cl bão hòa trong nước. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, bổ sung DCM (100 ml) và lọc dung dịch qua miếng alumin, phía trên là xelit®. Rửa alumin bằng dichlormetan và loại bỏ dung môi dịch lọc trong chân không để thu được (*E*)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (114,9 g, 82 %) dưới dạng dầu màu đỏ rất đậm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,05 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 3,83 (q, 2 H), 1,30 (t, 3 H), 1,28 (s, 12 H).

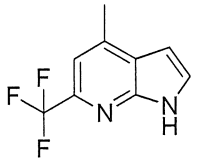
Bước 8: (*E*)-3-(2-etoxyvinyl)-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



Bình thót cổ đã được nạp với 3-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (38,3 g, 143 mmol), (*E*)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (56,5 g, 285

mmol), điaxetoxypaladi (0,960 g, 4,28 mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (XPhos) (4,28 g, 8,98 mmol) và xesi cacbonat (116 g, 356 mmol) được khử khí bằng N_2 trong 15 phút trước khi bổ sung 320 ml 1,4-đioxan đã khử khí/H_2O (4:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và nước và lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Bổ sung heptan vào phần cặn và thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc và rửa bằng heptan để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ (1,45 g). Lại cô dịch lọc đến khô để tạo ra dầu màu đen đặc mà được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Quan sát thấy sự tạo thành chất rắn đáng kể và pha loãng chất rắn bằng heptan, nghiền bằng siêu âm và lọc, rửa bằng heptan để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt (15,2 g, 42%). Cô dịch lọc đến khô để tạo ra dầu màu đen mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-25%/heptan trong 30 phút). Cô sản phẩm có chứa các phân đoạn đến gần như là khô. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng lượng nhỏ heptan và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ hai dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (12,7 g, 35%). LC/MS (Phương pháp l) R_t = 1,48 phút; MS *m/z*: 247 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,45 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

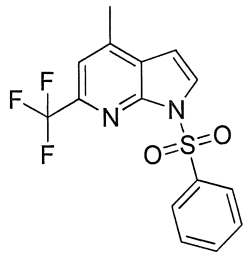
Bước 9: 4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin



Gia nhiệt hỗn hợp của (*E*)-3-(2-etoxyvinyl)-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (27,9 g, 113 mmol) và axit axetic (130 ml) ở nhiệt độ khoảng 100 °C qua đêm. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng ACN và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ nhất. Cô dịch lọc đến ~ 50 ml và thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng ACN và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ hai. Cả hai đợt được kết hợp. Dịch lọc vẫn có một số sản phẩm trong nó và được để sang bên. Tạo huyền phù chất rắn trong ~ 250 ml EtOAc và gia nhiệt đến hồi lưu để hòa tan. Loại bỏ hầu hết dung môi dưới áp suất giảm và bổ sung heptan. Thu gom chất rắn bằng cách lọc chân không, làm khô để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (19,8 g,

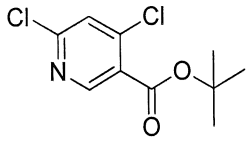
87%). LC/MS (Phương pháp l) R_t = 1,30 phút; MS *m/z*: 201 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,13 - 11,98 (br, 1H), 7,67 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 3,5, 1,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Bước 10: 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin



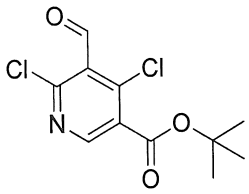
Huyền phù của natri hyđrua (60 % trong dầu khoáng) (4,35 g, 109 mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (40 ml) ở nhiệt độ khoảng 0 °C được bổ sung dung dịch của 4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin (19,8 g, 99 mmol) dưới N_2. Sau khi bổ sung, loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút. Nó được làm nguội lại xuống lên nhiệt độ khoảng 0 °C, benzensulfonyl clorua (13,27 ml, 104 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau khi bổ sung, để phản ứng cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong khoảng 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng bổ sung 100 ml dung dịch NH_4Cl bão hòa sau đó là bổ sung 350 ml nước. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 70 °C trong khoảng 2 ngày để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ. Hòa tan chất rắn trong EtOAc, lọc qua 70 g silicagel và rửa miếng này bằng EtOAc. Làm khô dịch lọc trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Nghiền nhỏ chất rắn với EtOAc/heptan để tạo ra đợt thứ nhất của 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin (28,5 g, 85 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. Cô dịch lọc đến khô và nghiền nhỏ chất rắn với ete/hepatan. Thu gom chất rắn còn lại bằng cách lọc, rửa bằng heptan và làm khô để tạo ra đợt thứ hai của 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin (3,65 g, 11 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC/MS (Phương pháp l) R_t = 1,84 phút; MS *m/z*: 341 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,15 - 8,07 (m, 3H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Bước 11: *tert*-butyl 4,6-điclonicotinat



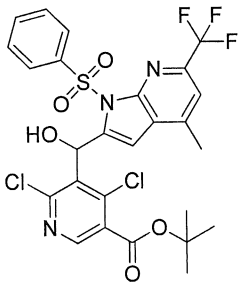
Khuấy hỗn hợp của axit 4,6-điclonicotinic (8,2 g, 42,7 mmol) và đi-*tert*-butyl đicacbonat (19,83 ml, 85 mmol) trong THF (100 ml) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 4-(*N,N*-đimetylamino)pyriđin (1,044 g, 8,54 mmol) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp thu được ở khoảng 70 °C trong khoảng 1 giờ. Để lắng mẫu lên silicagel và tải lên cột silicagel và rửa giải bằng EtOAc 5%/heptan. Các phân đoạn sau đây được thu gom để thu được *tert*-butyl 4,6-điclonicotinat (10 g, 94 %) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 1,61 (s, 9 H).

Bước 12: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat



Hòa tan *tert*-butyl 4,6-điclonicotinat (10 g, 40,3 mmol) trong THF (100 ml), khuấy và để lạnh xuống khoảng -78 °C. Bổ sung lithi điisopropylamit (22,2 ml, 44,3 mmol) vào dung dịch này ở tốc độ để duy trì nhiệt độ dưới khoảng -70°C. Khuấy dung dịch thu được ở khoảng -78°C trong khoảng 10 phút. Sau đó bổ sung metyl format (4,94 ml, 81 mmol) vào dung dịch và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng -78°C trong khoảng 30 phút. Rót hỗn hợp vào bão hòa NH_4Cl, chiết bằng EtOAc (3x) và làm khô lớp hữu cơ kết hợp với Na_2SO_4, lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Để lắng mẫu lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc 2%/heptan. Các phân đoạn sau đây được thu gom để thu được *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat (5,0 g, hiệu suất 45 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 1,65 (s, 9 H).

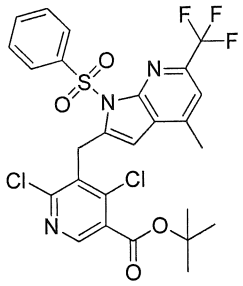
Bước 13: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CL, Bước 1,

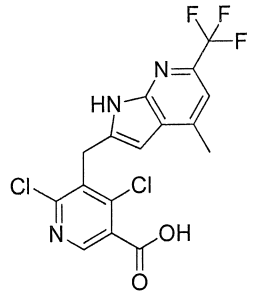
tert-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat được điều chế từ 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin (6,0 g, 17,6 mmol) và *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat (5,35 g, 19,4 mmol). LC/MS (Phương pháp l) R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 616 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,67 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 7,69 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,54 (s, 9 H).

Bước 14: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



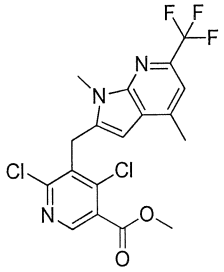
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat được điều chế từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (1,51 g, 2,44 mmol). LC/MS (Phương pháp l) R_t = 2,33 phút; MS *m/z*: 600 $[M+H]^+$.

Bước 15: axit 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic



Bổ sung natri hyđroxit (2M) (1394 µl, 2,79 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (334,9 mg, 0,558 mmol) trong 1,4-đioxan (7339 µl). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 50 °C qua đêm. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và axit hóa bằng HCl (1M). Chiết hỗn hợp hai lần với EtOAc và làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi để tạo ra axit 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic (0,23 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. LC/MS (Phương pháp l) R_t = 1,02 phút; MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,16 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,29 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 3H).

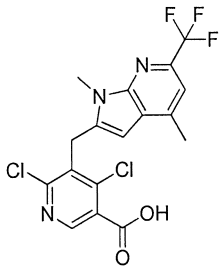
Bước 16: metyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat

được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic (0,23 g, 0,567 mmol) LC/MS (Phương pháp l) R_t = 2,01 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$.

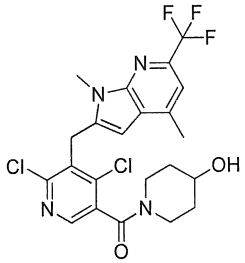
Bước 17: axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic được điều chế từ metyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat

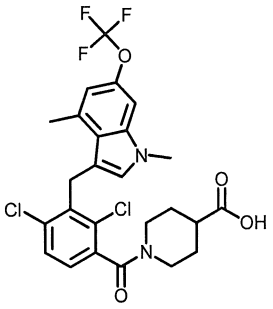
(0,25 g, 0,578 mmol) LC/MS (Phương pháp l) R_t = 1,14 phút; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$.

Bước 18: (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon

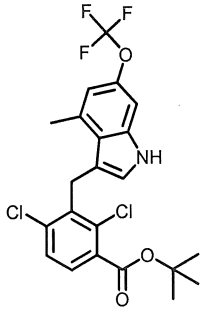


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic (0,116 g, 0,278 mmol) và piperiđin-4-ol (0,042 g, 0,42 mmol). LC/MS (Phương pháp a) R_t = 2,28 phút; MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,65-3,45 (m, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 2,00 (m, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H).

Ví dụ DU: axit 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]piperiđin-4-carboxylic

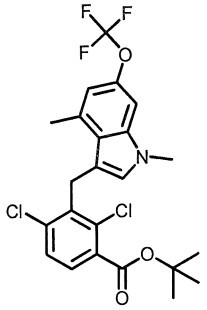


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-[[4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoat



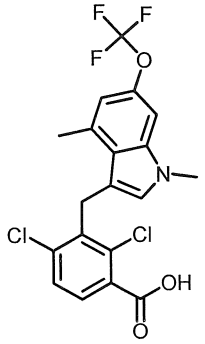
Bổ sung từng giọt dung dịch của 4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol (200 mg, 0,93 mmol) (Chế phẩm 80) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (281 mg, 1,02 mmol) (Chế phẩm #33, Bước B) trong DCM (3 ml), vào dung dịch DCM (1,25 ml) (bể nước đá) lạnh của 2,2,2-TFA (0,11 ml, 1,39 mmol) và trietylsilan (0,44 ml, 2,79 mmol) trong bình thót cổ đáy tròn 5 ml dưới nitơ, để giữ nhiệt độ dưới 5°C (có màu vàng sau đó là nâu). Sau 20 phút ở nhiệt độ 0°C, khuấy hỗn hợp phản ứng 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM, rửa bằng nước, sau đó bằng dung dịch NaHCO3 bão hòa trong nước và cuối cùng là bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Sắc ký nhựa màu nâu thu được trong silicagel (cột 15g, chất rửa giải xyclohexan/EtOAc từ 95:5 đến 80/20) để tạo ra *tert*-butyl 2,4-điclo natri hyđrua (42,1 mg, 1,054 mmol) được bổ sung từng phần -6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl)metyl)benzoat (266 mg, 56%) dưới dạng nhựa không màu. LC/MS (Phương pháp j) : Rt = 2,69 phút; MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,96 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Bước 2: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoat



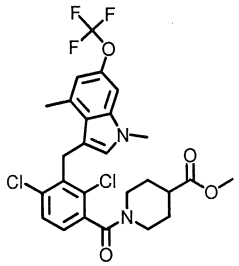
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoat (383 mg, 74%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl)metyl)benzoat (476 mg, 1,0 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,90 phút; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Bước 3: axit 2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoic



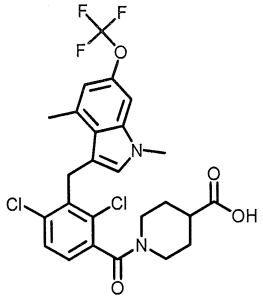
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl)metyl)benzoic dưới dạng chất rắn màu nâu (335 mg, 99%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl)metyl)benzoat (381mg, 0,78 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,01 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,58 (rộng, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

Bước 4: metyl 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]piperiđin-4-carboxylat



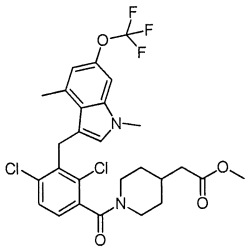
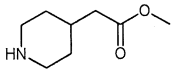
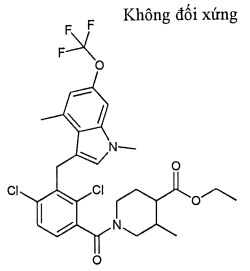
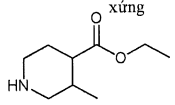
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]piperiđin-4-carboxylat (104 mg, 63%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoic (125 mg) và metyl piperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (67mg, 0,38 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,74 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 và 7,34 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,40 và 6,38 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,60 (m, 6H), 3,33 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,53 (m, 2H).

Bước 5: axit 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]piperiđin-4-carboxylic

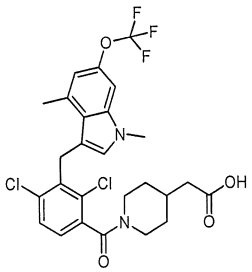
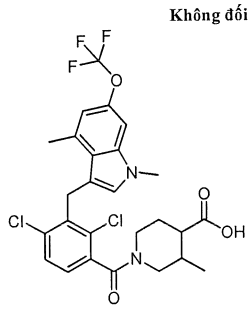


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]piperiđin-4-carboxylic (85 mg, 83%) được điều chế từ metyl 1-[2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]piperiđin-4-carboxylat (103 mg, 0,18 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : Rt = 1,93 phút; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ = 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,40 và 7,34 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,39 và 6,36 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,62 và 3,61 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,50 (m, 2H).

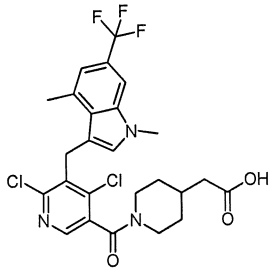
Bảng DU. Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoic (Ví dụ DU, Bước 5) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp.

Ví dụ #	Cấu trúc	Số	Amin bắt đầu	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DU-1				2,78 (Phương pháp i)	571
DU-2	Không đối xứng 		Không đối xứng 	2,89 (Phương pháp i)	585

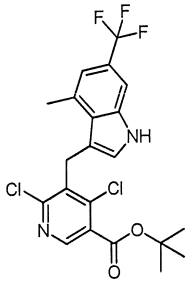
Bảng DU1. Các Ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như trong Ví dụ A Bước 5 bắt đầu từ este thích hợp (từ Bảng DU).

Ví dụ #	Cấu trúc	Este	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DU1-1		DU-1	1,96 (Phương pháp g)	557
DU1-2	Không đối xứng 	DU-2	1,93 (Phương pháp g)	557

Ví dụ DV: axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic

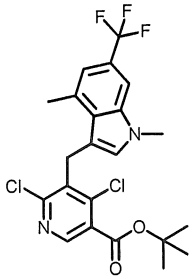


Bước 1: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat



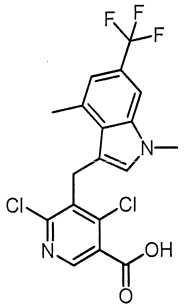
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DU Bước 1, thu được *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat (544 mg, 79%) từ 4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (250 mg, 1,255 mmol) (Chế phẩm #51, Bước C) và *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formyl-pyriđin-3-carboxylat (381 mg, 1,38 mmol) (Ví dụ DO, Bước 12). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,89 phút; MS *m/z*: 459 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,26 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 2: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat



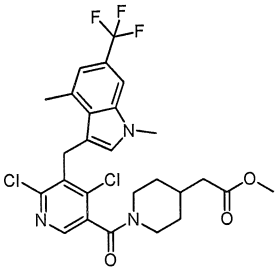
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4,, thu được *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat (353 mg, 70%) từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat (490 mg, 1,07 mmol) và metyl iođua (80 µl, 1,28 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : Rt = 2,67 phút; MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,73 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 3: axit 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylic



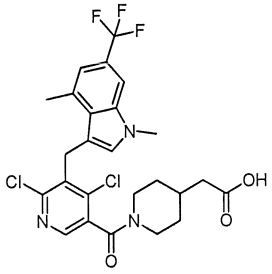
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylic thu được (281 mg, 91%) từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat (350 mg, 0,739 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : Rt = 1,63 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,99 (rộng, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat



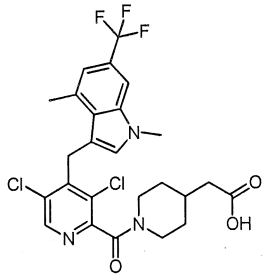
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được metyl 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (87 mg, 73%) từ axit 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylic (90 mg, 0,216 mmol) và metyl 2-(4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (46 mg, 0,237 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,01 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,46 và 8,39 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,76 và 6,71 (s, 1H), 4,50 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,60 và 3,57 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,17 (m, 2H).

Bước 5: axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic

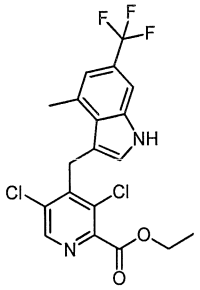


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic (71 mg, 83%) từ metyl 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (85 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,82 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,45 và 8,39 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 và 7,71 (s, 1H), 4,54 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ DW: axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic

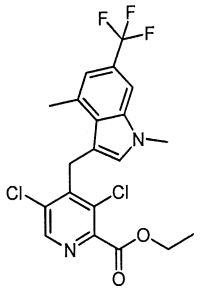


Bước 1: etyl 3,5-điclo-4-[[4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat



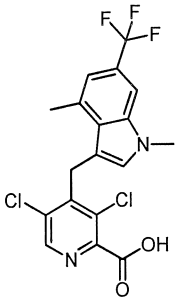
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DU Bước 1, thu được etyl 3,5-điclo-4-[[4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat (444 mg, 68%) từ 4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol (250 mg, 1,255 mmol) (Chế phẩm #51, Bước C) và etyl 3,5-điclo-4-formyl-pyriđin-2-carboxylat (343 mg, 1,381 mmol) (Chế phẩm #37, Bước D). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,67 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,28 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 2: etyl 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat



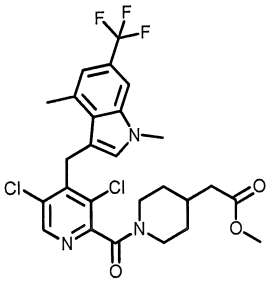
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được etyl 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat (190 mg, 47%) từ etyl 3,5-điclo-4-[[4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat (390 mg, 0,90 mmol) và metyl iođua (79 µl, 1,27 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,32 phút; MS *m/z*: 445 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 3: axit 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylic



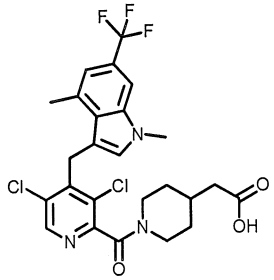
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylic (195 mg, hiệu suất 100%, chất rắn màu da cam) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat (190 mg, 0,427 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : Rt = 1,62 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được metyl 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (72 mg, 67%) từ axit 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylic (81 mg, 0,194 mmol) và metyl 2-(4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (53 mg, 0,272 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,05 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

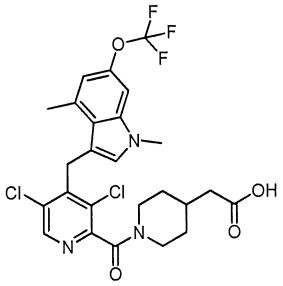
Bước 5: axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic



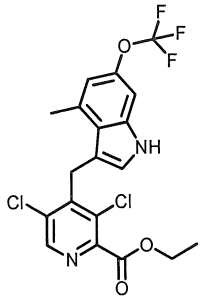
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic (62 mg, 89%) từ metyl 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (70 mg, 0,126 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 (m,

1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ DX: axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic

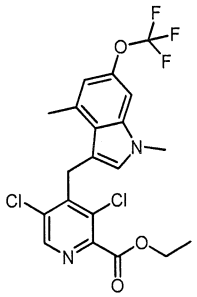


Bước 1: etyl 3,5-điclo-4-[[4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat



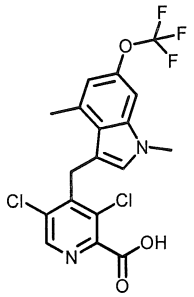
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DU, Bước 1, thu được etyl 3,5-điclo-4-[[4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat (185 mg, 59%) từ 4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol (150 mg, 0,697 mmol, (Chế phẩm 80) và etyl 3,5-điclo-4-formyl-pyriđin-2-carboxylat (190 mg, 0,767 mmol) (Chế phẩm #37, Bước D). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 2: etyl 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat



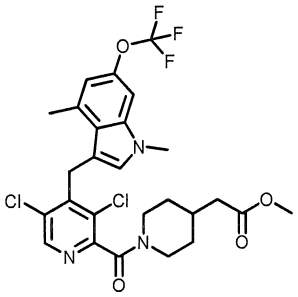
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được etyl 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat (210 mg, 79%) từ etyl 3,5-điclo-4-[[4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat (185 mg, 0,41 mmol) và metyl iođua (26 µl, 0,41 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,82 phút; MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,76 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 3: axit 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylic (180 mg, 84%) được điều chế từ etyl 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylat (210 mg, 0,45 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,26 phút; MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).

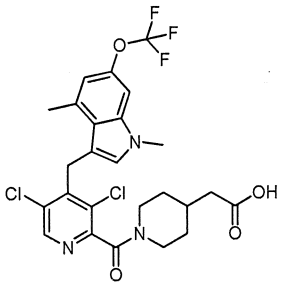
Bước 4: metyl 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được metyl 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (110 mg, 41%) từ 3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carboxylic axit (180 mg, 0,416 mmol) và metyl 2-(4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (89 mg, 0,457 mmol).

LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,65 phút; MS *m/z*: 572 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,72 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

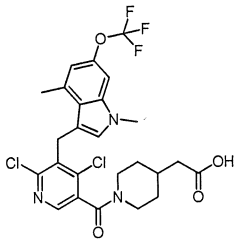
Bước 5: axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic



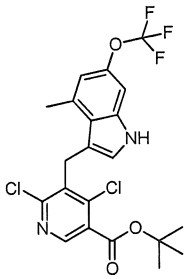
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic 44 mg, 80%) từ metyl 2-[1-[3,5-điclo-4-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-2-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (55 mg, 0,096 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,57 (s,

2H), 4,46 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,77 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m 1H), 1,63 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ví dụ DY: axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic

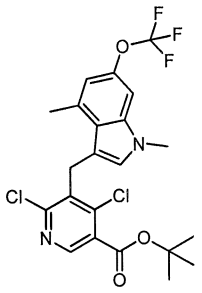


Bước 1: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat



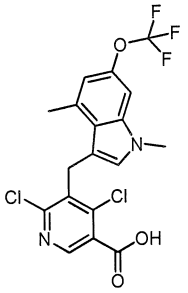
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DU Bước 1, thu được *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat (100 mg, 45%) từ 4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol (100 mg, 0,465 mmol) (Chế phẩm 80) và *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formyl-pyriđin-3-carboxylat (141 mg, 0,511 mmol) (Ví dụ DO, Bước 12). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,89 phút; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,03 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 2: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat



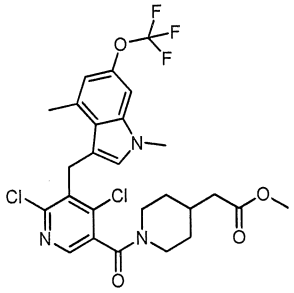
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat (145 mg, hiệu suất 92%) từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat (135 mg, 0,28 mmol) và metyl iođua (18 µl, 0,284 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,72 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 3: axit 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylic



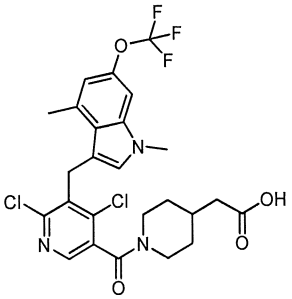
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, thu được axit 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylic (135 mg, hiệu suất 74%) *tert*-butyl 4,6-điclo-5-[[4-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylat (140 mg, 0,286 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,32 phút; MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$

Bước 4: metyl 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat



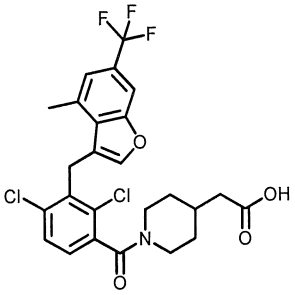
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A Bước 6, thu được 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (60 mg, hiệu suất 32%) từ axit 4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carboxylic (135 mg, 0,312 mmol) và metyl 2-(4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (66,4 mg, 0,343 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,63 phút; MS *m/z*: 572 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,45 và 8,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,59 và 6,54 (s, 1H), 4,54 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,60 và 3,57 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Bước 5: axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic

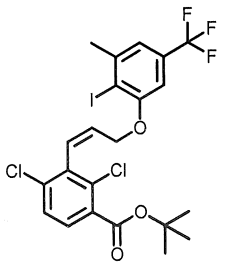


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic (43 mg, 78%) từ metyl 2-[1-[4,6-điclo-5-[[1,4-đimetyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (55 mg, 0,09 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,11 (rộng, 1H), 8,45 và 8,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,59 và 6,54 (s, 1H), 4,55 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,79 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Ví dụ DZ: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

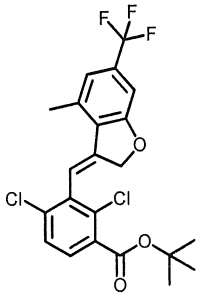


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenoxy)prop-1-en-1-yl)benzoat



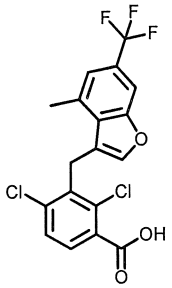
Bổ sung kali cacbonat (2,139 g, 15,47 mmol), kali iođua (1,2 g, 7,74 mmol), và 2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenol (2,3 g, 7,74 mmol) (Chế phẩm 85) vào dung dịch của *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-((metylsulfonyl)oxy)prop-1-en-1-yl)benzoat (2,95 g, 7,74 mmol) (Chế phẩm 59) trong ACN (78 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 45 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và chiết hai lần với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn để tạo ra 3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)- *1H*-inđol *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenoxy)prop-1-en-1-yl)benzoat (3,6 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 3,07 phút ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,59 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 6,33 (dt, *J*=16,3, 4,8 Hz, 1H), 5,03 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Bước 2: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3(2*H*)-yliđen)metyl)benzoat



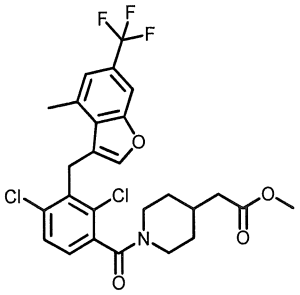
Bổ sung tetrabutylamoni clorua (260 mg, 0,937 mmol), natri cacbonat (226 mg, 2,129 mmol), natri format (57,9 mg, 0,852 mmol) và bis(axetonitril)điclopalađi(II) (17,67 mg, 0,068 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenoxy)prop-1-en-1-yl)benzoat (500 mg, 0,85 mmol) DMF (2,5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng Argon và khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong xyclohexan) để tạo ra *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3(2H)-yliđen)metyl)benzoat (240 mg, 45%) dưới dạng dầu màu vàng. Nó được sử dụng thô như vậy trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,88 phút ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,67 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Bước 3: axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoic



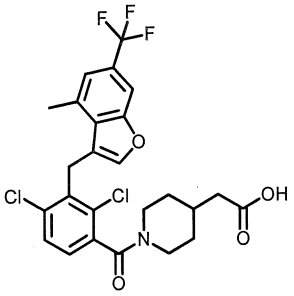
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoic(100 mg, 61%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoat thô (115 mg, 0,25 mmol). Nó được sử dụng thô như vậy trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,55 phút; MS *m/z*: 401 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 13,59 (rộng, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (54 mg, 50%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoic thô (66 mg, 0,16 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (48 mg, 0,25 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,73 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,65 và 7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,45 (m, 3H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

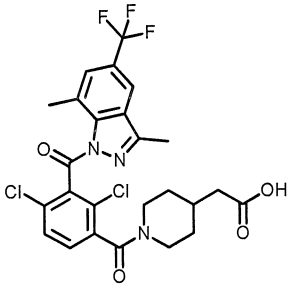
Bước 5: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



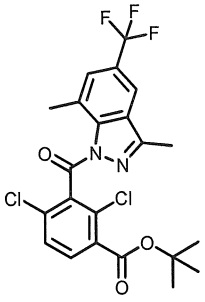
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (25 mg, 50%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)benzofuran-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (52 mg, 0,09 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,93 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,11 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 và 7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,51 (m, 3H), 3,28 (m, 1H),

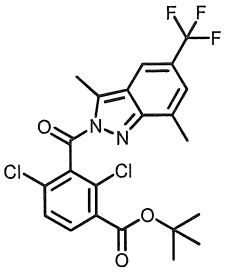
3,02 (m, 1H), 2,79 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

Ví dụ EA: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoat và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoat





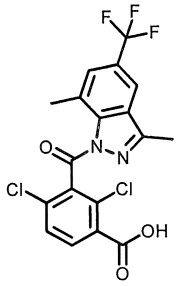
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoat (120 mg, 4%) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoat (870 mg, 43%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol (600 mg, 2,8 mmol) (Chế phẩm #42) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(clocarbonyl)benzoat (1,3 g, 4,2 mmol) (Chế phẩm #44).

tert-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoat. LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,55 phút; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

tert-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoat. LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,61 phút; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

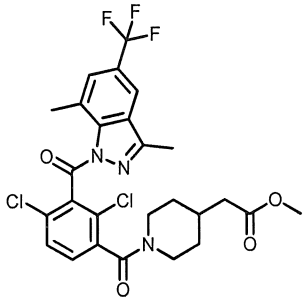
300MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoic



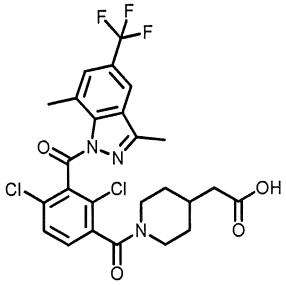
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoic (100 mg, 83%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoat (110 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,76 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,19 (m, 1H), 7,96 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



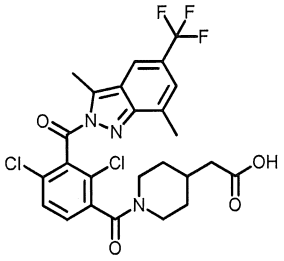
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (64 mg, 42%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoic (115 mg, 0,27 mmol) và metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (67 mg, 0,35 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,58 phút; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

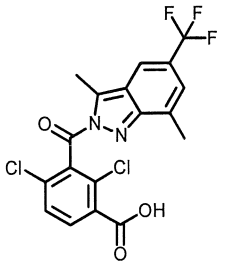


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (53 mg, 86%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (63 mg, 0,11 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,11 (rộng, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 và 7,55 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,47 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,18 (m, 2H).

Ví dụ EB: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

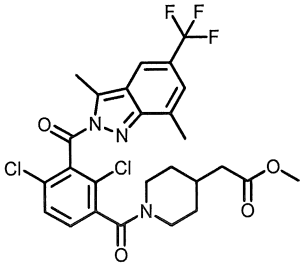


Bước 1: axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoic



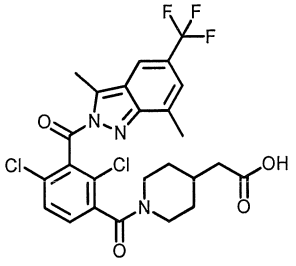
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoic (145 mg, 86%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoat (190 mg, 0,39 mmol) (Ví dụ EA, Bước 1). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,32 (s, 3H).

Bước 2: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (125 mg, 63%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoic (140 mg, 0,32 mmol) và metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (82 mg, 0,42 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,62 phút; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,56 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,08 (s, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,28 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

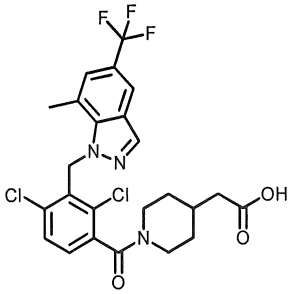
Bước 3: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



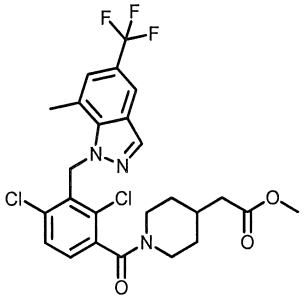
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (102 mg,

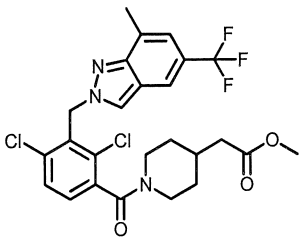
87%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (120 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,12 (rộng, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,31 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 0,15 (m, 2H).

Ví dụ EC: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat và metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



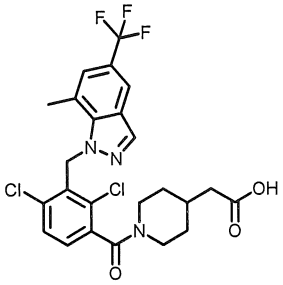


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DD, Bước 1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (115 mg, 8,5%) và metyl 2-[1-[2,4-điclo-3-[[7-metyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetat (350 mg, 26%) được điều chế từ 7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol (500 mg, 2,5 mmol) (Chế phẩm 78) và metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (1,4 g, 3,2 mmol) (Chế phẩm 53).

metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)-piperiđin-4-yl)axetat. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 và 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 và 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,06 và 6,07 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,57 (m 1H), 1,13 (m, 2H).

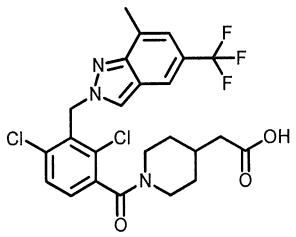
metyl 2-[1-[2,4-điclo-3-[[7-metyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetat. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,47 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,55 và 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 và 7,43 (d, J=8,26 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 và 3,58 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-iđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



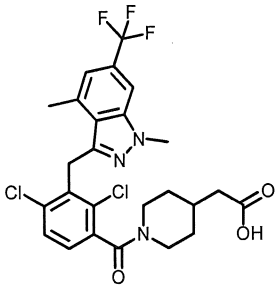
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (113 mg, 97%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (119 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 và 8,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 và 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,08 và 7,07 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,12 (m, 2H).

Ví dụ ED: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

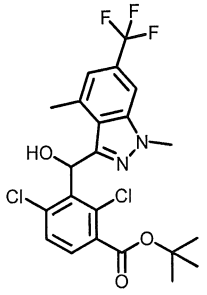


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometyl)-2*H*-inđazol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (76 mg, 64%) được điều chế từ metyl 2-[1-[2,4-điclo-3-[[7-metyl-5-(triflometyl)inđazol-2-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetat (121 mg, 0,22 mmol) (Ví dụ EC, Bước 1). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,70 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,13 (rộng, 1H), 8,55 và 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 và 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,51 và 7,43 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 597 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Ví dụ EE: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

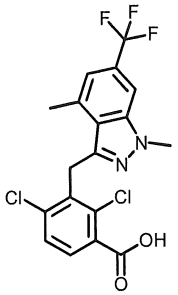


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat



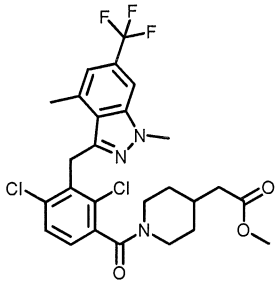
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ FE, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (149 mg, 63%) được điều chế từ 1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-carbalđehyt (100 mg, 0,41 mmol) (Chế phẩm 79) và *tert*-butyl 2,4-điclobenzoat (153 mg, 0,62 mmol) ((Chế phẩm #33, Bước A). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,72 phút; MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,95 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 6,35 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoic



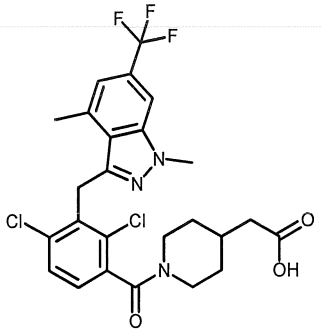
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2 và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C, axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoic (66 mg, 61%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (149 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,50 (rộng, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (110 mg, 82%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,24 mmol) và metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (69,6 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,62 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,59 và 7,56 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,35 và 7,27 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,91 và 3,90 (s, 3H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

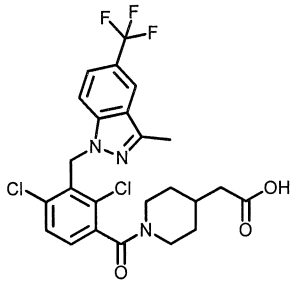
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



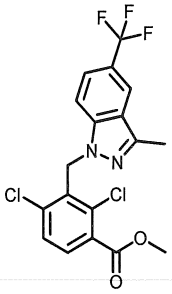
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5 axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (71 mg, 67%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđazol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (105 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,78 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 và 7,57 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,36 và 7,28 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,91 và 3,90 (s, 3H), 3,25 (m, 1H),

3,04 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

Ví dụ EF: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

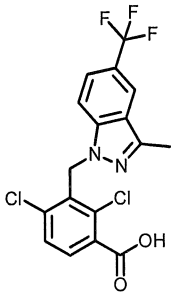


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoat



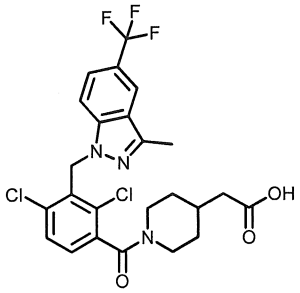
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DD, Bước 1 metyl 2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoat (1,44 g, 86%) được điều chế từ 3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol (800 mg, 4 mmol) và metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (1,5 g, 5,2 mmol) (Chế phẩm #1, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,55 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8,17 (m, 1H), 7,94 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoic



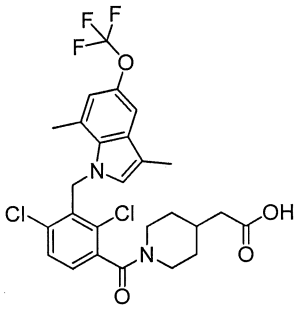
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoic (1,22 g, 88%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoat (1,44 g, 3,45 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,23 phút; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,69 (br., 1H), 8,19 (m, 1H), 7,96 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

Bước 3: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

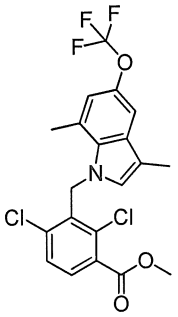


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6 và Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (104 mg, 79%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđazol-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,25 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,71 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 8,19 (s 1H), 94 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,61 và 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,33-7,44 và 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,80 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,47 và 2,46 (ds, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ EG: axit 2-[1-[2,4-điclo-3-[[3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetic

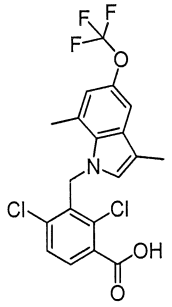


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (336 mg, 62%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol (Chế phẩm #61) (280 mg, 1,22 mmol) và *tert*-butyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (498 mg, 1,46 mmol) (Chế phẩm #1, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,82 phút; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,87 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

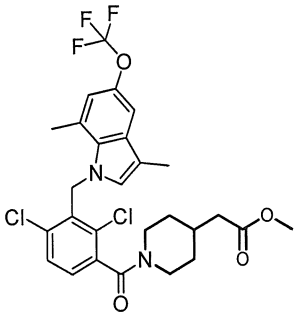
Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (272 mg, 85%) được điều chế từ

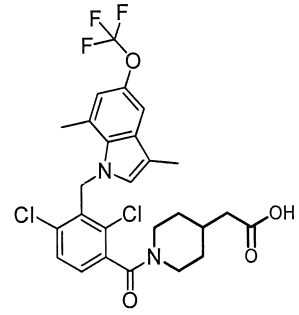
metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (332 mg, 0,7 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,53 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,65 (rộng, 1H), 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (100 mg, 76%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,2 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (90 mg, 0,4 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 và 7,67 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,50 và 6,47 (s, 1H), 5,80 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (m, 1H) 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

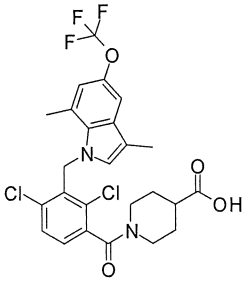
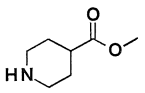
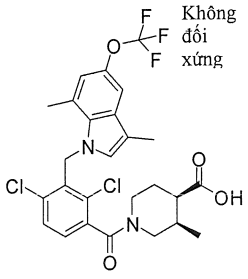
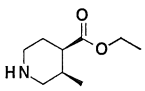
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



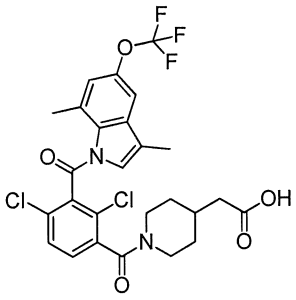
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ 1, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (78 mg,

83%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (96 mg, 0,16 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,96 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 7,69 và 7,68 (d, *J*=8,3Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,50 và 6,46 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

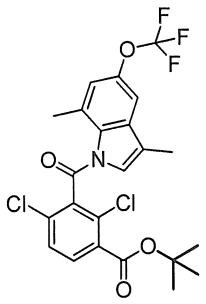
Bảng EG. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (Ví dụ EG Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ EG Bước 3 và 4 với amin thích hợp.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	Este hợp chất trung gian		Axit cuối cùng	
			R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
EG-1			2,64 (Phương pháp i)	557	1,94 (Phương pháp g)	543
EG-2	 Không đối xứng	 (Chế phẩm 84)	2,89 (Phương pháp i)	585	1,97 (Phương pháp g)	557

Ví dụ EH: axit 2-[1-[2,4-điclo-3-[3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)inđol-1-carbonyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetic

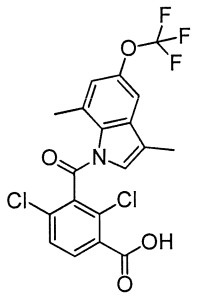


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat



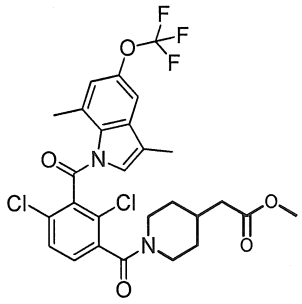
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (330 mg, 40%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol (Chế phẩm 61) (415 mg, 1,81 mmol) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(clocarbonyl)benzoat (513 mg, 1,65 mmol) (Chế phẩm #44). LC/MS (Phương pháp j) : Rt = 2,71 phút; MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,98 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,16 (d, *J*=1,3 Hz, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 2: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat



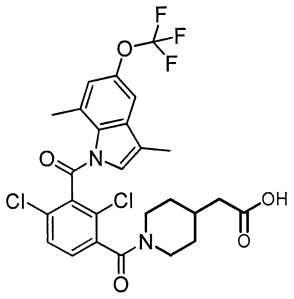
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (280 mg, 96 %) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (330 mg, 0,65 mmol). LC/MS (Phương pháp k) : R_t = 2,56 phút; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,9 (rộng, 1H), 8,04 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,16 (d, *J*=1,2 Hz, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



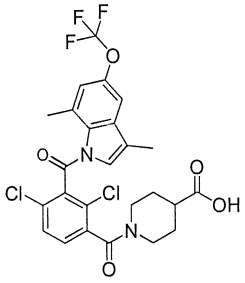
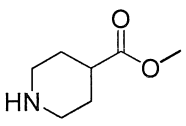
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (93 mg, 71%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (100 mg, 0,22 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (87mg, 0,44mmol). LC/MS (Phương pháp k) : Rt = 2,70 phút; MS *m/z*: 585 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,79 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35 và 7,31 và 7,09 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,12 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

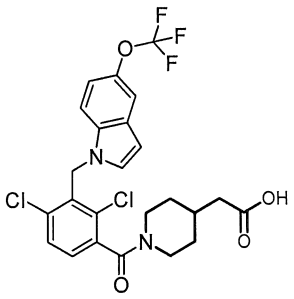


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (48 mg, 55%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (90 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,95 phút; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (rộng, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,43 (rộng, 1H), 7,37 và 7,31 và 7,10 (m, 1H), 7,27 (rộng, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,15 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

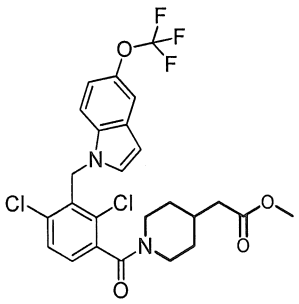
Bảng EH. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (Ví dụ EH, Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ EH, Bước 3 và 4 với amin thích hợp.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	Este hợp chất trung gian		Axit cuối cùng	
			R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
EH-1			2,66 (Phương pháp k)	571	1,94 (Phương pháp g)	559

Ví dụ EI: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

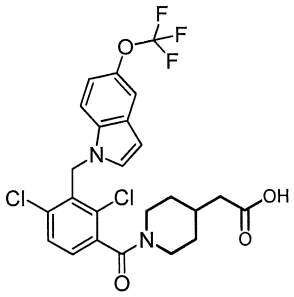


Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



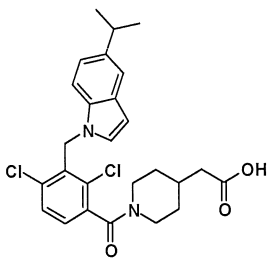
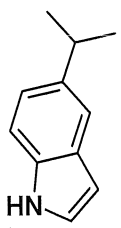
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (141 mg, 77%) được điều chế từ 5-(triflometoxy)-1*H*-inđol (68 mg, 0,34 mmol) và metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (Chế phẩm 53) (192 mg, 0,44 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,60 phút; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,50 và 7,42 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 5,62 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 và 3,58 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

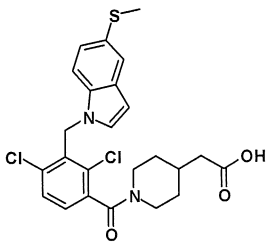
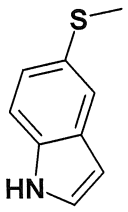
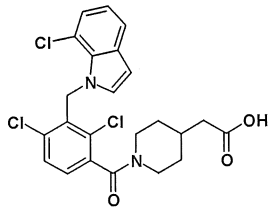
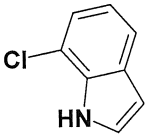
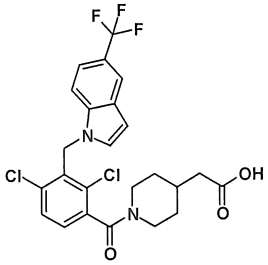
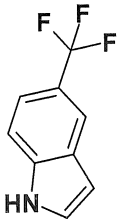
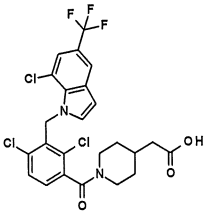
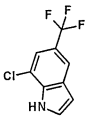
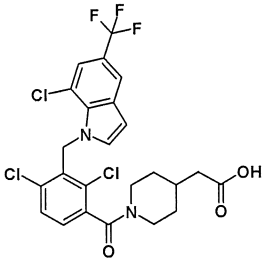
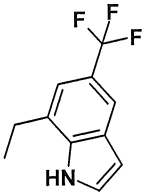
Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

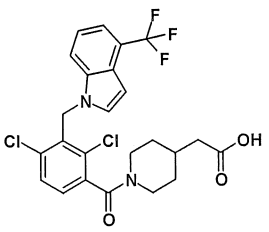
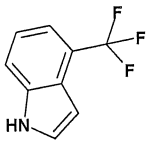


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (75 mg, 58%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (132 mg, 0,24 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,77 phút; MS *m/z*: 529 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,50 và 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 5,62 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

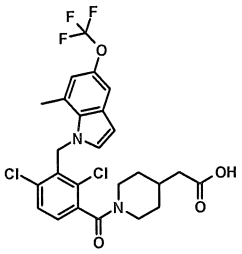
Bảng EI. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (Chế phẩm 53) bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ EI, Bước 1 và 2 với inđol thích hợp.

Ví dụ #	Sản phẩm	Inđol	Este hợp chất trung gian		Axit cuối cùng	
			R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
EI-1			2,69 (Phương pháp i)	501	1,89 (Phương pháp g)	487

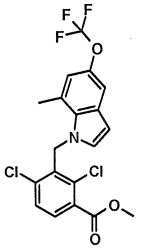
EI-2			2,45 (Phương pháp i)	507	1,69 (Phương pháp g)	491
EI-3			Không được phân lập		1,79 (Phương pháp g)	479
EI-4			1,96 (Phương pháp g)	527	1,78 (Phương pháp g)	513
EI-5		 Chế phẩm 62	2,78 (Phương pháp i)	561	1,96 (Phương pháp g)	547
EI-6		 Chế phẩm 63	2,71 (Phương pháp i)	555	1,91 (Phương pháp g)	541

EI-7			2,55 (Phương pháp i)	527	1,77 (Phương pháp g)	513

Ví dụ EJ: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

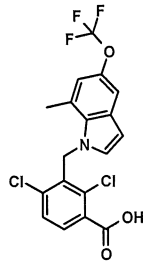


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)



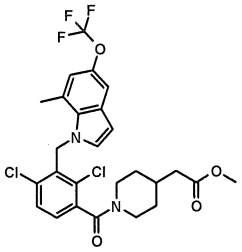
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (910 mg, 69%) được điều chế từ 7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol (Chế phẩm #64) (600mg, 2,8 mmol) và *tert*-butyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (914mg, 3,07 mmol) (Chế phẩm #1, Bước B). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,34 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,88 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,67 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic



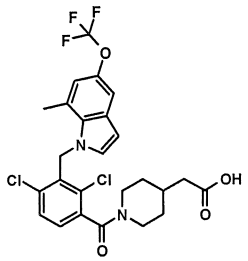
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (840 mg, 91%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (900 mg, 2,08 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,78 (rộng, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,66 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 2,90 (s, 3H)

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



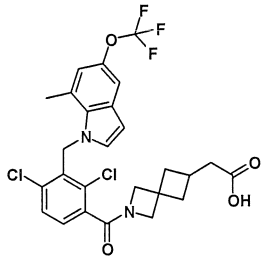
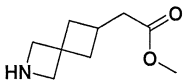
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (240 mg, 82%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (200 mg, 0,48 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (111 mg, 0,57 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,14 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,70 và 7,71 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 và 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,05-1,27 (m, 2H).

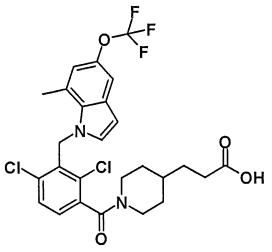
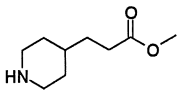
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic A-1668537.0



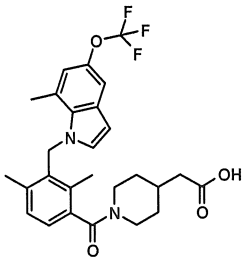
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (150 mg, 67%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (230 mg, 0,41 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,08 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 và 7,45 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,69 và 6,68 (d, *J*=8,1Hz 1H), 6,46 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,15(m, 2H), 1,93(m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,12(m, 2H).

Bảng EJ. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (Ví dụ EJ, Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ EJ, Bước 3 và 4 với amin thích hợp.

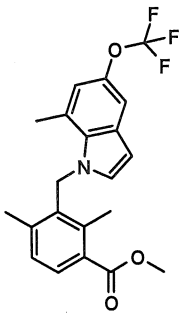
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	Este hợp chất trung gian		Axit cuối cùng	
			R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
EJ-1		 Chế phẩm 82	2,16 (Phương pháp j)	569	1,89 (Phương pháp g)	555

EJ-2			2,74 (Phương pháp i)	571	1,92 (Phương pháp g)	557

Ví dụ EK: axit 2-(1-(2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

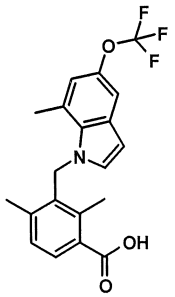


Bước 1: metyl 2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat



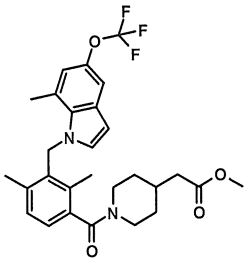
Bổ sung xesi cacbonat (454 mg, 1,4 mmol) và metyl 3-(clometyl)-2,4-đimetylbenzoat (227 mg, 1,1 mmol) (Chế phẩm #54) vào dung dịch của 7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol (Chế phẩm 64) (200 mg, 0,93 mmol) trong ACN (4 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C qua đêm, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng etylaxetat từ 10% đến 20% trong xyclohexan) để tạo ra metyl 2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (300 mg, 64%). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,71 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,46 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,73 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Bước 2: axit 2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic



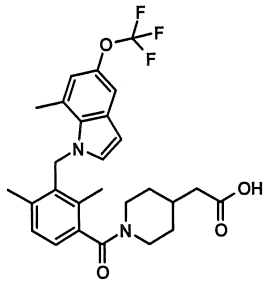
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (245 mg, 84%) được điều chế từ metyl 2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (292 mg, 0,75 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,01 (rộng, 1H), 7,70 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,47 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,38 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



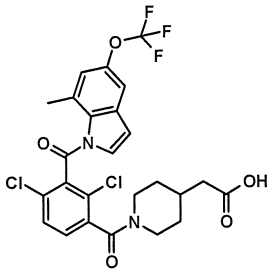
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (135 mg, 90%) được điều chế từ axit 2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (110 mg, 0,29 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (68 mg, 0,35 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,08 phút; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,35 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,16 và 7,08 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,10 và 2,05 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,12 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

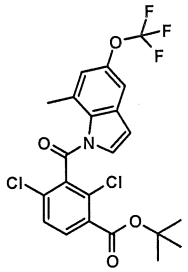


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (115 mg, 85%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-đimetyl-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (130 mg, 0,25 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,84 phút; MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 11,90 (br, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 và 7,21 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,16 và 7,09 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,68 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,10 và 2,05 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,05 (m, 2H).

Ví dụ EL: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

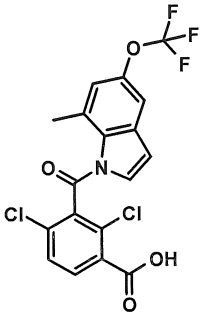


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat



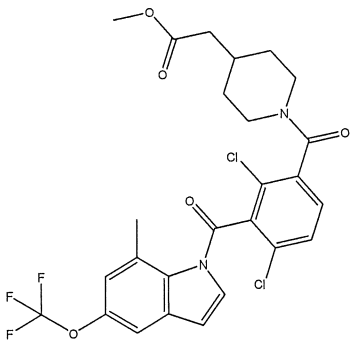
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (840 mg, 88%) được điều chế từ 7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol (Chế phẩm 64) (600 mg, 2,8 mmol) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(flocarbonyl)benzoat (631 mg, 2 mmol) (Chế phẩm 55). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,74 phút; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,84 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic



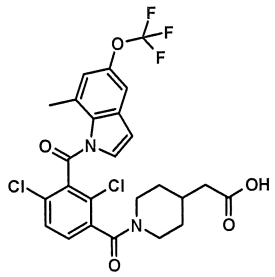
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (705 mg, 97%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (807 mg, 1,65 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,77 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,90 (rộng, 1H), 8,03 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,84 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (240 mg, 82%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (200 mg, 0,48 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (111 mg, 0,57 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,14 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,70 và 7,71 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 và 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,05-1,27 (m, 2H).

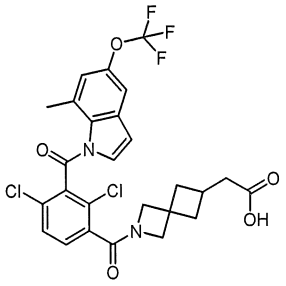
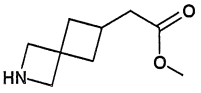
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



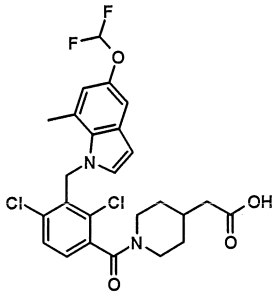
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (150 mg, 67%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-metyl-5-(triflometoxy)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (230 mg, 0,41 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t= 1,88 phút; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,08 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 và 7,45 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,69 và 6,68 (d, *J*=8,1Hz 1H), 6,46 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,03 (m, 1H),

2,89 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,15(m, 2H), 1,93(m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,12(m, 2H).

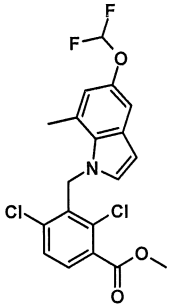
Bảng EL. Các Ví dụ sau đây được điều chế *từ axit 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometoxy)-1H-inđol-1-carbonyl)benzoic* (Ví dụ EL, Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ EL, Bước 3 và 4.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	Este hợp chất trung gian		Axit cuối cùng	
			R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
EL-1		 Chế phẩm 82	2,15 (Phương pháp j)	583	1,89 (Phương pháp g)	569

Ví dụ EM: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

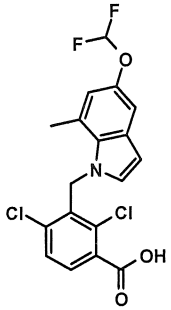


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat



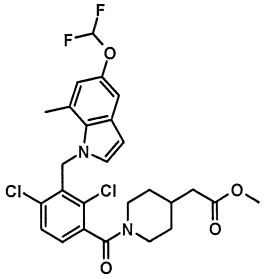
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (300 mg, 47%) được điều chế từ 5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol (Chế phẩm 65) (280 mg, 1,42 mmol) và metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (423 mg, 1,42 mmol) (Chế phẩm #1, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,63 phút; MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,87 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,81(m, 1H), 6,61 (d, *J*=3,1Hz, 1H), 6,39 (d, *J*=3,1Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic



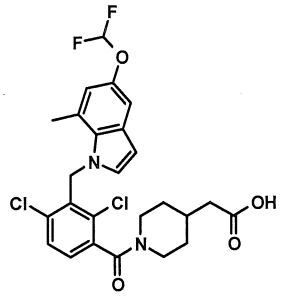
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (270 mg, 93%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (295 mg, 0,7 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,29 phút; MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,74 (rộng, 1H), 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 2,87 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (120 mg, 83%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,25 mmol) và metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (53 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,50 phút; MS *m/z*: 539 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 và 7,68 (dd, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,52 và 7,44 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

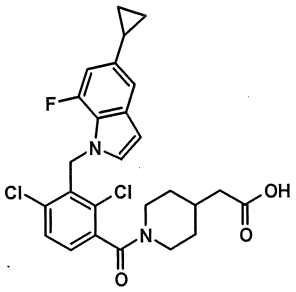
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



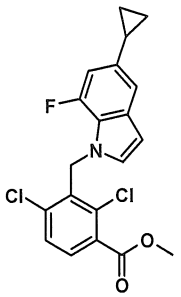
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (105 mg, 85%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-(điflometoxy)-7-metyl-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (120 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,71 phút; MS *m/z*: 525 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 11,13 (rộng, 1H), 7,69 và 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,52 và 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (t, *J*=75 Hz 1H), 6,80 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,47 (m, 1H),

3,29 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ EN: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

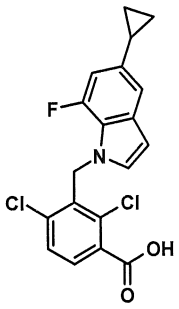


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat



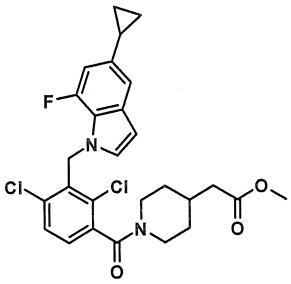
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (610 mg, 68%) được điều chế từ 5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol (Chế phẩm 66) (400 mg, 2,28 mmol) và metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (680 mg, 2,28 mmol) (Chế phẩm #1, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,84 phút; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,76 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic



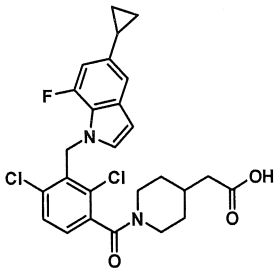
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (602 mg, 97%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (610 mg, 1,55 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,49 phút; MS *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 1,98 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



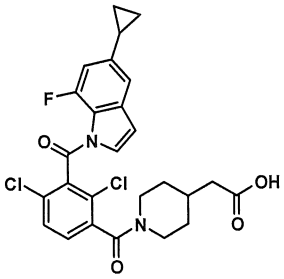
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (115 mg, 84%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,26 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (102 mg, 0,52 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,69 phút; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,67 và 7,65 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,48 và 7,40 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,74 và 6,69 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,69-5,73 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,17 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

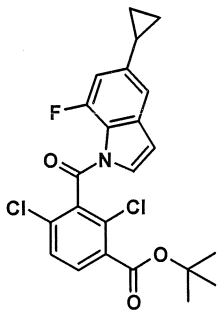


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (114 mg, 99%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (115 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 7,66 và 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,49 và 7,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,73 và 6,70 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,73 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

Ví dụ EO: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

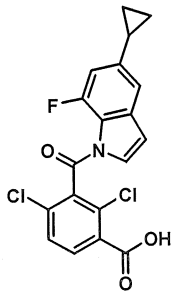


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat



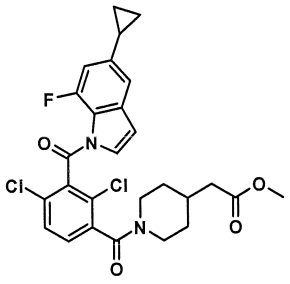
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (1,05 g, 94%) được điều chế từ 5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol (Chế phẩm 66) (400 mg, 2,28 mmol) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(flocarbonyl)benzoat (1 g, 3,4 mmol) (Chế phẩm 55). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,89min; MS *m/z*: 448 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,98 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,56 (m, 9H), 0,99 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (834 mg, 91%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (1 g, 2,3 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,23 phút; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,86 (rộng, 1H), 8,03 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

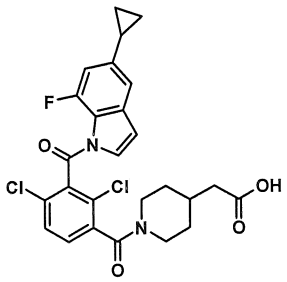
Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (107 mg, 79%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic

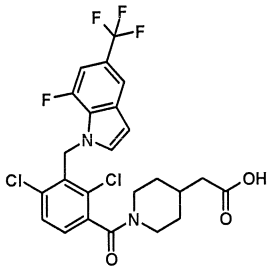
(100 mg, 0,25 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (74 mg, 0,38 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,50 phút; MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,13-7,14 (m, 4H), 7,02-6,74 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 3H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

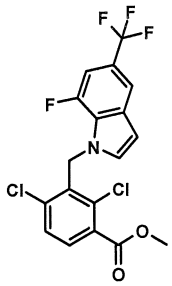


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, 2-(1-axit (2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (80 mg, 77%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(5-xyclopropyl-7-flo-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (107 mg, 0,2 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,72 phút; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,04 (rộng, 1H), 8,12-7,16 (m, 4H), 7,00-6,73 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Ví dụ EP: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

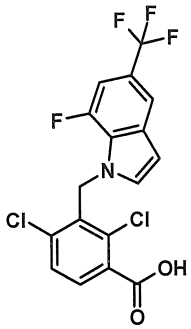


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat



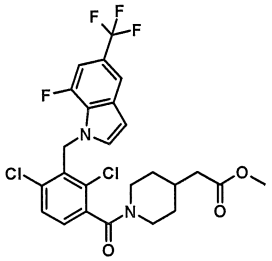
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (324 mg, 69%) được điều chế từ 7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (Chế phẩm 67) (225 mg, 1,1 mmol) và metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (350 mg, 1,1 mmol) (Chế phẩm #1, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,81 phút; MS *m/z*: 420 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,85 (m, 2H), 7,72 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,07 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic



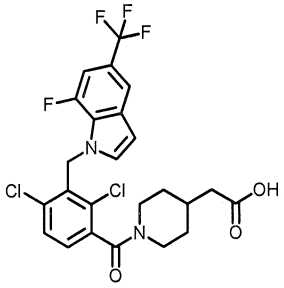
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (299 mg, 97%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoat (320 mg, 0,76 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,47 phút; MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,73 (rộng, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,70 (*J*=8,3 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,06 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,88 (s, 2H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (103 mg, 77%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,26 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (71 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,67 phút; MS *m/z*: 545 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,68 và 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,50 và 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,84 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

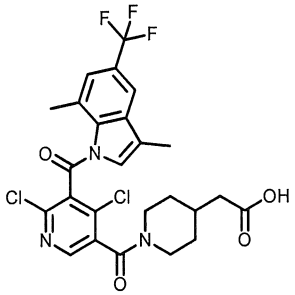
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



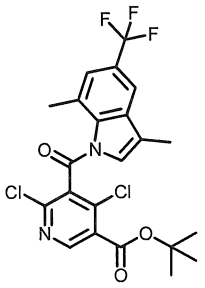
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (84 mg, 83%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((7-flo-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (103 mg, 0,17 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (br, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 và 6,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,51 và 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,84 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,02 (m,

1H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ EQ: axit 2-(1-(4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

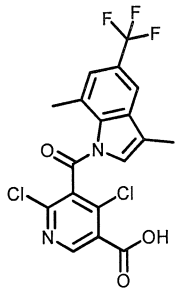


Bước 1: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinat



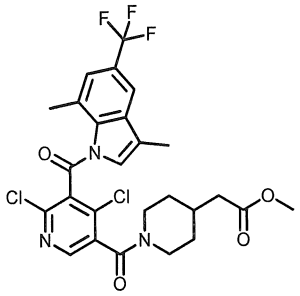
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 1, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinat (1,36 g, 63%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (Chế phẩm #43) (0,95 g, 4,46 mmol) và *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(clocarbonyl)nicotinat (2,07 g, 6,68 mmol) (Chế phẩm 56). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,81 phút; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).

Bước 2: axit 4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinic



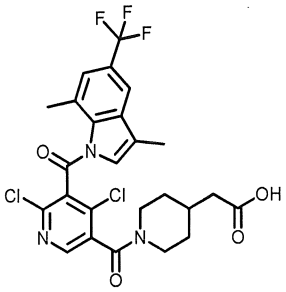
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinic (1,48 g, 100%) được điều chế *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinat (1,36 g, 2,79 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,30 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 14,20 (rộng, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



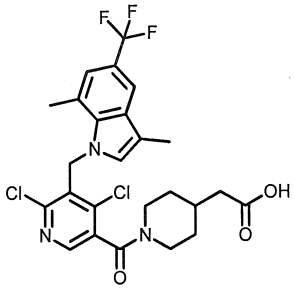
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (280 mg, 42%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinic (500 mg, 1,16 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (337 mg, 1,74 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,48 phút; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,70 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 và 7,50 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,18 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

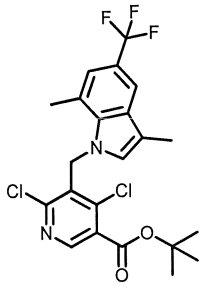


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic (176 mg, 64%) được điều chế từ metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (278 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t= 1,86 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (rộng, 1H), 8,70 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 và 7,50 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,73 và 3,45 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ví dụ ER: axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

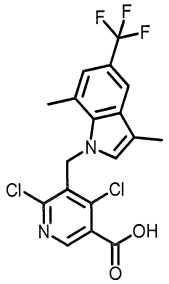


Bước 1: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinat



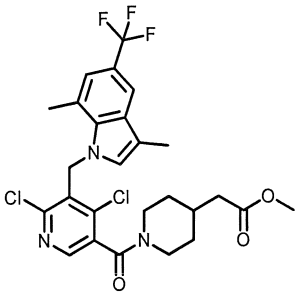
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinat (85 mg, 28%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (Chế phẩm #43) (100 mg, 0,47 mmol) và *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)nicotinat (167 mg, 0,47 mmol) (Chế phẩm 57). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,66 phút; MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 2: axit 4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinic (80 mg, 70%) được điều chế từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinat (85 mg, 0,18 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,30 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 14,14 (rộng, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

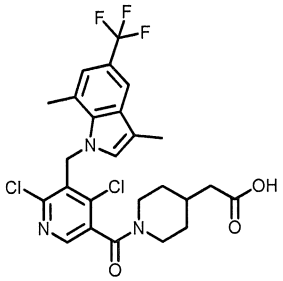
Bước 3: metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (60 mg, 60%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinic (70 mg, 0,17 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (41,8

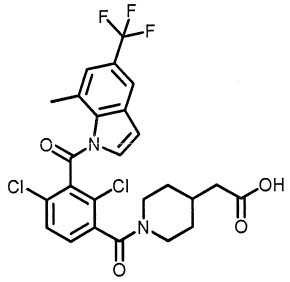
mg, 0,21 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,58 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,56 và 8,49 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 và 6,73 (s, 1H), 5,88 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,50 và 3,57 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

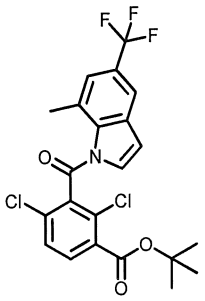


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ O, Bước 4, axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic (36 mg, 70%) được điều chế từ metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (50 mg, 0,09 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,80 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 8,56 và 8,49 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,75 và 6,73 (s, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,19 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Ví dụ ES: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

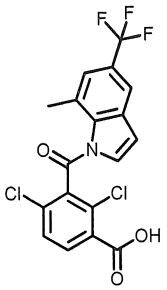


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat



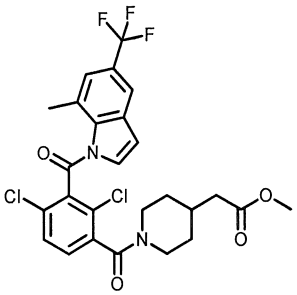
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (684 mg, 72%) được điều chế từ 7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol (Chế phẩm #49) (400 mg, 2 mmol) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(clocarbonyl)benzoat (684 mg, 2,2 mmol) (Chế phẩm #44). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,61 phút; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,00 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic



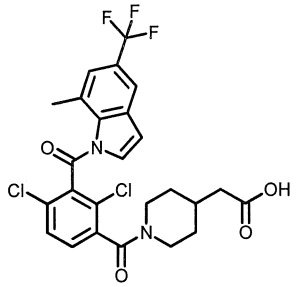
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (595 mg, 99%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoat (684 mg, 1,5 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,68 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,91 (rộng, 1H), 8,06 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



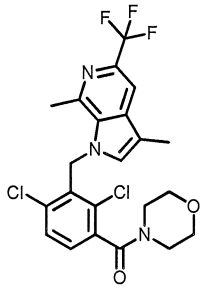
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (118 mg, 88%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoic (100 mg, 0,24 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (93 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,58 phút; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,93 (m, 1H), 7,82 và 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72-7,35 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,18 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



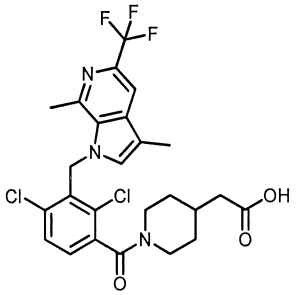
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (99 mg, 84%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(7-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-inđol-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (118 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,86 phút; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,16 (rộng, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81 và 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72-7,36 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,55 và 3,24 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Ví dụ ET: (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

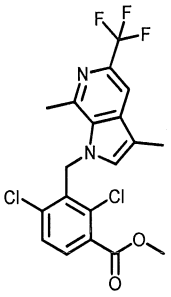


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, (2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (101 mg, 67%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin (Chế phẩm 68) (66 mg, 0,31 mmol) và (2,4-điclo-3-(clometyl)phenyl)(morpholino)metanon (105 mg, 0,34 mmol) (Chế phẩm #11). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,68 phút; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,96 (d, *J*=15 Hz, 1H), 5,89 (d, *J*=15 Hz, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,20 (m, 3H).

Ví dụ EU: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

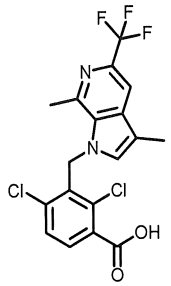


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoat



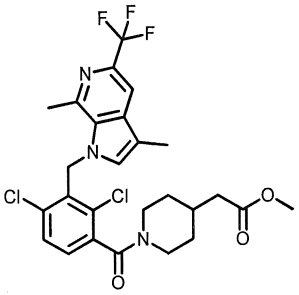
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoat (600 mg, 74%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin (Chế phẩm 68) (300 mg, 1,4 mmol) và metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (417 mg, 1,4 mmol) ((Chế phẩm #1, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 2,60 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoic



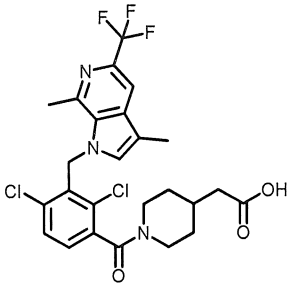
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoic (610 mg, 99%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoat (600 mg, 1,4 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,23 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



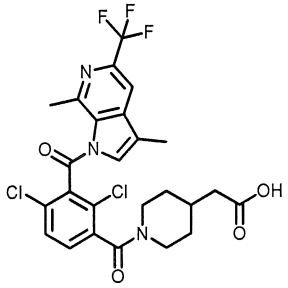
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (225 mg, 73%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoic (230 mg, 0,55 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (117 mg, 0,60 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,46 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,72 và 7,71 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,54 và 7,47 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,82 và 6,80 (s, 1H), 5,92 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

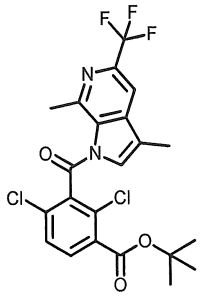


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (130 mg, 59%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (225 mg, 0,40 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,63 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (rộng, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 và 7,70 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,55 và 7,53 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,82 và 6,79 (s, 1H), 5,92 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,12 (m, 2H).

Ví dụ EV: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

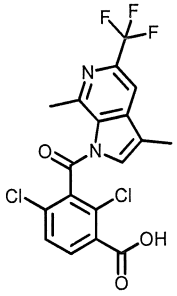


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoat



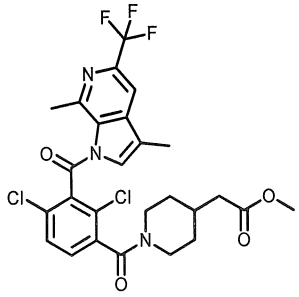
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoat (690 mg, 68%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin (Chế phẩm 68) (350 mg, 1,6 mmol) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(clocarbonyl)benzoat (911 mg, 2,94 mmol) (Chế phẩm #44). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,80 phút; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoic



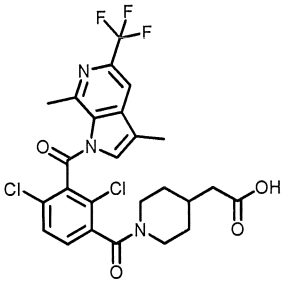
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoic (370 mg, 52%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoat (690 mg, 1,4 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,19 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,08 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,24 (d, *J*=1,3 Hz, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



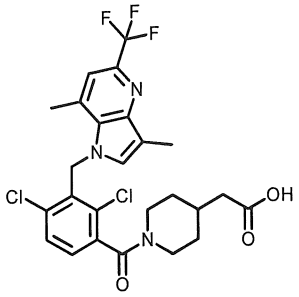
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (85 mg, 58%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoic (100 mg, 0,23 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (49 mg, 0,25 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,45 phút; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,67 (m, 1,5H), 7,48 (m, 0,5H), 4,46 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,25 và 2,24 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

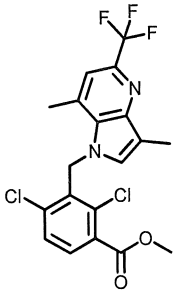


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (48 mg, 57%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđin-1-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (85 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,70 (m, 1,5H), 7,47 (m, 0,5H), 3,60 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ EW: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



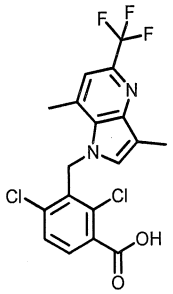
Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DH, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoat (579 mg, 96%) được điều chế từ 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin (300 mg, 1,4 mmol) (Chế phẩm 69) và metyl 3-(bromometyl)-2,4-điclobenzoat (417 mg, 1,4 mmol) (Chế phẩm #1, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,56 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$;

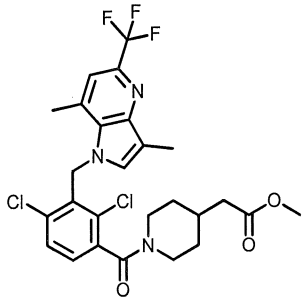
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,19 (m, 3H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoic (545 mg, 97%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoat (579 mg, 1,34 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,23 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,70 (rộng, 1H), 7,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,19 (m, 3H).

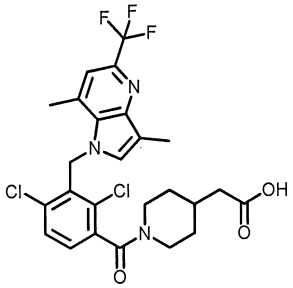
Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (86 mg, 64%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,24 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (93 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,44 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,71 và 7,69 (d, J=8,3

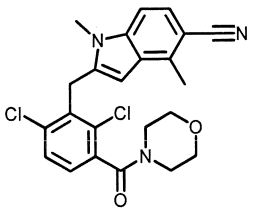
Hz, 1H), 7,53 và 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,93 và 6,91 (m, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

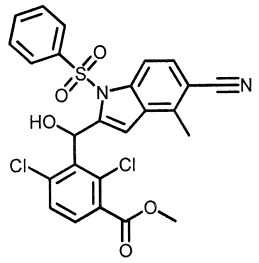


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (64 mg, 80%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyriđin-1-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (81 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,20 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,18 (rộng, 1H), 7,70 và 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 và 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 và 6,91 (s, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,20 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ EX: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril

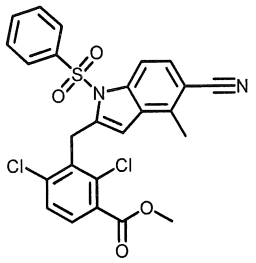


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (1,92 g, 76%) được điều chế từ *N*-(4-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (1,7 g, 4,3 mmol) (Chế phẩm 70) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (1,2 g, 4,7 mmol) (Chế phẩm #1). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,41 phút; MS *m/z*: 587 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,01 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,04 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

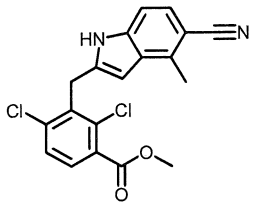
Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (10459453-791-001)



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,74 g, 85%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (1,9 g, 3,6 mmol).

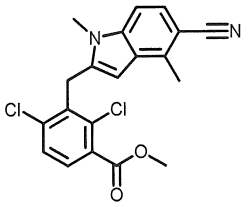
LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,74 phút; MS *m/z*: 513 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,14 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,86 (m, 4H), 6,05 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



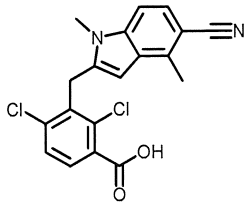
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,13 g, 83%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,72 g, 3,3 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,38 phút; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,63 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,03 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,1 g, 94%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,1 g, 2,95 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,48 phút; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

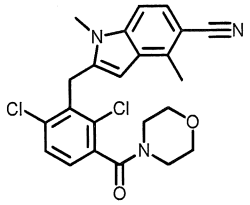
Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (1,01 g, 93%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,1 g, 2,81 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

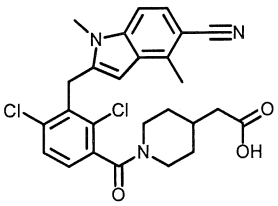
300MHz): δ 13,71 (rộng, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Bước 6: 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril

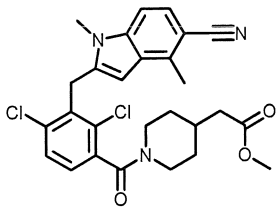


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-5-carbonitril (80 mg, 66%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,27 mmol) và morpholin (28 mg, 0,32 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,60 phút; MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,68 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ví dụ EY: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

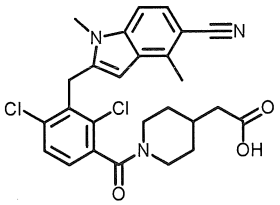


Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



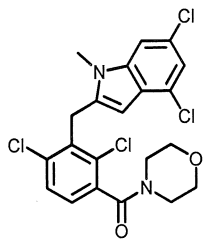
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (150 mg, 84%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (130 mg, 0,35 mmol) (Ví dụ EX, Bước 5) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (81 mg, 0,42 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,33 phút; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 và 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 5,76 và 7,72 (s, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,49 và 2,47 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

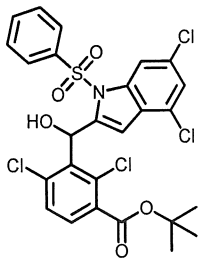


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (122 mg, 88%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((5-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (140 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,56 phút; MS *m/z*: 498 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 7,66 và 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 5,76 và 5,72 (s, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,89 và 3,88 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,49 và 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ EZ: (2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

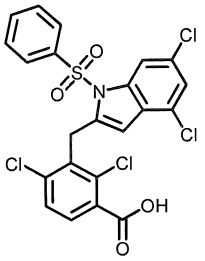


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat



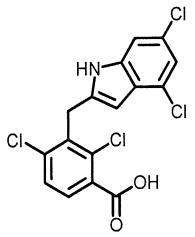
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (870 mg, 44%) được điều chế từ 4,6-điclo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (1,08 g, 3,31 mmol) (Chế phẩm 71) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (900 mg, 3,27 mmol) (Chế phẩm #33, Bước B). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,70 phút; MS *m/z*: 658 $[M-H]^-$ + CH3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,54 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



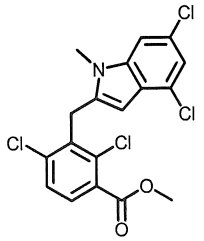
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (565 mg, 60%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (1 g, 1,76 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,30 phút; MS *m/z*: 526 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,68 (rộng, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,57 (m, 2H).

Bước 3: axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (416 mg, 53%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (465 mg, 0,9 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 386 $[M-H]^-$

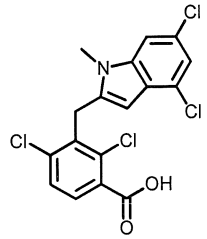
Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (268 mg, 73%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (342 mg, 0,87 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,85 phút; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*=1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

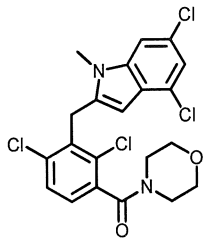
Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (165 mg, 51%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (265 mg, 0,63 mmol). LC/MS

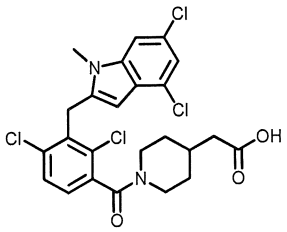
(Phương pháp i) : R_t = 2,53 phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,68 (rộng, 1H), 7,76 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,14 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Bước 6: (2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon

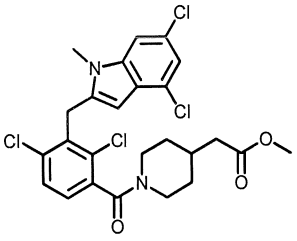


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, (2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (39 mg, 52%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (80 mg, 0,16 mmol) và morpholin (27,7 mg, 0,32 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,96 phút; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (m, 2H).

Ví dụ FA: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

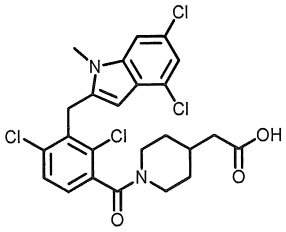


Bước 1: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



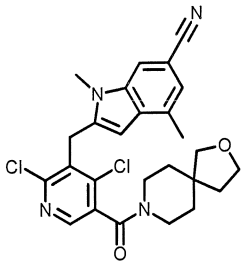
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (32 mg, 47%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (63 mg, 0,12 mmol) (Ví dụ EZ, Bước 5) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (96 mg, 0,5 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,69 phút; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 (m, 2H), 7,44 và 7,37 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,87 và 3,86 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Bước 2: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

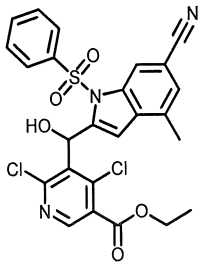


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (17 mg, 57%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4,6-điclo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (30 mg, 0,055 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,13 (rộng, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 và 7,37 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,87 và 3,86 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ FB: 2-((2,4-điclo-5-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecan-8-carbonyl)pyriđin-3-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril

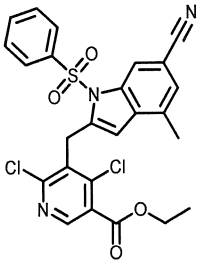


Bước 1: etyl 4,6-điclo-5-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)nicotinat



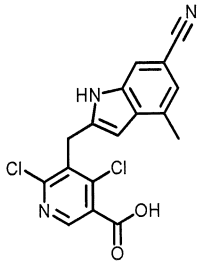
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, etyl 4,6-điclo-5-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)nicotinat (4,46 g, 41%) được điều chế từ *N*-(5-xyano-2-iođo-3-metylphenyl)benzensulfonamit (7,91 g, 19,8 mmol) (Chế phẩm #18) và etyl 4,6-điclo-5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)nicotinat (6,53g, 23,82 mmol) (Chế phẩm #38). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 544 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,37 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 2: etyl 4,6-điclo-5-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat



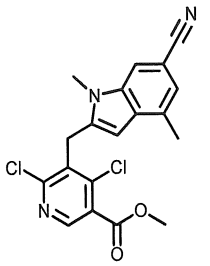
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, etyl 4,6-điclo-5-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (3,6 g, 83%) được điều chế từ etyl 4,6-điclo-5-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)nicotinat (4,46 g, 8,19 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,71 phút; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,37 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,34 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước 3: axit 4,6-điclo-5-((6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic



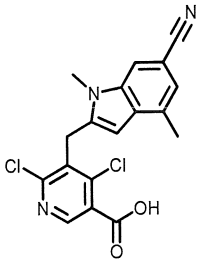
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 4,6-điclo-5-((6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (3,1 g, 100%) được điều chế từ etyl 4,6-điclo-5-((6-xyano-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (3,55 g, 6,73 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Bước 4: metyl 4,6-điclo-5-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat



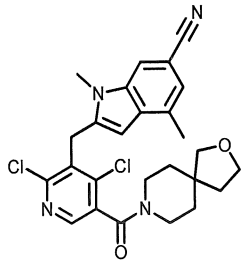
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 4,6-điclo-5-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (1,05 g, 31%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((6-xyano-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (3,1 g, 8,61 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,35 phút; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,84 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (ds, 3H), 2,34 (s, 3H).

Bước 5: axit 4,6-điclo-5-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic



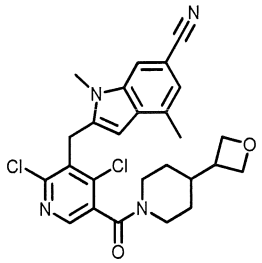
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 4,6-điclo-5-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (870 mg, 86%) được điều chế từ metyl 4,6-điclo-5-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (1,05 g, 2,7 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,74 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Bước 6: 2-((2,4-điclo-5-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecan-8-carbonyl)pyriđin-3-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril



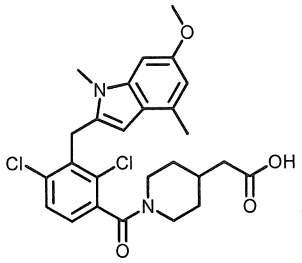
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, 2-((2,4-điclo-5-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecan-8-carbonyl)pyriđin-3-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (20 mg, 15%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (100 mg, 0,27 mmol) và 2-oxa-8-azaspiro[4.5]đecan (49 mg, 0,35 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,60 phút; MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,48 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 4H).

Ví dụ FC: 2-((2,4-điclo-5-(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl)pyriđin-3-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril

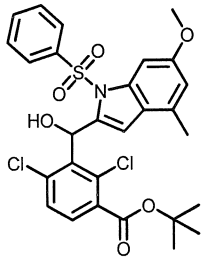


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, 2-((2,4-điclo-5-(4-(oxetan-3-yl)piperiđin-1-carbonyl)pyriđin-3-yl)metyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (54 mg, 38%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-((6-xyano-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (100 mg, 0,27 mmol) và 4-(oxetan-3-yl)piperiđin (49 mg, 0,35 mmol) (Ví dụ FB, Bước 5). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,56 phút; MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,51 và 8,44 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,88 và 5,83 (s, 1H), 4,46 (m, 7H), 3,90 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,35 và 2,33 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,02 (m, 2H).

Ví dụ FD: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



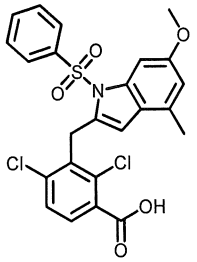
Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (732 mg, 45%) được điều chế từ 6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (857 mg, 2,84 mmol) (Chế phẩm 72) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (939 mg, 3,41 mmol) (Chế phẩm #33, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,71 phút; MS *m/z*: 634 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,90 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,57

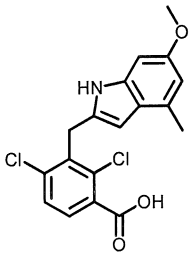
(m, 4H), 7,31 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



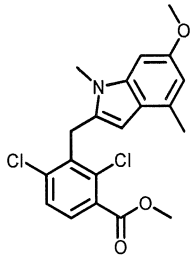
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-((6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (638 mg, 100%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (730 mg, 1,27 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,44 phút; MS *m/z*: 504 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,65 (rộng, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,47 (m 1H), 6,71 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Bước 3: axit 2,4-điclo-3-((6-metoxy-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



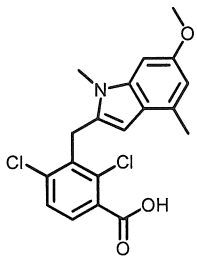
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 2,4-điclo-3-((6-metoxy-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (55 mg, 1,1 mmol) và sử dụng dưới dạng thô trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,11 phút; MS *m/z*: 364 $[M+H]^+$

Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



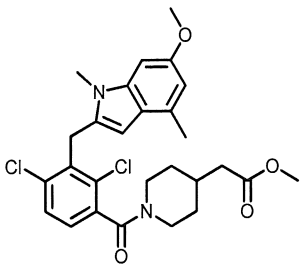
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (500 mg, 100%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-metoxy-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic thô. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,53 phút; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,77 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



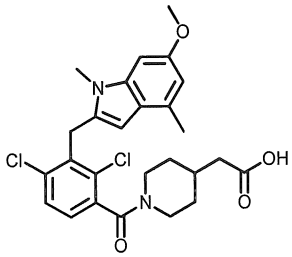
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (305 mg, 62%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (509 mg, 1,3 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,20 phút; MS *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,59 (rộng, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Bước 6: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



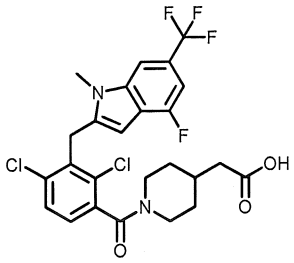
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (83 mg, 61%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,26 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (102 mg, 0,53 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 và 7,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 và 7,34 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,42 và 5,39 (s, 1H), 4,41 (m, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,59 và 3,57 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,22 và 2,21 (s, 3H), 1,86-2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Bước 7: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

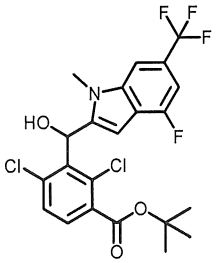


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (55 mg, 68%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-metoxy-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (80 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,13 phút; MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,08 (s, 1H), 7,64 và 7,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 và 7,34 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,43 và 5,40 (s, 1H), 4,36 (m, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,27 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,21 và 2,21 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Ví dụ FE: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

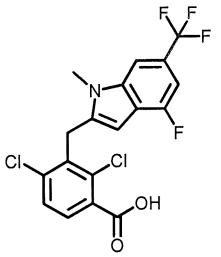


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat



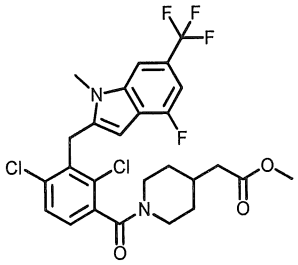
Bổ sung từng giọt lithi điisopropylamit (0,230 ml, 0,461 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 2,4-điclobenzoat (125 mg, 0,507 mmol) (Chế phẩm #33, Bước A) trong THF (1,5 ml) dưới argon và đã làm lạnh ở nhiệt độ -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C sau đó bổ sung 4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbalđehyt (113 mg, 0,461 mmol) (Chế phẩm #73) trong dung dịch trong THF (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ -78°C. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hai lần với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng EtOAc 5-20% trong xyclohexan) để tạo ra *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (156 mg, 69%). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,76 phút; MS *m/z*: 492 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=10,7, 0,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



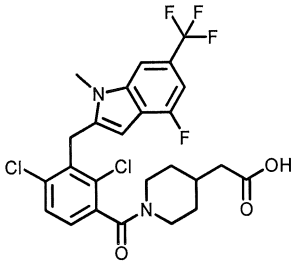
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (43 mg, 100%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (50 mg, 0,1 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,43 phút; MS *m/z*: 420 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,50 (rộng, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*=10,4, 0,7 Hz, 1H), 5,69 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



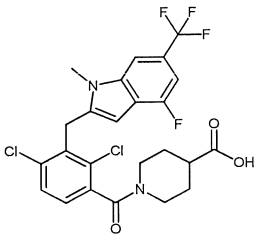
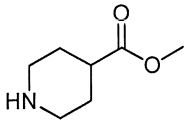
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (48 mg, 60%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (60 mg, 0,14 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (41 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,58 phút; MS *m/z*: 559 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,66 và 7,65 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,45 và 7,38 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 5,72 và 5,68 (s, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

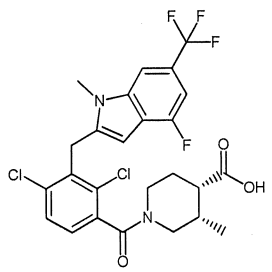
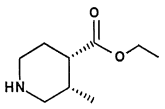
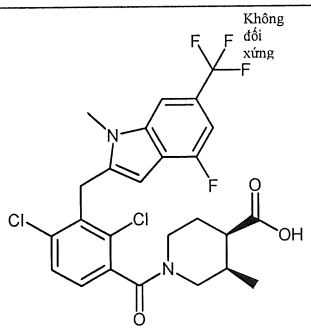
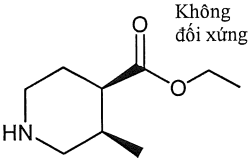
Bước 4: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



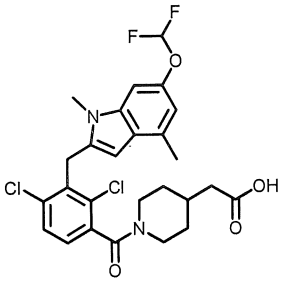
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (40 mg, 86%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (46 mg, 0,08 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 545 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,14 (rộng, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 và 7,65 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,45 và 7,38 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 5,72 và 5,68 (s, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,97 và 3,96 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Bảng FE. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((4-flo-1-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ FE, Bước 2) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ FE, các Bước 3 và 4.

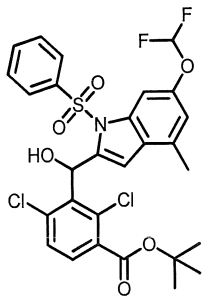
Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	Este hợp chất trung gian		Axit cuối cùng	
			R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
FE-2			2,60 (Phương pháp i)	545	1,81 (Phương pháp g)	531

FE-3	Không đối xứng 	 Chế phẩm 83	2,76 (Phương pháp i)	573	1,84 (Phương pháp g)	545
FE-4	Không đối xứng 	 Không đối xứng Chế phẩm 84	2,76 (Phương pháp i)	573	1,84 (Phương pháp g)	545

Ví dụ FF: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



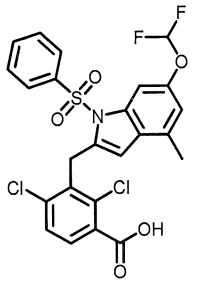
Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (807 mg, 36%) được điều chế từ 6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (1,2

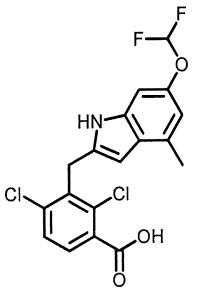
g, 3,6 mmol) (Chế phẩm #ZZ-24) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (1 g, 3,97 mmol) (Chế phẩm #33, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,77 phút; MS *m/z*: 670 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,88 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,56 (m, 5H), 7,23 (t, *J*=73 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (666 mg, 100%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (655 mg, 1 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : Rt = 1,92 phút; MS *m/z*: 540 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,6 (rộng, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,66 (m, 3H), 7,24 (t, *J*=74,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

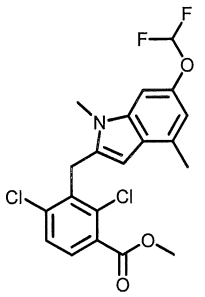
Bước 3: axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (456 mg, 100%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (616 mg, 1,1 mmol). Chất thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,53 phút; MS *m/z*: 400

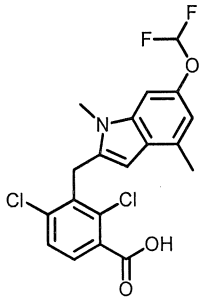
$[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,05 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,99 (t, *J*=75,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



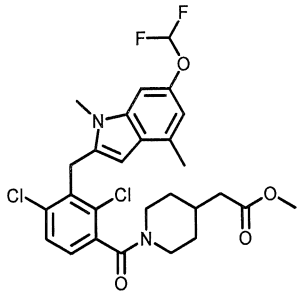
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (350 mg, 72%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-4-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (456 mg, 1,1 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,10 phút; MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,78 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



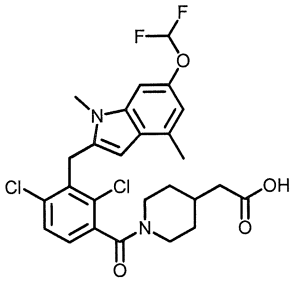
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (319 mg, 94%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (349 mg, 0,8 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,70 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Bước 6: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (123 mg, 92%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (100 mg, 0,24 mmol) và metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (51,4 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 553 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,65 (m, 1H), 7,74 và 7,36 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,54 và 5,51 (s, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,27 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

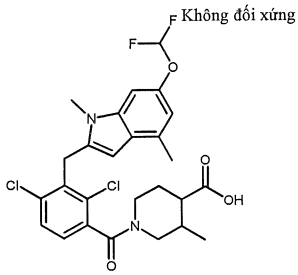
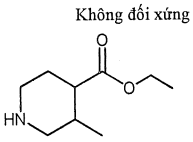
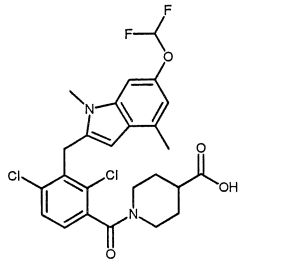
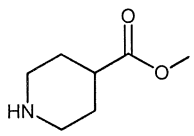
Bước 7: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



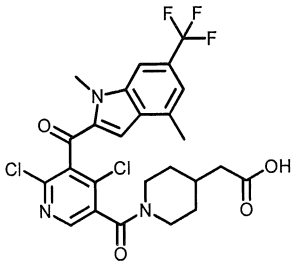
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (98 mg, 83%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (120 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,72 phút; MS *m/z*: 539 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,07 (rộng, 1H), 7,65 và 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 và 7,72 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,54 và 5,51 (s, 1H), 4,43 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,25

(m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,29 và 2,28 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

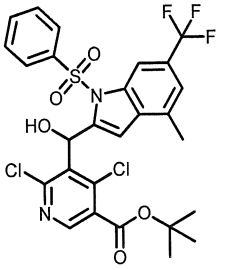
Bảng FF. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ FF, Bước 5) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ FF, các Bước 6 và 7.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	Este hợp chất trung gian		Axit cuối cùng	
			R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
FF-1		 Chế phẩm 84	2,64 (Phương pháp i)	567	1,7 (Phương pháp g)	539
FF-2			2,48 (Phương pháp i)	539	1,66 (Phương pháp g)	525

Ví dụ FG: axit 2-(1-(4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

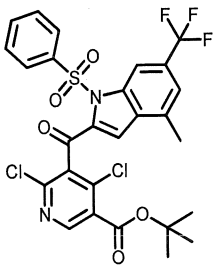


Bước 1: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (5,45 g, 55%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)benzensulfonamit (7,06 g, 16 mmol) (Chế phẩm #16) và *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)nicotinat (5,8 g, 19,2 mmol) (Chế phẩm 60). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,77 phút; MS *m/z*: 615 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

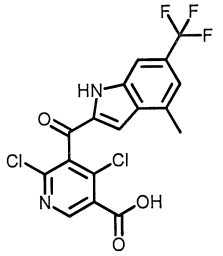
Bước 2: *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ AD, Bước 2, *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinat (3,84 g, 71%) được điều chế từ *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-

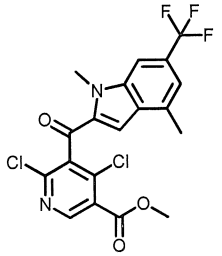
(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)nicotinat (5,4 g, 8,77 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,91 phút; MS *m/z*: 613 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,80 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 3: axit 4,6-điclo-5-(4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinic



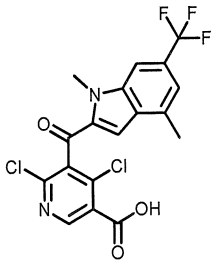
Bổ sung natri hyđroxit (30,5 ml, 30,5 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 4,6-điclo-5-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinat (3,74 g, 6,1 mmol) trong THF (75 ml) và khuấy hỗn hợp 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng và 6 giờ ở nhiệt độ 50°C. Làm bay hơi một phần hỗn hợp phản ứng và sau đó bổ sung HCl 1M. Lọc chất kết tủa tạo thành để tạo ra axit 4,6-điclo-5-(4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinic (3,25 g, 59%). Nó được sử dụng thô như vậy trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) : Rt = 201 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$

Bước 4: metyl 4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinat



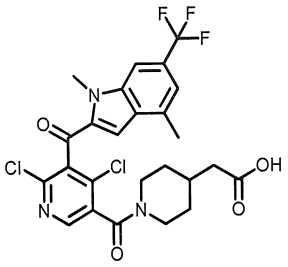
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinat (850 mg, 24%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-(4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinic (3,25 g, 7,79 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,06 phút; MS *m/z*: 445 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Bước 5: axit 4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinic



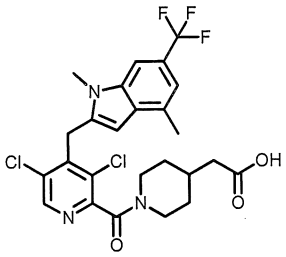
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinic (780 mg, 95%) được điều chế từ metyl 4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinat (0,85 g, 1,9 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,20 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 14,22 (rộng, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Bước 6: axit 2-(1-(4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

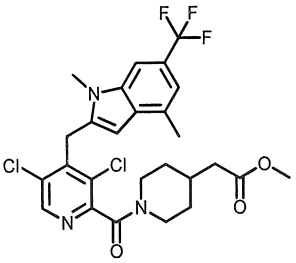


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, sau đó là Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic (59 mg, 46%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-carbonyl)nicotinic (100 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,81 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,66 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,18 (m, 2H).

Ví dụ FH: axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

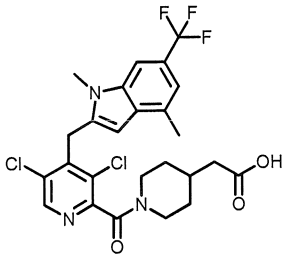


Bước 1: metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



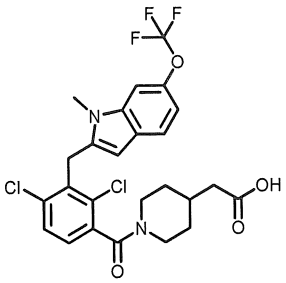
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (89 mg, 74%) được điều chế từ axit 3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinic (90 mg, 0,21 mmol) (Ví dụ BE, Bước 5). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,48 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Bước 2: axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

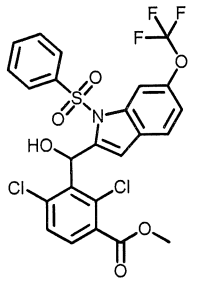


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic 60 mg, 70%) được điều chế từ axit metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (85 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,76 phút; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (rộng, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,48 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ví dụ FI: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

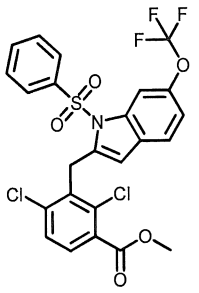


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



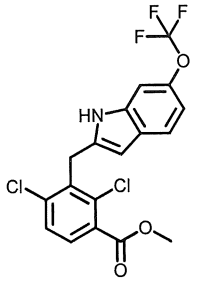
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (2,32 g, 80%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-5-(triflometoxy)phenyl)benzensulfonamit (2,2 g, 4,96 mmol) (Chế phẩm 75) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (1,54 g, 5,96 mmol) (Chế phẩm #1). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 632 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,93 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



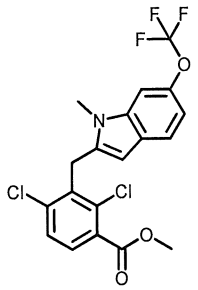
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, metyl 2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (2,25 g, 98%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (2,3 g, 4 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,61 (m 2H), 3,87 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



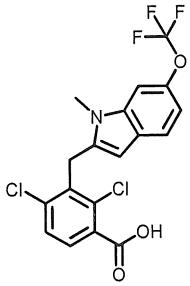
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, metyl 2,4-điclo-3-((6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,4 g, 60%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (2,6 g, 4,6 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,38 phút; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,30 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



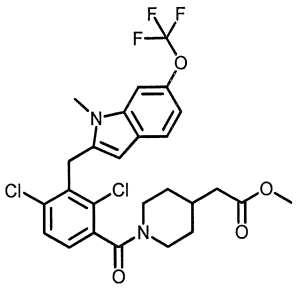
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,1 g, 54%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,35 g, 3,23 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,79 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



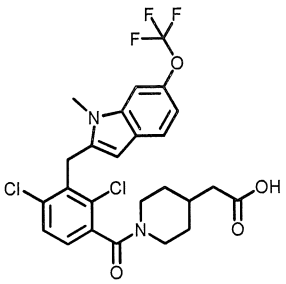
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (990 mg, 100%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1 g, 3,3 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,47 phút; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,64 (rộng, 1H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Bước 6: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



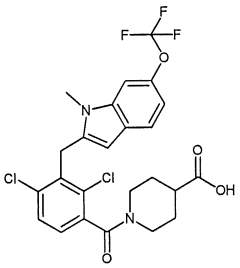
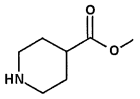
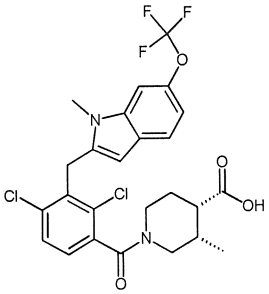
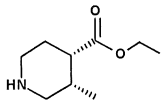
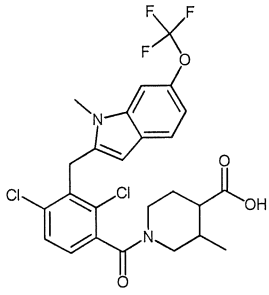
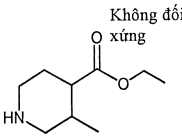
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (180 mg, 88%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (150 mg, 0,36 mmol) và metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat hyđroclorua (83 mg, 0,43 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,64 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 và 7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (m, 1,5H), 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 6,94 (m, 1H), 5,63 và 6,60 (s, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Bước 7: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

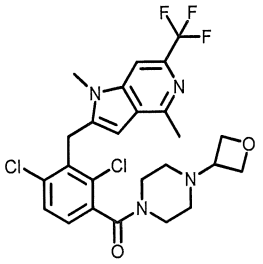


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (150 mg, 88%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (170 mg, 0,30 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,64 và 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (m, 1,5H), 7,36 (d, *J*=8,4 Hz, 0,5H), 6,4 (m, 1H), 5,63 và 5,61 (s, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

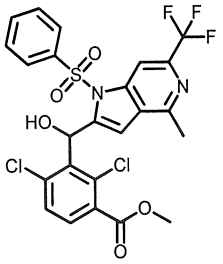
Bảng FI. Các Ví dụ sau đây được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (Ví dụ FI, Bước 5) bằng cách sử dụng cùng quy trình với amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ FI, các Bước 6 và 7.

Ví dụ #	Sản phẩm	Amin	Este hợp chất trung gian		Axit cuối cùng	
			R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t phút	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
FI-1			2,60 (Phương pháp i)	543	1,81 (Phương pháp g)	529
FI-2	Không đối xứng 	 Chế phẩm 83	2,76 (Phương pháp i)	571	1,84 (Phương pháp g)	543
FI-3	Không đối xứng 	Không đối xứng  Chế phẩm 84	2,75 (Phương pháp i)	571	1,80 (Phương pháp g)	543

Ví dụ FJ: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon

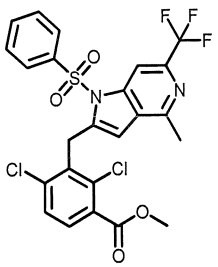


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



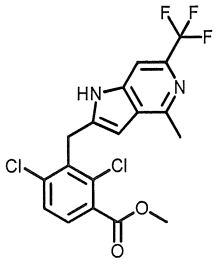
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (1,16 g, 60%) được điều chế từ *N*-(3-iođo-2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzensulfonamit (1,5 g, 3,4 mmol) (Chế phẩm #39) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (1,0 g, 4 mmol) (Chế phẩm #1). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,46 phút; MS *m/z*: 573 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



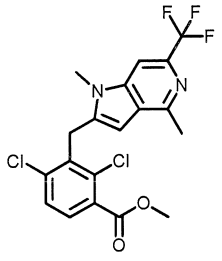
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ Z, Bước 2, metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (644 mg, 58%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (946 mg, 1,6 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,79 phút; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,32 (s, 1H), 8,05 (m 2H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (471 mg, 98%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (644 mg, 1,15 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,30 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,95 (rộng, 1H), 7,77 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

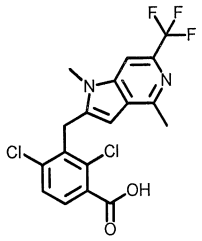
Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (500 mg, 100%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-

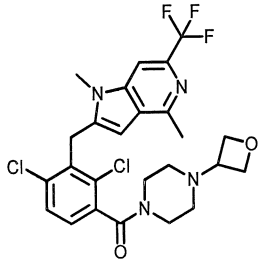
2-yl)metyl)benzoat (468 mg, 1,12 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (350 mg, 75%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (484 mg, 1,12 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,03 phút; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

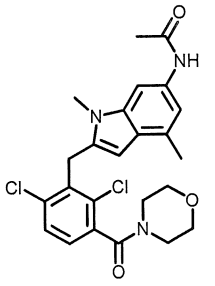
Bước 6: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon



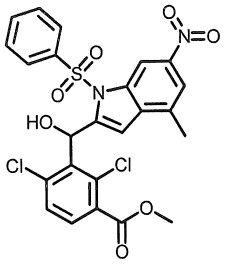
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metanon (64 mg, 59%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1*H*-pyrolo[3,2-c]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (80 mg, 0,19 mmol) và 1-(oxetan-3-yl)piperazin (41 mg, 0,29 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,39 phút; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=8,4

Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,48 (m, 6H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

Ví dụ FK: *N*-(2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-yl)axetamit

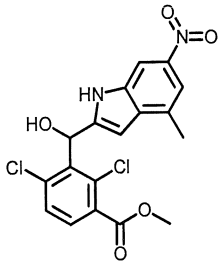


Bước 1: metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-6-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



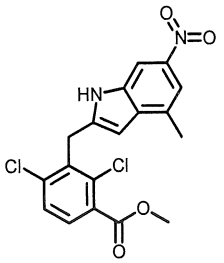
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-6-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (559 mg, 63%) được điều chế từ *N*-(2-bromo-3-metyl-5-nitrophenyl)benzensulfonamit (600 mg, 1,6 mmol) (Chế phẩm 76) và metyl 2,4-điclo-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (544 mg, 2,1 mmol) (Chế phẩm #1). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,49 phút; MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$ - H_2O; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,71 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Bước 2: metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



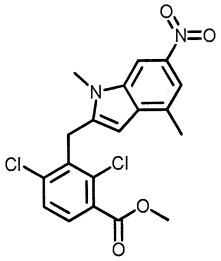
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (506 mg, 61%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-6-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,1 g, 2,0 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,26 phút; MS *m/z*: 409 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,88 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Bước 3: metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (130 mg, 27%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (493 mg, 1,2 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,52 phút; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,84 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

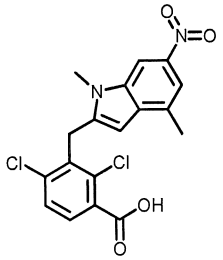
Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (161 mg, 100%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (152 mg, 0,4 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,59 phút; MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

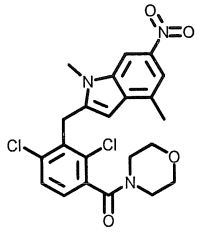
300MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,81(d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



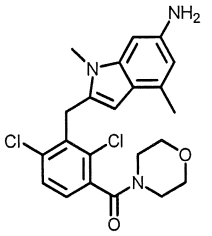
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (145 mg, 93%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (161 mg, 0,39 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,24 phút; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,68 (br., 1H), 8,35 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,71(m, 1H), 7,68 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Bước 6: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon



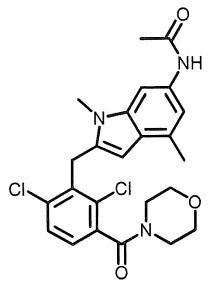
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, axit (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (217 mg, 100%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (145 mg, 0,36 mmol) và morpholin (38,6 mg, 0,44 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,27 phút; MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Bước 7: (3-((6-amino-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon



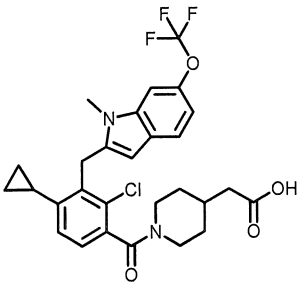
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Chế phẩm #18, Bước C, (3-((6-amino-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon (91 mg, 45%) được điều chế từ (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-nitro-1*H*-inđol-2-yl)metyl)phenyl)(morpholino)metanon (217 mg, 0,5 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,51 phút; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Bước 8: *N*-(2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-yl)axetamit

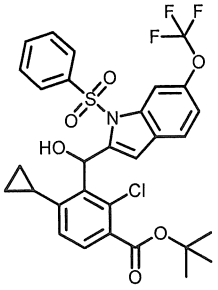


Bổ sung axetyl clorua (0,016 ml, 0,232 mmol) và trietylamin (0,053 ml, 0,379 mmol) vào dung dịch của (3-((6-amino-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)-2,4-điclophenyl)(morpholino)metanon (91 mg, 0,21 mmol) trong DCM (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng DCM 10% trong EtOAc) để tạo ra *N*-(2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-yl)axetamit (57 mg, 54%). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,34 phút; MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 9,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,41 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ví dụ FL: axit 2-(1-(2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

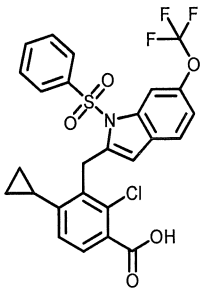


Bước 1: *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



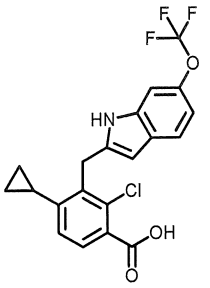
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 1, *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (786 mg, 38%) được điều chế từ *N*-(2-iođo-5-(triflometoxy)phenyl)benzensulfonamit (1,26 g, 2,8 mmol) (Chế phẩm 75) và *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-(1-hyđroxyprop-2-yn-1-yl)benzoat (1,05 g, 3,42 mmol) (Chế phẩm 58). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,65 phút; MS *m/z*: 680 $[M-H]^-$ +CH_3COOH; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,04 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,96 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,60 ppm (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,80 (m, 4H).

Bước 2: axit 2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



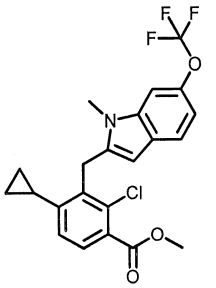
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (223 mg, 81%) được điều chế từ *tert*-butyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-(hyđroxy(1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (250 mg, 0,4 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,17 phút; MS *m/z*: 548 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,29 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,58 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 1,69 (m, 1H), 0,68 (m, 4H).

Bước 3: axit 2-clo-4-xyclopropyl-3-((6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



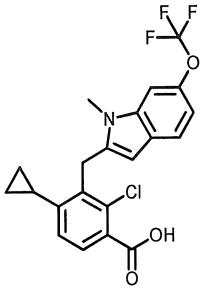
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 2-clo-4-xyclopropyl-3-((6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (164 mg, 100%) được điều chế từ axit 2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (220 mg, 0,4 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,77 phút; MS *m/z*: 410 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,29 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,99 (s, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Bước 4: metyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



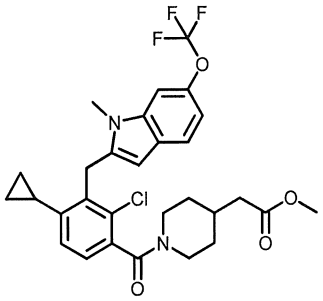
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (100 mg, 57%) được điều chế từ axit 2-clo-4-xyclopropyl-3-((6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (131 mg, 0,32 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,65 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Bước 5: axit 2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



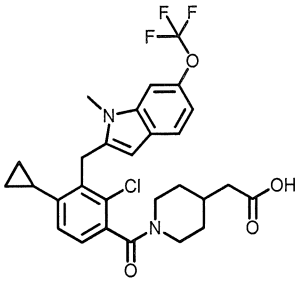
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (77 mg, 81%) được điều chế từ metyl 2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (98 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,90 phút; MS *m/z*: 424 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,34 (rộng, 1H), 7,58 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Bước 6: metyl 2-(1-(2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (80 mg, 80%) được điều chế từ axit 2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (75 mg, 0,18 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (38 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 563 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,51 (s, 1H), 7,43 và 7,42 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,59 và 5,56 (s, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 174 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

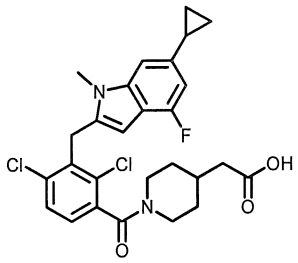
Bước 7: axit 2-(1-(2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



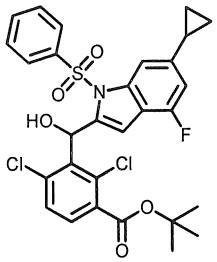
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (66 mg, 84%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2-clo-4-xyclopropyl-3-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (80 mg, 0,14 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 549 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,21 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 và 7,42 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,25 và 7,18 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,59 và 5,57 (s, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,11 (m,

1H), 1,90 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Ví dụ FM: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

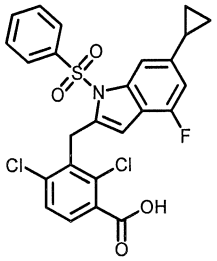


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat



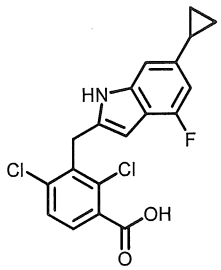
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CJ, Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (180 mg, 71%) được điều chế từ 6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (135 mg, 0,43 mmol) (Chế phẩm 77) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (177 mg, 0,64 mmol) (Chế phẩm #33, Bước B). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,48 phút; MS *m/z*: 572 $[M+H]^+$ -H_2O; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,56 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,01 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Bước 2: axit 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



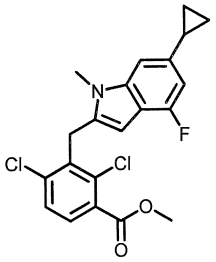
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (700 mg, 100%) được điều chế từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)(hyđroxy)metyl)benzoat (920 mg, 1,2 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,09 phút; MS *m/z*: 516 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,64 (rộng, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,68 (m, 4H), 6,78 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

Bước 3: axit 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



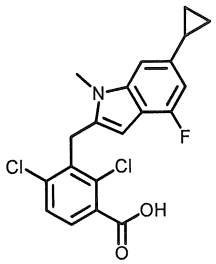
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (620 mg, 69%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (697 mg, 1,3 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,59 phút; MS *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,60 (rộng, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Bước 4: metyl 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat



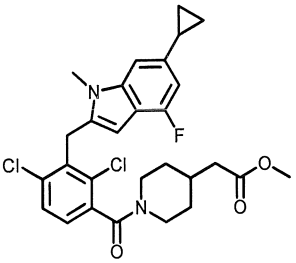
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (219 mg, 33%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (618 mg, 1,6 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,26 phút; MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,78 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic



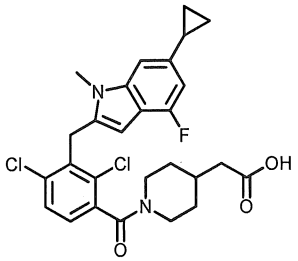
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (145 mg, 57%) được điều chế từ metyl 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoat (263 mg, 0,64 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,78 phút; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$

Bước 6: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



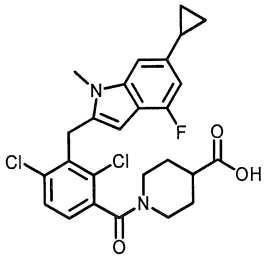
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (81 mg, 84%) được điều chế từ 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic axit (71 mg, 0,18 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (70 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,63 phút; MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 và 7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 và 7,35 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,41 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,59 và 3,56 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Bước 7: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

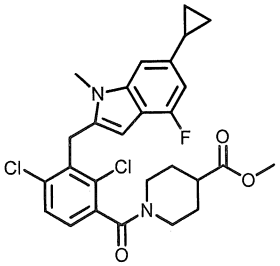


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (41 mg, 53%) được điều chế từ metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (79 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,83 phút; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,10 (s, 1H), 7,64 và 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,42 và 7,35 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Ví dụ FN: axit 1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

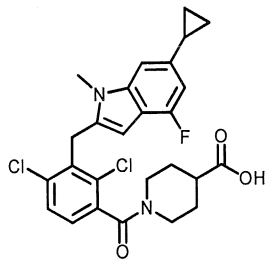


Bước 1: metyl 1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat



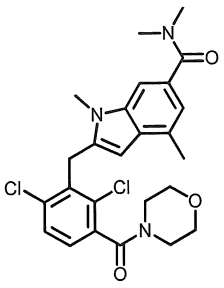
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (74 mg, 80%) được điều chế từ axit 2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoic (70 mg, 0,18 mmol) (Ví dụ FM, Bước 5) và metyl piperiđin-4-carboxylat hyđroclorua (64 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,98 phút; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,45 và 7,38 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,81 (m, 3H), 3,62 và 3,59 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Bước 2: axit 1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

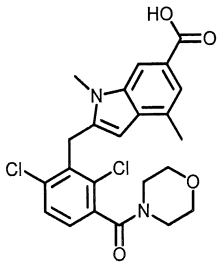


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic (34 mg, 48%) được điều chế từ metyl 1-(2,4-điclo-3-((6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (72 mg, 0,13 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,81 phút; MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,33 (rộng, 1H), 7,64 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,44 và 7,38 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Ví dụ FO: 2-[[2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]metyl]-N,N,1,4-tetrametyl-inđol-6-carboxamit



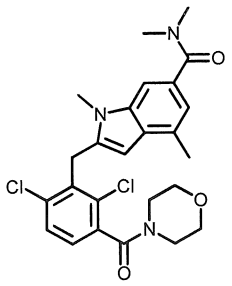
Bước 1: axit 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carboxylic



Bổ sung dung dịch 3M của kali hyđroxit (400 µl, 1,20 mmol) vào huyền phù của 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carbonitril (Ví dụ AA-35) trong etylen glycol (600 µl, 10,76 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng 1,5 giờ ở nhiệt độ 130°C dưới bức xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và rửa hai lần bằng DCM. Axit hóa lớp nước bằng dung dịch HCl 1M, chiết bằng DCM, làm khô trên

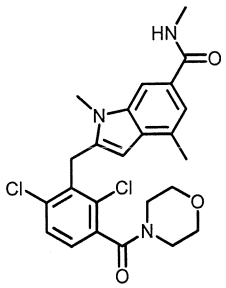
magie sulfat, lọc và làm bay hơi. axit 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carboxylic (16 mg, 53,4%) được phân lập dưới dạng bột màu trắng vỡ. LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 1,90 phút; MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,47 (rộng, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,64 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,33 (m, 3H).

Bước 2: 2-[[2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]metyl]-N,N,1,4-tetrametyl-inđol-6-carboxamit



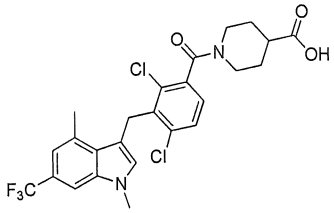
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, 2-[[2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]metyl]-N,N,1,4-tetrametyl-inđol-6-carboxamit (29 mg, 55%) được điều chế từ axit 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carboxylic (50 mg, 0,11 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,42 phút; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 7,68 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,12-3,26 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

Ví dụ FP: 2-[[2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]metyl]-N,1,4-trimetyl-inđol-6-carboxamit

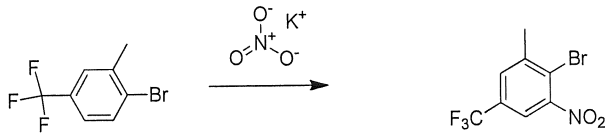


Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A1, 2-[[2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]metyl]-N,1,4-trimetyl-inđol-6-carboxamit (35 mg, 68%) được điều chế từ axit 2-(2,6-điclo-3-(morpholin-4-carbonyl)benzyl)-1,4-đimetyl-1*H*-inđol-6-carboxylic (50 mg, 0,11 mmol) (Ví dụ FO, Bước 1) và metylamin (0,217 µl, 0,43 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : Rt = 1,32 phút; MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,26 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,80 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ FQ: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

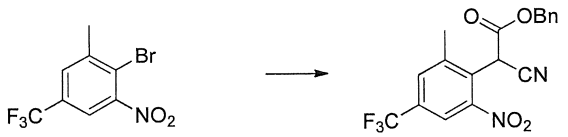


Bước 1: 2-bromo-1-metyl-3-nitro-5-(triflometyl)benzen



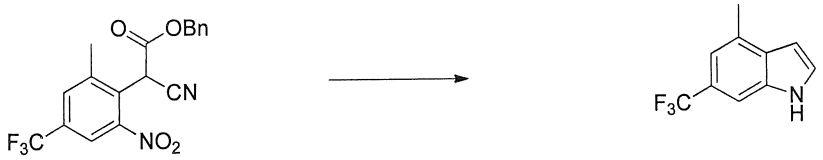
Làm nguội dung dịch hai pha màu vàng của 1-bromo-2-metyl-4-(triflometyl)benzen (40,65 g, 170 mmol) (Combi-blocks) và H_2SO_4 (203 ml) trong bể nước đá và bổ sung từng phần kali nitrat (20,63 g, 204 mmol), để giữ nhiệt độ <25 °C. Loại bỏ bể nước đá và nhiệt độ được duy trì giữa 20 và 25 °C. Sau 1,5 giờ, LC/MS cho thấy phản ứng hoàn thành. Làm nguội dung dịch này trong bể nước đá và bổ sung nước (400 ml) trong 10 phút, để giữ nhiệt độ <30 °C. Chiết lớp nước bằng MTBE (2x100 ml), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (2x50 ml). Dịch chiết được kết hợp và làm khô trên Na_2SO_4, lọc và loại bỏ dung môi để thu được 2-bromo-1-metyl-3-nitro-5-(triflometyl)benzen (45,1 g, 159 mmol, hiệu suất 93 %), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 282,13 & 283,95 $(M-H)^-$; 1H NMR thô cho thấy tỉ lệ 5:1 của các chất đồng phân

Bước 2: benzyl 2-xyano-2-(2-metyl-6-nitro-4-(triflometyl)phenyl)axetat



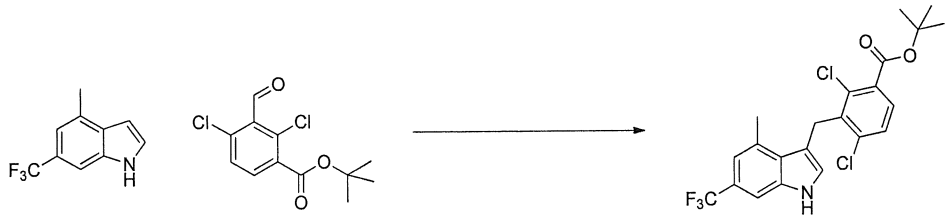
Gia nhiệt hỗn hợp của 2-bromo-1-metyl-3-nitro-5-(triflometyl)benzen (86,6 g, 305 mmol), DMF (178 ml), benzyl xyanoaxetat (46,7 ml, 305 mmol), và kali cacbonat (93 g, 671 mmol) đến 80 °C. Sau 90 phút để dung dịch nguội xuống <20 °C bằng cách bổ sung nước/nước đá (800 ml), sau đó là HCl 2N (534 ml, 1067 mmol) một cách cẩn thận ở <25 °C. Sản phẩm thô được phân chia giữa pha nước axit và EtOAc (4x150 ml). Các dịch chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước (3x200 ml) và nước muối (200 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và loại bỏ dung môi trong chân không để thu được gôm tối màu mà hóa rắn khi để yên. Nghiền nhỏ chất rắn bằng MTBE (100 ml) trong 15 phút trước khi bổ sung từng giọt heptan (200 ml). Thu gom chất rắn và rửa bằng MTBE/heptan 1:2 (2x50 ml), cuối cùng là Et_2O (2x20 ml) và làm khô để thu được chất rắn dạng bột màu be của benzyl 2-xyano-2-(2-metyl-6-nitro-4-(triflometyl)phenyl)axetat (71 g, 184 mmol, 60,3 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 377,31 $(M-H)^-$.

Bước 3: 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol



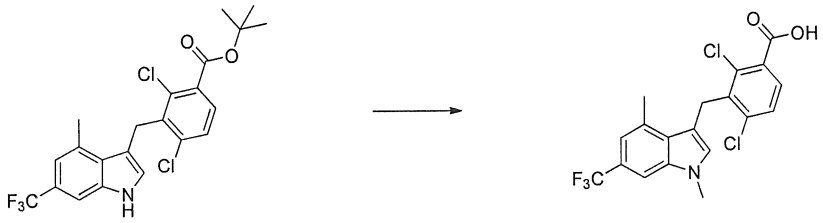
Bổ sung benzyl 2-xyano-2-(2-metyl-6-nitro-4-(triflometyl)phenyl)axetat (63,5 g, 168 mmol), EtOH (490 ml), nước (49 ml), axit axetic (49 ml) vào Pd/C 5% (JM#9 ẩm) (21,51 g, 101 mmol) trong máy tạo hyđro Parr 1,7 l và lắc trong 23 giờ ở 70 psi và 50 °C. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc cô trong chân không ở nhiệt độ 50 °C, pha loãng với EtOAc (200 ml) và nước (200 ml). Lớp nước được tách ra và chiết bằng EtOAc (2x50 ml). EtOAC ban đầu và dịch chiết được kết hợp, rửa bằng HCl 2N (2x80 ml) sau đó là $Na_2S_2O_3$ trong nước 10% (2x100 ml), $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (3 x 150 ml) và nước muối (2x5 0ml), làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được chưng cất để thu được chất lỏng màu tím mà hóa rắn khi để yên 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol (38 g, 191 mmol, hiệu suất 100 %). Được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 198,23 $(M-H)^-$.

Bước 4: tert-butyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoat



Để dung dịch của 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol (14,4 g, 72,3 mmol) trong DCM (75 ml) nguội xuống <5 °C và bổ sung tert-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (21,88 g, 80 mmol) (Chế phẩm #33, Bước B), trietylsilan (34,6 ml, 217 mmol), và 2,2,2-TFA (8,36 ml, 108 mmol), để giữ nhiệt độ <5 °C. Sau 2 giờ rót hỗn hợp phản ứng lên trên dung dịch được khuấy của MTBE (200 ml) và $NaHCO_3$ bão hòa (200 ml). Sau 30 phút lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoat dưới dạng dầu. pdt thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

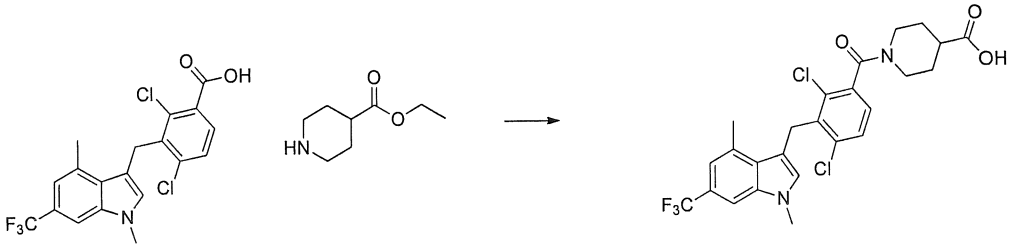
Bước 5: axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoic



Bổ sung iođometan (4,95 ml, 79 mmol) sau đó là dung dịch của natri 2-metylpropan-2-olat (7,61 g, 79 mmol) trong DMF (50 ml) vào dung dịch của tert-butyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoat thô (33 g, 72,0 mmol) trong DMF (100 ml) trong khi duy trì nhiệt độ ở khoảng 25-30 °C. Sau 4 giờ pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MTBE (200 ml) và NH_4Cl (100 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (100 ml) và nước muối (100 ml), làm khô (Na_2SO_4) lọc và cô trong chân không. Hòa tan este thô trong 1,4-đioxan (240 ml) và dung dịch 6N của hyđro clorua (120 ml, 720 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 85°C. Sau 48 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung MTBE (200 ml). Lớp hữu cơ được tách ra rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tạo huyền phù trong ACN (100 ml) gia nhiệt nhanh lên 70°C, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Chất rắn chứa sản phẩm và muối vô cơ (không tan trong

DMSO hoặc MeOH). Chất rắn được hòa tan trong EtOAc (200 ml) và rửa bằng nước (100 ml) và nước muối (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Tạo huyền phù chất rắn trong ACN (100 ml) gia nhiệt đến 70°C có khuấy. Sau 2 giờ để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc để tạo ra axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoic (20 g, 48,1 mmol, 66,7 % dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,18 phút; MS *m/z*: 414 $(M-H)^-$.

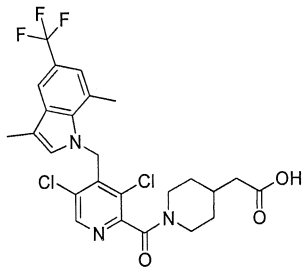
Bước 6: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic



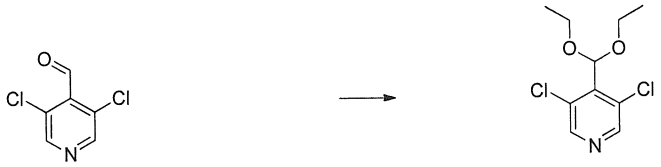
Bổ sung 2-(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium hexaflophosphat(V) (20,10 g, 52,9 mmol) sau đó là trietylamin (26,8 ml, 192 mmol) vào dịch sền sệt của axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoic (20 g, 48,1 mmol) trong THF (200 ml). Sau 10 phút bổ sung etyl piperiđin-4-carboxylat, axit clohyđric (10,24 g, 52,9 mmol) trong một phần. Sau 2 giờ LC/MS cho thấy phản ứng hoàn thành (dung dịch gần như đồng nhất màu vàng). Pha loãng hỗn hợp bằng MTBE (300 ml) và rửa bằng HCl 1N (50 ml x 3), NaOH 1N (50 ml x 3), NH_4Cl bão hòa (50 ml) và nước muối (50 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được dầu màu vàng. Hòa tan dầu trong MTBE (200 ml) và bổ sung cacbon khử màu (15 g). Sau khi khuấy 30 phút hỗn hợp được lọc, và cô trong chân không để tạo ra bọt. Bổ sung natri hyđroxit 2N (96 ml, 192 mmol) vào dung dịch của este trong 1,4-đioxan (200 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 75°C. Bổ sung MeOH đến khi đồng nhất. Sau 1 giờ hoàn thành thủy phân. Để dung dịch này nguội xuống nhiệt độ trong phòng bổ sung MTBE (500 ml) và điều chỉnh độ pH về 1 bằng HCl 5N. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (2 x 100 ml), nước muối (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4 lọc và cô trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. Tạo huyền phù chất rắn trong ACN và khuấy trong khoảng 18 giờ. Sau 15 giờ chất rắn được thu gom bằng cách lọc súc rửa bằng ACN (2 x 10 ml). Sau khi làm khô trong 30 phút chất rắn được chuyển vào lọ và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 55°C trong khoảng 18 giờ để

tạo ra axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-inđol-3-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic (24,5 g, 46,5 mmol, hiệu suất 97 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,52 phút; MS *m/z*: 525 $(M-H)^-$.

Ví dụ FR: axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

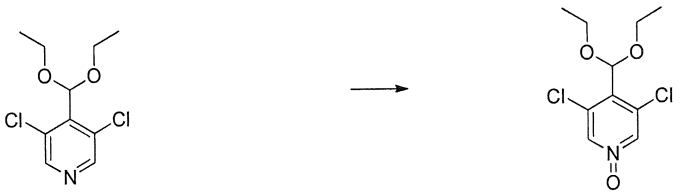


Bước 1: 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin 1-oxit



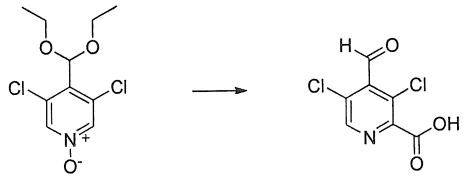
Bổ sung trietoxymetan (47,3 ml, 284 mmol) sau đó là axit sulfuric (1,514 ml, 28,4 mmol) vào dung dịch của 3,5-đicloisonicotinalđehyt (50 g, 284 mmol) trong EtOH (500 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 75 °C. Sau 4 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô một phần trong chân không và chất rắn bắt đầu kết tủa. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin (41 g, 164 mmol, 57,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Cô một phần dịch lọc trong chân không đến khoảng 100 ml, và được làm nguội trong bể nước đá. Sau 30 phút thêm lượng chất rắn nữa được thu gom bằng cách lọc, súc rửa bằng EtOH được làm lạnh bằng nước đá, và làm khô trong chân không để tạo ra 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin (20,2 g, 81 mmol, hiệu suất 28,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Hai đợt được kết hợp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,73 (dq, J = 9,7, 7,1 Hz, 2H), 3,50 (dq, J = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Bước 2: 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin 1-oxit



Bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (44,1 g, 197 mmol) vào dung dịch của 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin (41 g, 164 mmol) trong DCM (200 ml). Sau 2 ngày pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng Et_2O (khoảng 300 ml) và rửa bằng NaOH 2N (2 x 300 ml), nước muối (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4 lọc và cô trong chân không. Chất rắn còn lại được tạo dịch sền sệt trong heptan (khoảng 40 ml). Sau khi khuấy 30 phút chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin 1-oxit (34,5 g, 130 mmol, 79 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,70 phút; MS *m/z*: 266 $(M+H)^+$.

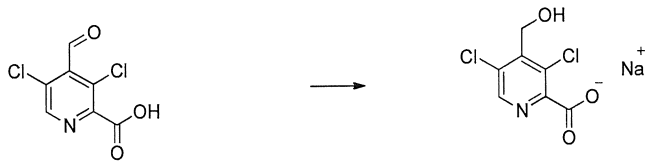
Bước 3: 3,5-điclo-4-(hyđroxymetyl)picolinat



Bổ sung trietylamin (70,2 ml, 504 mmol) sau đó là trimetylsilancarbonitril (101 ml, 755 mmol) vào dung dịch của 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)pyriđin 1-oxit (67 g, 252 mmol) trong ACN (140 ml). Phun hỗn hợp phản ứng bằng nitơ. Sau 10 phút hỗn hợp phản ứng được khớp với thiết bị làm ngưng tụ hồi lưu và quả cầu. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80 °C. Sau 15 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Pha loãng hỗn hợp bằng natri hyđroxit 2N (629 ml, 1259 mmol) và đioxan (~60 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80 °C. Sau 15 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc (khoảng 600 ml) và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng về 1 bằng HCl đặc. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Tạo huyền phù chất rắn trong heptan (khoảng 100 ml) có khuấy. Sau 2 giờ chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra axit 3,5-điclo-4-(đietoxymetyl)picolinic. Axetal được tạo huyền phù trong HCl 6N (500 ml) và 1,4-đioxan (khoảng 50 ml). Sau 2 giờ LC/MS cho thấy alđehyt và lượng đáng kể chất rắn đã tạo thành. Chất rắn được hòa tan trong EtOAc (600 ml). Chiết lớp nước axit bằng EtOAc (3 x 200 ml). Tất cả các chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô

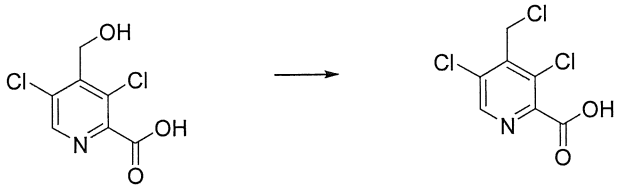
trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không bằng cách sử dụng sự trao đổi dung môi bằng heptan trong quá trình cô. Chất rắn còn lại được thu gom bằng cách lọc để tạo ra axit 3,5-điclo-4-formylpicolinic (47 g, 214 mmol, hiệu suất 85 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 0,40 phút; MS *m/z*: 218 $(M-H)^-$.

Bước 4: 3,5-điclo-4-(hyđroxymetyl)picolinat



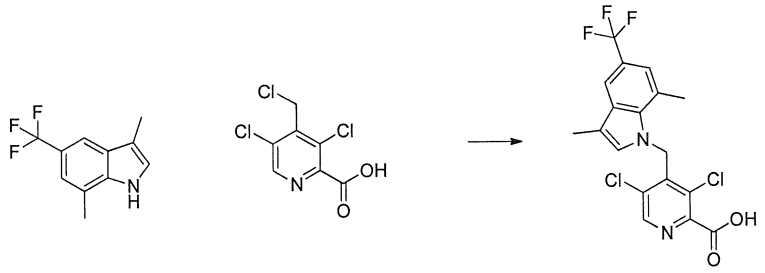
Bổ sung cẩn thận natri tetrahyđroborat (18,63 g, 493 mmol) vào dung dịch của axit 3,5-điclo-4-formylpicolinic (51,6 g, 235 mmol) trong EtOH (500 ml) để duy trì nhiệt độ ở xung quanh 35°C trong quá trình bổ sung. Chất kết tủa tạo thành ngay sau khi bổ sung. Sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng MTBE (150 ml) được bổ sung từ từ. Sau 30 phút chất rắn được thu gom bằng cách lọc súc rửa bằng MTBE và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được natri 3,5-điclo-4-(hyđroxymetyl)picolinat (70 g) thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (DMSO, d6): δ 8,30 (s, 1H); 4,64 (s, 2H).

Bước 5: axit 3,5-điclo-4-(clometyl)picolinic



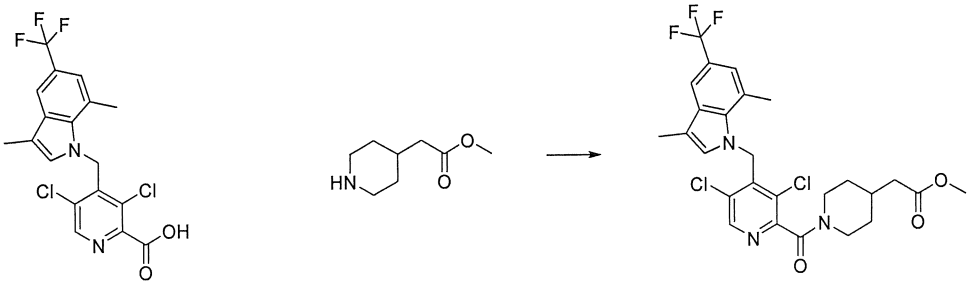
Bổ sung sulfurơ điclorua (69,0 ml, 946 mmol) vào dịch sền sệt của axit 3,5-điclo-4-(hyđroxymetyl)picolinic (70 g, 236 mmol) trong DCM (150 ml). Sau 15 giờ nước (5 ml) sau đó EtOAc (200 ml) được bổ sung cẩn thận để kiểm soát sự sủi bọt mạnh. Các lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trênNa_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng nhờ, axit 3,5-điclo-4-(clometyl)picolinic (50,7 g, 211 mmol, 89 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 0,30 phút; MS *m/z*: 240 $(M-H)^-$.

Bước 6: 3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinic



Bổ sung natri hyđrua (15,68 g, 392 mmol) vào dung dịch của 3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol (38 g, 178 mmol) (Chế phẩm #43) trong THF (400 ml). Sau 15 phút bổ sung axit 3,5-điclo-4-(clometyl)picolinic (42,9 g, 178 mmol) trong DMF (100 ml). Sau 15 giờ hỗn hợp phản ứng đã hóa rắn. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MTBE (600 ml) và nước (600 ml). Điều chỉnh độ pH của trong lớp nước về 1 bằng HCl 5N. Các lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (300 ml) làm khô trên Na_2SO_4 lọc và cô trong chân không. Sản phẩm được cô từ ACN một vài lần, sau đó được tạo huyền phù trong ACN (200 ml) được khuấy qua đêm. Chất rắn được thu gom, súc rửa bằng ACN (20 ml) và làm khô trong chân không để tạo ra axit 3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinic (35,2 g, 84 mmol, hiệu suất 47,3 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,20 phút; MS *m/z*: 417 $(M-H)^-$.

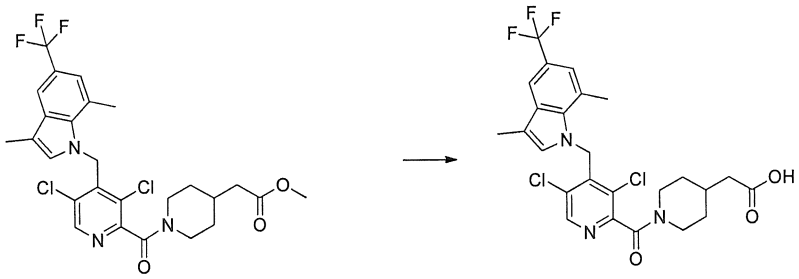
Bước 7: metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bổ sung metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat, axit clohyđric (15,32 g, 79 mmol) sau đó là 2-(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium hexaflophosphat(V) (30,1 g, 79 mmol) vào dịch sền sệt của axit 3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinic (30 g, 71,9 mmol) trong EtOAc (200 ml), DMF (20 ml). Bổ sung từ từ trietylamin (35,1 ml, 252 mmol) để duy trì nhiệt độ ở 20-25°C. Sau 30 phút bổ sung MTBE (100ml) và nước (200 ml). Lớp hữu cơ được

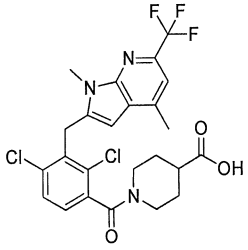
tách ra, rửa bằng HCl 1N (100 ml x 3), Na_2CO_3 bão hòa (100 ml x 2), NH_4Cl bão hòa (100 ml) và nước muối (50 ml) và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô thông qua sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng DCM/MTBE (5-10%) làm chất rửa giải trên cột 330g x 2 SiO_2 để tạo ra metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (35 g, 62,9 mmol, hiệu suất 87 %) dưới dạng dầu màu vàng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,00 phút; MS *m/z*: 556 $(M+H)^+$.

Bước 8: axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic

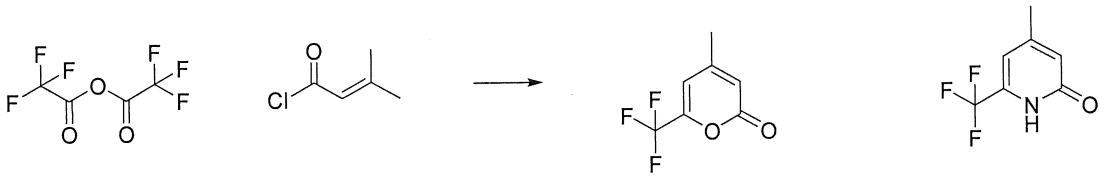


Bổ sung dung dịch 1M của natri hyđroxit (71,9 ml, 144 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (40 g, 71,9 mmol) trong THF (300 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 45-50°C và bổ sung MeOH đến khi tạo ra hỗn hợp phản ứng đồng nhất. Sau 3 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô một phần trong chân không, loại bỏ xấp xỉ 200 ml dung môi. Bổ sung MTBE (300 ml) và HCl 2N (100 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (100 ml x 2), nước muối (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không, trao đổi dung môi với ACN. Sau ba chu kỳ cô, bổ sung ACN (400 ml) và gia nhiệt dịch sền sệt thu được đến 50 °C. Sau 1 giờ để dịch sền sệt này nguội xuống nhiệt độ trong phòng từ từ có khuấy. Sau 15 giờ chất rắn được thu gom bằng cách lọc, làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 55°C để tạo ra axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((3,7-đimetyl-5-(triflometyl)-1H-inđol-1-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic (30,5 g, 56,2 mmol, 78 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,68 phút; MS *m/z*: 540 $(M-H)^-$.

Ví dụ FS: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic

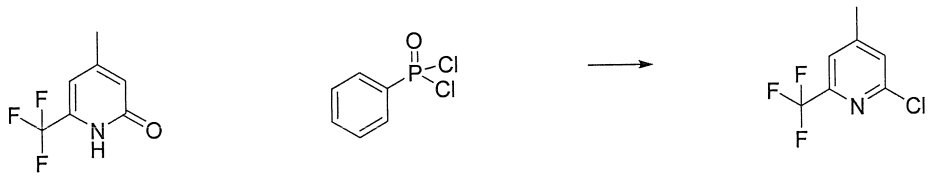


Bước 1: 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on



Để bình thót cổ đã được nạp với $CHCl_3$ (1,25 l) nguội xuống 0 °C. Bổ sung 2,2,2-trifloaxetic anhyđrua (0,141 l, 1012 mmol) sau đó là 3-metylbut-2-enoyl clorua (0,094 l, 843 mmol). Bổ sung từng giọt trietylamin (0,259 l, 1856 mmol) sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 10 °C. Sau khi bổ sung, Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong 1 giờ và sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng từ từ và khuấy trong qua đêm. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (1 l), $NaHCO_3$ bão hòa (1 l), nước/nước muối (1:1, 500 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong axit axetic (1,25 l). NH_4OAc (130 g, 1687 mmol) được bổ sung. Đạy cụm bố trí phản ứng bằng quả cầu và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 115 °C qua đêm. Sau 20 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội xuống 40 °C và cô trong chân không. Rót si rô lên trên nước (xấp xỉ 2 l) có khuấy. Sau 1 giờ chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on (101 g, 570 mmol, 67,6 %) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,59 phút; MS *m/z*: 178 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

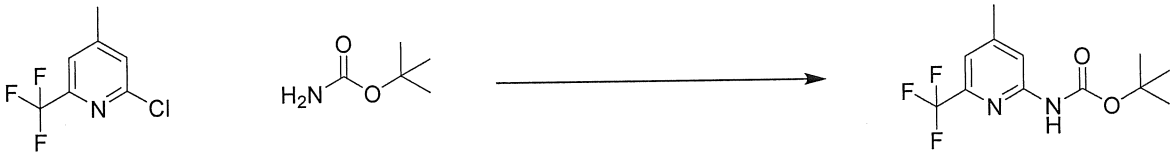
Bước 2: 2-clo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin



Bình thót cổ hình quả lê 50 ml khớp với đầu chưng cất đường ngắn được nạp với 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on (20 g, 113 mmol). Bổ sung vào bình thót cổ này phenylphosphonic điclorua (19,21 ml, 135 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 160

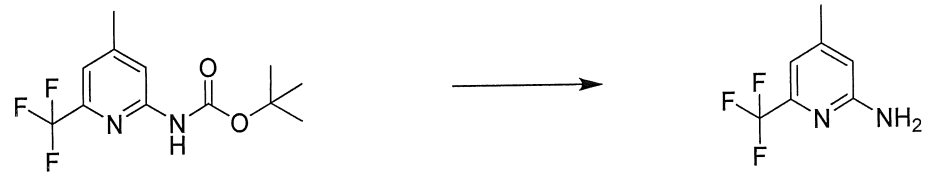
°C. Sau 3 giờ làm giảm từ từ áp suất trên hỗn hợp phản ứng về 100 mBar. Sự chưng cất bắt đầu ở nhiệt độ khoảng 120-130 °C. Khi sự chưng cất đã chậm đáng kể, áp suất trong hỗn hợp phản ứng được làm giảm xuống 80 mBar và nhiệt độ bể được nâng lên 170 °C. Sau 3 giờ sự chưng cất dừng lại tạo ra 2-clo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin (12 g, 61,4 mmol, hiệu suất 54,3 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

Bước 3: tert-butyl (4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)carbamat



Bình thót cổ đã được nạp với 2-clo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin (35,12 g, 180 mmol), tert-butyl carbamat (42,1 g, 359 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,11 g, 4,49 mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (X-phos) (4,28 g, 8,98 mmol) và xesi cacbonat (205 g, 629 mmol) được làm bay hơi và được làm đầy bằng N_2 (lặp lại 3 lần) trước khi bổ sung 1,4-đioxan đã khử khí (350 ml). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 80 °C trong 2 giờ và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước (300 ml) và EtOAc (300 ml). Lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô để tạo ra dầu màu đỏ sẫm. Được sử dụng dưới dạng thô trong phản ứng tiếp theo.

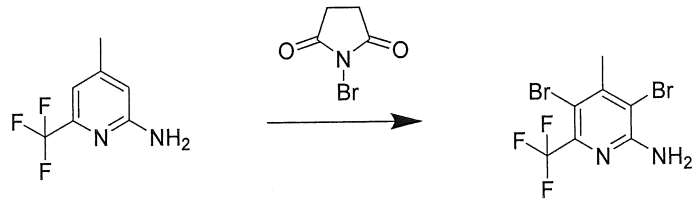
Bước 4: 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



Khuấy hỗn hợp của tert-butyl (4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)carbamat (49,6 g, 180 mmol) và hyđro clorua (4M trong 1,4-đioxan) (597 ml, 2388 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc và lọc. Dịch lọc được pha loãng với EtOAc. Chiết lớp hữu cơ bằng HCl 6 N (3 x 50 ml). Rửa lớp nước bằng DCM (4 x 100 ml). Điều chỉnh độ pH của trong lớp nước về pH 8 bằng cách bổ sung Na_2CO_3. Thu gom chất rắn màu vàng nhạt bằng cách lọc, rửa bằng nước. Sau đó hòa tan chất rắn trong DCM, rửa bằng nước muối, làm khô

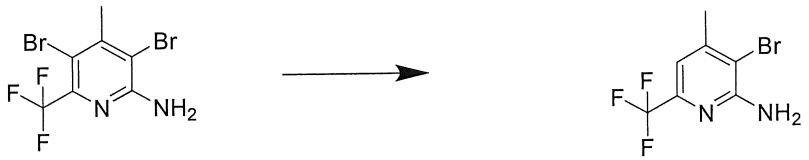
trên Na_2SO_4, lọc và cô đến gần như là khô. Nghiền nhỏ chất rắn với ete dầu mỏ. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng ete dầu mỏ và làm khô trong không khí để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (27,73 g, 157 mmol, 88 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,55 phút; MS *m/z*: 177 $(M+H)^+$.

Bước 5: 3,5-đibromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



Gia nhiệt hỗn hợp của 4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (31,45 g, 179 mmol) và NBS (66,7 g, 375 mmol) trong ACN (250 ml) ở nhiệt độ 70 °C trong 2 giờ. Bổ sung xấp xỉ 500 ml nước. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong không khí trong 5 phút. Hòa tan chất rắn trong DCM, rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến gần như là khô. Nghiền nhỏ chất rắn với heptan. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng heptan và làm khô để tạo ra 3,5-đibromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (56,99 g, 171 mmol, 96 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,55 phút; MS *m/z*: 333 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,90 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

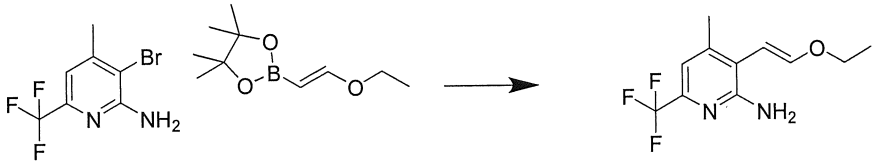
Bước 6: 3-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



Bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5 M trong hexan) (68,3 ml, 171 mmol) vào dung dịch màu da cam nhạt của 3,5-đibromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (56,98 g, 171 mmol) trong THF (570 ml) ở nhiệt độ -78 °C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78 °C trong 15 phút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong 30 phút nữa. Phần thứ hai của butyllithi (2,5 M trong hexan) (20,48 ml, 51,2 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau 30 phút phần thứ ba của butyllithi (2,5 M trong hexan) (13,65 ml, 34,1 mmol) được bổ sung từng giọt. LC/MS sau 15 phút cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Chuyển bình thót cổ phản ứng vào bể nước đá. Bổ sung nhanh 20 ml nước và để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong

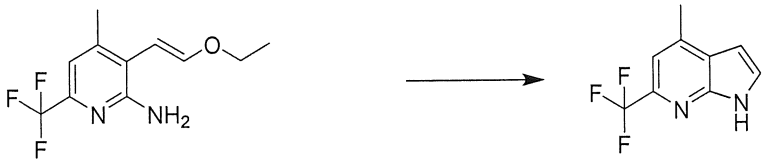
phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa NH_4Cl bão hòa (300 ml) và EtOAc (300 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ (300 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến gần như là khô. Nghiền nhỏ chất rắn với heptan. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng hepane để tạo ra 3-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (38,87 g, 145 mmol, 85%), dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,29 phút; MS *m/z*: 255 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,96 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Bước 7: (E)-3-(2-etoxyvinyl)-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin



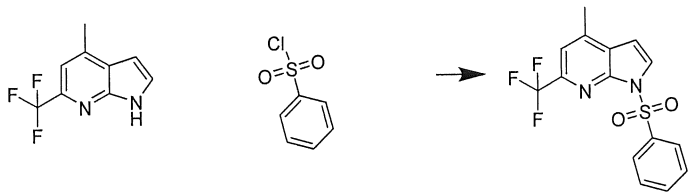
Bình thót cổ đã được nạp với 3-bromo-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (38,26 g, 143 mmol), (E)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (56,5 g, 285 mmol), điaxetoxypaladi (0,960 g, 4,28 mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (XPhos) (4,28 g, 8,98 mmol) và xesi cacbonat (116 g, 356 mmol) được khử khí bằng N_2 trong 15 phút trước khi bổ sung 320 ml 1,4-đioxan đã khử khí/H_2O (4:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 80 °C trong 2 giờ sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc (200 ml) và nước (200 ml). Lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Pha loãng chất rắn bằng heptan, lọc, rửa bằng heptan để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ (1,45 g) mà được loại ra. Lại cô dịch lọc đến khô để tạo ra dầu màu đen đặc, mà được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sự tạo thành chất rắn đáng kể được quan sát thấy. Lại pha loãng chất rắn bằng heptan, nghiền bằng siêu âm và lọc, rửa bằng heptan để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt. 15,20 g độ tinh khiết 95 % bằng LC/MS, ^1H NMR. Cô dịch lọc đến khô để tạo ra dầu màu đen mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-25%/heptan trong 30 phút; cột Redi-Sep, 330 g, 309 nm). Cô các phân đoạn đến gần như là khô. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng lượng nhỏ heptan và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ hai dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. 12,69 g. Hai đợt được kết hợp để tạo ra (E)-3-(2-etoxyvinyl)-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (27,89 g, 113 mmol, 79%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,48 phút.; MS *m/z*: 247 $(M+H)^+$.

Bước 8: 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin



Gia nhiệt hỗn hợp của (E)-3-(2-etoxyvinyl)-4-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-2-amin (27,89 g, 113 mmol) và axit axetic (130 ml) ở nhiệt độ 100 °C qua đêm. Để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng ACN và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ nhất. Cô dịch lọc lên nhiệt độ khoảng 50 ml. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng ACN và làm khô để tạo ra đợt sản phẩm thứ hai. Dịch lọc vẫn có một số sản phẩm ở trong nó. Tạo huyền phù chất rắn trong khoảng 250 ml EtOAc, gia nhiệt đến hồi lưu để hòa tan sau đó cô quay chân không để loại bỏ hầu hết dung môi. Bổ sung heptan và lọc dịch sền sệt và làm khô để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Ba đợt sản phẩm được kết hợp để tạo ra 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin (19,77 g, 99 mmol, 88%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,30 phút; MS *m/z*: 201 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,13 - 11,98 (br, 1H), 7,67 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 3,5, 1,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

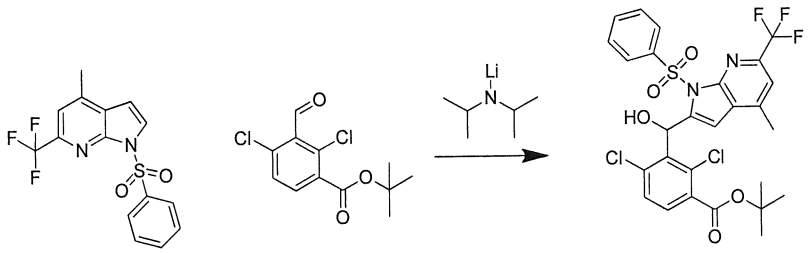
Bước 9: 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin



Bổ sung dung dịch của 4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin (19,77 g, 99 mmol) dưới N_2 vào huyền phù của natri hyđrua (60 % trong dầu khoáng) (4,35 g, 109 mmol) trong DMF (40 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Sau khi bổ sung, loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó để nó nguội xuống 0 °C. Bổ sung từng giọt benzensulfonyl clorua (13,27 ml, 104 mmol). Sau khi bổ sung, để phản ứng cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung 100 ml dung dịch NH_4Cl bão hòa sau đó bổ sung 350 ml nước. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 70 °C trong cuối tuần để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn được hòa tan trong EtOAc, lọc qua 70 g silicagel, và rửa bằng EtOAc. Làm khô dịch lọc trên Na_2SO_4, lọc và cô đến

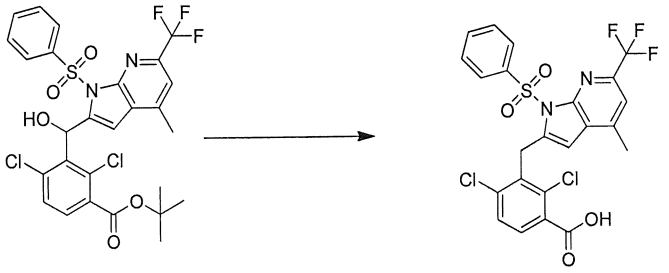
khô. Chất rắn được nghiền nhỏ với EtOAc/heptan để tạo ra 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin (28,52 g, 84 mmol, 85 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i): R_t = 1,84 phút; MS *m/z*: 341 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,15 - 8,07 (m, 3H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Bước 10: tert-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



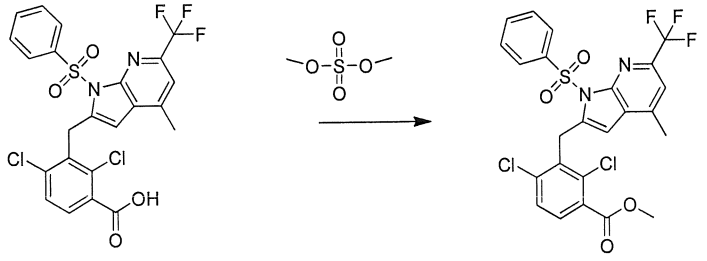
Làm nguội dung dịch không màu của 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin (3 g, 8,82 mmol) trong THF (45 ml) xuống -78 °C dưới N_2. Bổ sung từng giọt LDA (1,0 M trong THF/hexan) (10,58 ml, 10,58 mmol) (nhiệt độ bên trong < -70 °C) (dung dịch chuyển thành màu da cam đậm khi kết thúc việc bổ sung). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78 °C trong 0,5 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch của tert-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (2,91 g, 10,58 mmol) trong THF (8 ml) (nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -70 °C) (dung dịch vẫn có màu da cam đỏ). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78 °C trong 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa (50 ml) và chiết bằng EtOAc (2x 50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế chất rắn bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-25 % /heptan trong 30 phút và sau đó giữ EtOAc 25%/heptan; cột Silicycle, 200 g, 278 nm) để tạo ra tert-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (4,59 g, 7,46 mmol, 85 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,18 phút; MS *m/z*: 615 $(M+H)^+$.

Bước 11: axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



Dung dịch của tert-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (2,0571 g, 3,34 mmol) trong $CHCl_3$ (20 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (2,440 ml, 33,4 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Bổ sung thêm $SOCl_2$ (2,440 ml, 33,4 mmol), gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong 24 giờ nữa. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia giữa EtOAc (100 ml) và $NaHCO_3$ bão hòa (100 ml). Cô lớp hữu cơ đến khô để tạo ra bọt màu trắng. TLC (EtOAc 25 %/heptan) cho thấy một đỉnh chính. Hợp chất trung gian được hòa tan trong axit axetic (45 ml). Bổ sung kẽm (1,093 g, 16,71 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, lọc và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc đến khô. Phần cặn được phân chia giữa EtOAc (20 ml) và HCl 1N (20 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ bão hòa (20 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô để tạo ra bọt màu trắng. Bổ sung DCM (12 ml) sau đó là TFA (4 ml) vào bọt nêu trên. Khuấy dung dịch màu vàng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Loại bỏ chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia giữa EtOAc (50 ml) và NH_4Cl bão hòa (50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô để tạo ra bọt màu trắng, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

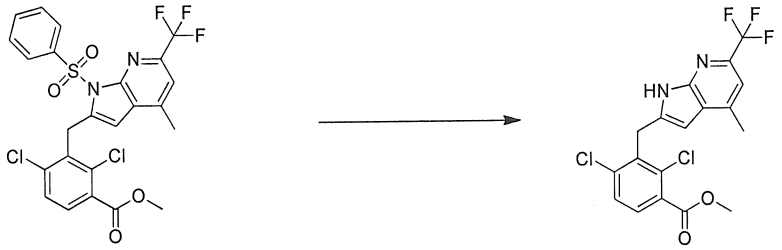
Bước 12: 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung xesi cacbonat (3,27 g, 10,03 mmol) sau đó là đimetyl sulfat (0,634 ml, 6,68 mmol) vào dung dịch của axit 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (1,816 g, 3,34 mmol) trong ACN (54 ml).

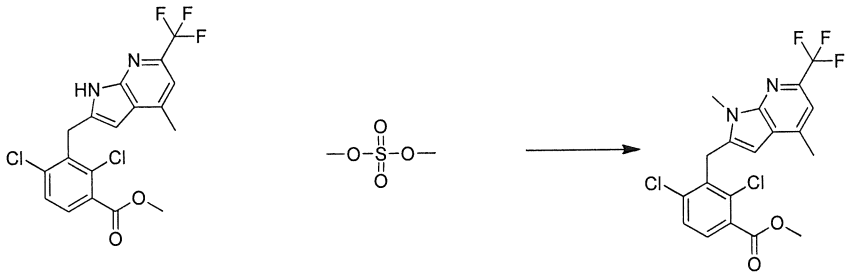
Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 40 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc (20 ml) và nước (20 ml). Lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (20 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (10 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0-50%EtOAc/heptan trong 30 phút; cột Redi-Sep, 120 g, 254 nm). Cô đỉnh chính được đến khô để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (1,15 g, 2,063 mmol, 61,8 %) dưới dạng gôm màu vàng nhạt. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,49 phút; MS *m/z*: 557 $(M+H)^+$.

Bước 13: 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



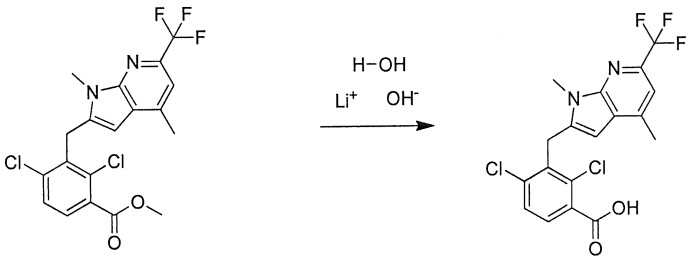
Phun bình thót cổ đã được nạp với metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (1,15 g, 2,063 mmol) bằng N_2 trong 15 phút. Bổ sung THF (23 ml) tạo thành dung dịch màu vàng. Bổ sung TBAF (3,09 ml, 3,09 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 50 °C qua đêm. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (20 ml), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2x 10 ml), nước muối (10 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-25%/heptan trong 30 phút; cột Redi-Sep, 80 g, 284 nm) để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (662,7 mg, 1,588 mmol, 77 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,01 phút; MS *m/z*: 417 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,16 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Bước 14: metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat



Bổ sung xesi cacbonat (1551 mg, 4,76 mmol) sau đó là đimetyl sulfat (0,301 ml, 3,17 mmol) vào dung dịch của metyl 2,4-điclo-3-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (662 mg, 1,587 mmol) trong ACN (50 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong cuối tuần (trở thành huyền phù đặc sau khi khuấy khoảng 30 phút). Làm dừng phản ứng bằng nước (20 ml) và chiết bằng EtOAc (20 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (3x 10 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Nghiền nhỏ chất rắn với Et_2O/heptan. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng heptan, làm khô để tạo ra metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (632,8 mg, 1,467 mmol, 92 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,19 phút; MS *m/z*: 431 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (d, ^{J} = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, ^{J} = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, ^{J} = 0,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,75 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (d, ^{J} = 0,7 Hz, 3H).

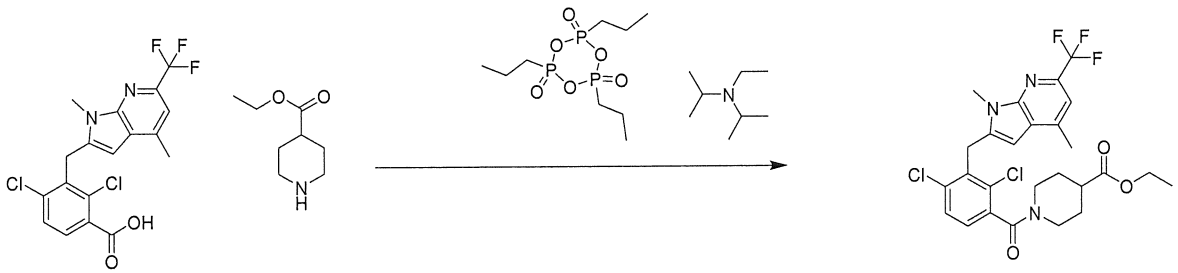
Bước 15: axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic



Bổ sung lithi hyđroxit hyđrat (123 mg, 2,93 mmol) vào dung dịch màu vàng của metyl 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (632,8 mg, 1,467 mmol) trong THF (12 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng dung dịch bằng nước (10 ml). và điều chỉnh độ pH về 2-3 bằng HCl 1N. Chất kết tủa giống gel được tạo thành. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 60 °C

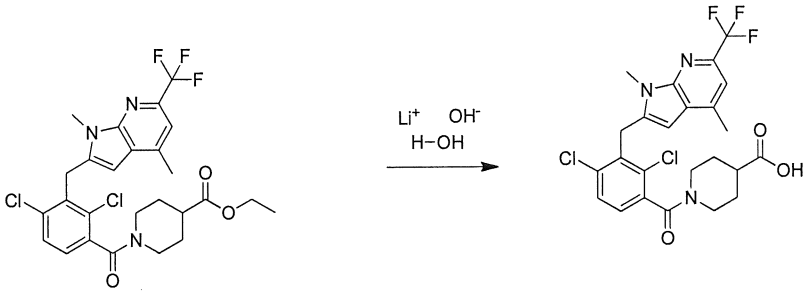
qua đêm để tạo ra axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (389 mg, hiệu suất 64%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,42 phút; MS *m/z*: 417 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,63 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Bước 16: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon



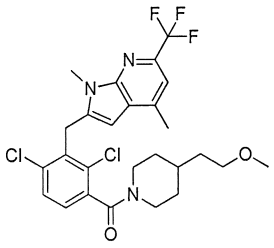
Tạo huyền phù axit 2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoic (120 mg, 0,288 mmol) trong EtOAc (2,4 ml). Bổ sung etyl piperiđin-4-carboxylat (66,5 µl, 0,431 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (95 µl, 0,546 mmol) vào huyền phù này. Để huyền phù nguội xuống 0-5 °C trong bể nước đá và bổ sung từng giọt 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (308 µl, 0,518 mmol) (trở thành dung dịch gần như là trong bằng cách bổ sung T3P). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ 0-5 °C. Rót hỗn hợp vào phễu tách, rửa bằng HCl 1M (3x20 ml), NaOH 1M (3x20 ml) sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc qua miếng silicagel, súc rửa với EtOAc. Cô dịch lọc đến khô để tạo ra etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (160 mg, 100%) dưới dạng bọt. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,11 phút; MS m/z: 556 (M+H)+.

Bước 17: axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic



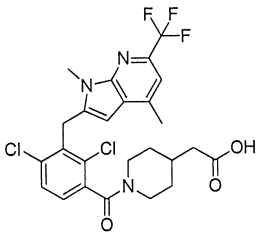
Khuấy hỗn hợp của etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat (160 mg, 0,288 mmol) và lithi hyđroxit hyđrat (12,07 mg, 0,288 mmol) trong THF (3 ml) và nước (1,000 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các lớp được phân chia giữa EtOAc (10 ml), ACN (2 ml) và HCl 1 N (10 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (3x 5 ml)) sau đó làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Nghiền nhỏ chất rắn với ACN. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng H_2O và làm khô để tạo ra axit 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylic (118,7 mg, 0,220 mmol, hiệu suất 77 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) Rt = 2,41 phút; MS m/z: 528 (M+H)+.

Ví dụ FT: (2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon



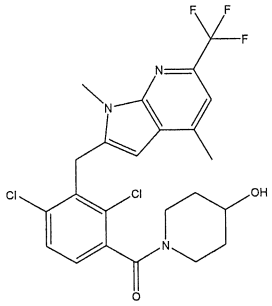
(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FS, Bước 16. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 3,01 phút; MS m/z: 542 (M+H)+.

Ví dụ FT-1: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



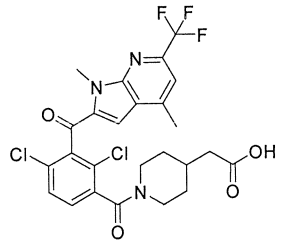
Axit 2-(1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FS, Bước 16. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,48 phút; MS m/z: 542 (M+H)+.

Ví dụ FT-3: etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat

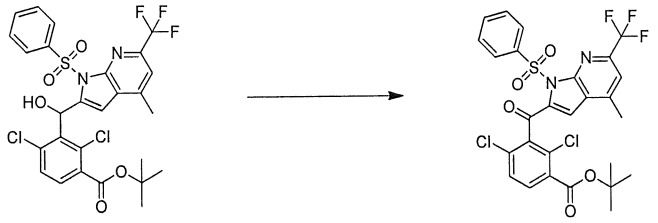


Etyl 1-(2,4-điclo-3-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoyl)piperiđin-4-carboxylat được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FS Bước 16. LC/MS (Phương pháp i) Rt = 2,41 phút; MS m/z: 528 (M+H)+.

Ví dụ FU: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

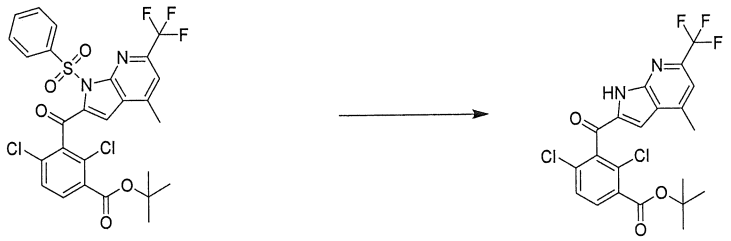


Bước 1: tert-butyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoat



Bổ sung periođinan Dess-Martin (3,59 g, 8,45 mmol) trong một phần vào dung dịch trong của tert-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)benzoat (4,73 g, 7,69 mmol) (Ví dụ FS, Bước 10) trong CH_2Cl_2 (50 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong 2 giờ sau đó pha loãng bằng DCM (50 ml), rửa bằng NaS_2O_3 5 % (30 ml) và $NaHCO_3$ bão hòa (30 ml), nước muối (20 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô để tạo ra tert-butyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoat (4,7 g, 100 %) dưới dạng bọt màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,28 phút; MS *m/z*: 613 $(M+H)^+$.

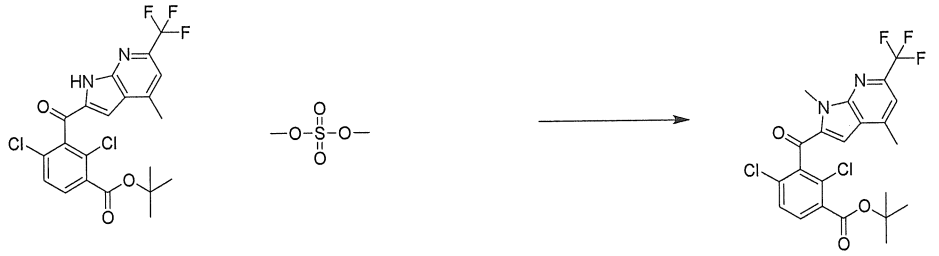
Bước 2: tert-butyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoat



Bình thót cổ đã được nạp với tert-butyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoat (4,71 g, 7,68 mmol) được khử khí bằng N_2 trong 15 phút. Bổ sung THF (25 ml) tạo thành dung dịch màu vàng nhạt. Tetrabutylamoni florua (1,0 M trong THF) (7,68 ml, 7,68 mmol) được bổ sung vào tạo thành dung dịch màu nâu. Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 50 °C qua đêm. Bổ sung thêm tetrabutylamoni florua (1,0 M trong THF) (7,68 ml, 7,68 mmol) và gia nhiệt dung dịch ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 6 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (100 ml), lọc để loại bỏ chất rắn không tan sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2x 50 ml), nước muối (2x 50 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến

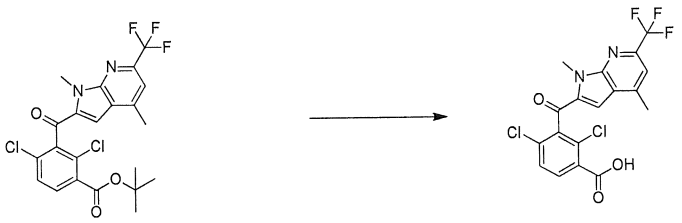
khô. Tái hòa tan chất rắn trong THF (25 ml). Bổ sung tetrabutylamoni florua (4,99 ml, 4,99 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 50 °C trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (100 ml), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2x 50 ml), nước muối (2x 50 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế chất rắn qua miếng silicagel, rửa giải bằng EtOAc 40 %/heptan. Cô các phân đoạn có chứa sản phẩm đến khô để tạo ra tert-butyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoat (3,7127 g, 7,84 mmol, 102 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,16 phút; MS *m/z*: 473 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,17 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Bước 3: tert-butyl 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoat



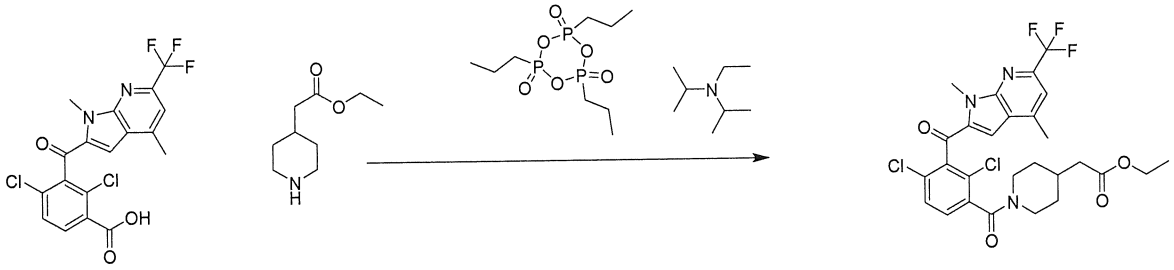
Bổ sung xesi cacbonat (7,66 g, 23,52 mmol) sau đó là đimetyl sulfat (1,487 ml, 15,68 mmol) vào dung dịch màu vàng của tert-butyl 2,4-điclo-3-(4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoat (3,71 g, 7,84 mmol) trong ACN (148 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 60 giờ. Rót dung dịchvào 300 ml nước có khuấy. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra tert-butyl 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoat (3,4 g, 89%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 487 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,61 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H).

Bước 4: axit 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoic



Bổ sung TFA (16,13 ml, 209 mmol) vào dung dịch màu vàng của tert-butyl 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoat (3,4 g, 6,98 mmol) trong CH2Cl2 (17 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung ete vào phần cặn. Dung dịch được nghiền bằng siêu âm đến khi bắt đầu tạo thành chất rắn và khuấy dịch sền sệt thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng ete và làm khô để tạo ra axit 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoic (2,1816 g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,39 phút; MS *m/z*: 431 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,76 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

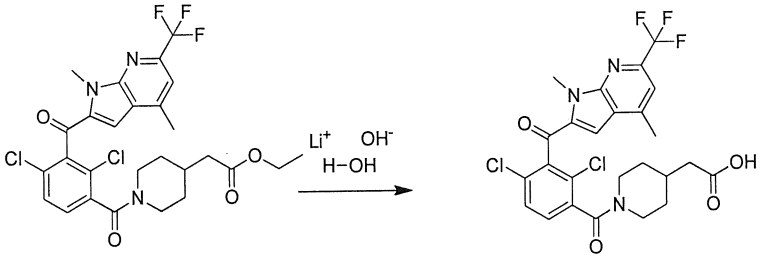
Bước 5: etyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Tạo huyền phù axit 2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoic (150 mg, 0,348 mmol) trong EtOAc (2,319 ml). Bổ sung etyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat (89 mg, 0,522 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,115 ml, 0,661 mmol) vào huyền phù này. Để huyền phù nguội xuống 0-5 °C trong bể nước đá và bổ sung từng giọt 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (0,372 ml, 0,626 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ 0-5 °C. Bổ sung HCl 1M (4 ml), và chiết hỗn hợp trong nước bằng EtOAc (3 x 4 ml), cô các lớp hữu cơ đến khô và tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-75%/heptan trong 30 phút; cột Redi-Sep, 24 g, 311 nm). Cô các phân đoạn đến khô để tạo ra etyl 2-(1-(2,4-điclo-3-

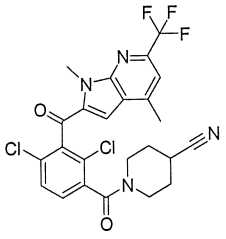
(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (0,196 g, 0,335 mmol, 96 %) dưới dạng dầu trong. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,16 phút; MS *m/z*: 584 $(M+H)^+$.

Bước 6: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic



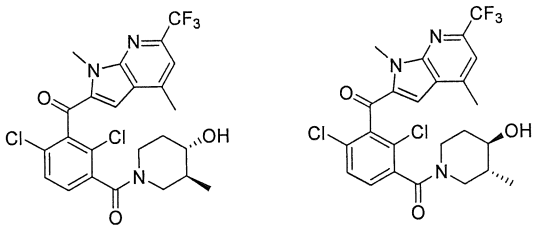
Khuấy hỗn hợp của etyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (0,196 g, 0,335 mmol) và lithi hyđroxit hyđrat (0,014 g, 0,335 mmol) trong THF (3 ml) và nước (1,000 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi. Bổ sung nước (10 ml) và HCl (1N, 2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Lọc huyền phù và làm khô để tạo ra axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (0,162 g, 0,291 mmol, 87 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,52 phút; MS *m/z*: 556 $(M+H)^+$.

Ví dụ FV: 1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-carbonitril



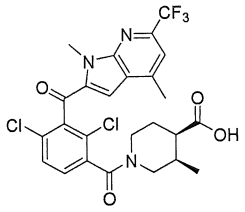
1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-carbonitril được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FU, Bước 5. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,71 phút; MS m/z: 523 (M+H)+.

Ví dụ FW: (2,6-điclo-3-((3S,4S)-4-hyđroxy-3-metylpiperiđin-1-carbonyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanon và (2,6-điclo-3-((3R,4R)-4-hyđroxy-3-metylpiperiđin-1-carbonyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanon



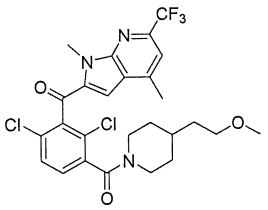
(2,6-điclo-3-((3S,4S)-4-hyđroxy-3-metylpiperiđin-1-carbonyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanon và (2,6-điclo-3-((3R,4R)-4-hyđroxy-3-metylpiperiđin-1-carbonyl)phenyl)(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanon được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FU, Bước 5.LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,71 phút; MS m/z: 523 (M+H)+.

Ví dụ FX: axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic



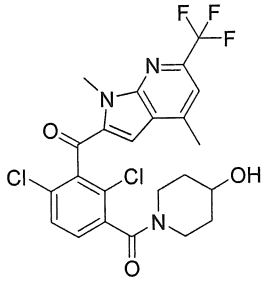
Axit (3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-carboxylic được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FU, Bước 6. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,49 phút; MS m/z: 556 (M+H)+.

Ví dụ FY: (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon



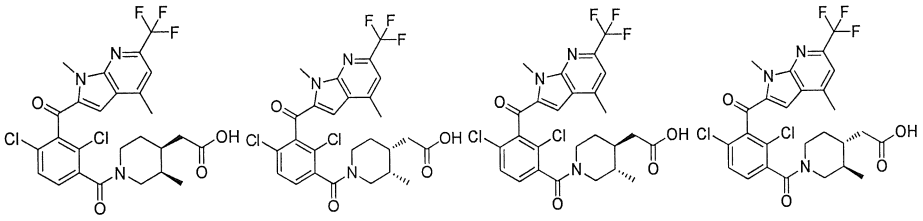
(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-(2-metoxyetyl)piperiđin-1-yl)metanon được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FU, Bước 5. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,99 phút; MS m/z: 556 (M+H)+.

Ví dụ FZ: (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon



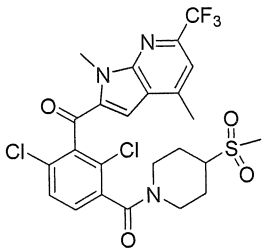
(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FU, Bước 5.LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,49 phút; MS m/z: 514 (M+H)+.

Ví dụ GA: axit 2-((3R,4S)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic; axit 2-((3S,4R)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic; axit 2-((3S,4S)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic; axit 2-((3R,4R)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic



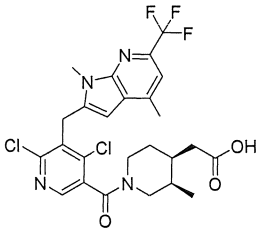
axit 2-((3R,4S)-1-(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)benzoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FU, Bước 6. LC/MS (Phương pháp i) Rt = 2,53 phút; MS m/z: 570 (M+H)+. Tất cả bốn chất đồng phân của sản phẩm cuối cùng có thể được phân lập bằng sắc ký không đối xứng (phương pháp không đối xứng p) hoặc được điều chế riêng rẽ từ các nguyên liệu bắt đầu không đối xứng như được lấy ví dụ trong chế phẩm 83-84.

Ví dụ GB: (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-(metylsulfonyl)piperiđin-1-yl)metanon

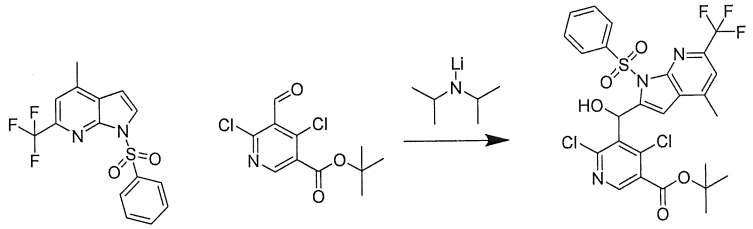


(2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-(metylsulfonyl)piperiđin-1-yl)metanon được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ FU, Bước 5. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,53 phút; MS m/z: 576 (M+H)+.

Ví dụ GC: axit 2-((3S,4R)-1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic

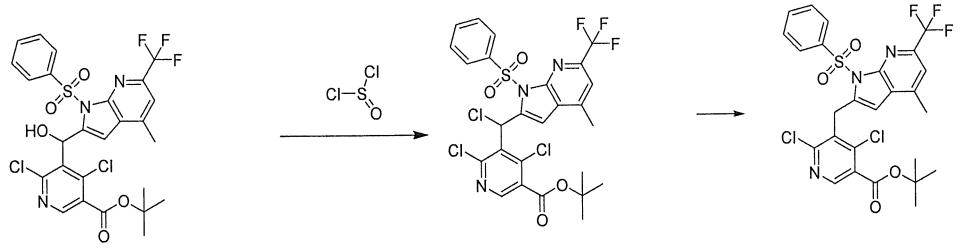


Bước 1: tert-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



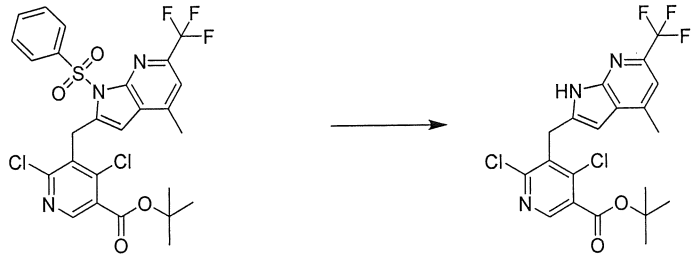
Bổ sung từng giọt lithi điisopropylamit 2M trong THF (42,6 ml, 85 mmol) vào dung dịch của 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin (29 g, 85 mmol) (Ví dụ FS, Bước 9) trong THF (290 ml) ở nhiệt độ -78 °C dưới nitơ (trở thành dung dịch màu da cam hơi đỏ, nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -70 °C). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78 °C trong 30 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của tert-butyl 4,6-điclo-5-formylnicotinat (25,9 g, 94 mmol) (Ví dụ DO, Bước 12) trong THF (145 ml) (nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -75 °C). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78 °C trong 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa (120 ml). Loại bỏ dung môi THF trong chân không và pha loãng lớp nước bằng nước (200 ml) và sản phẩm được phân chia giữa EtOAc (3x100 ml) và lớp nước. Dịch chiết được kết hợp và rửa bằng nước (3x70 ml), nước muối (100 ml) và sau đó làm khô trên Na_2SO_4, lọc và loại bỏ dung môi trong chân không đến khô để tạo ra gôm/bọt màu nâu vàng 68g - thấm ướt dung môi. Bọt được nghiền nhỏ với pentan (3x150 ml), dần dần tạo ra gôm/chất rắn. Huyền phù được nghiền bằng siêu âm để tạo ra bột mịn, để nguội xuống khoảng 15°C và thu gom chất rắn và rửa bằng pentan (3x80 ml) và làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ của sản phẩm thô 42 g. Khuấy chất rắn với pentan (200 ml), lọc và làm khô để thu được 21,5 g. Khuấy chất rắn với ete (20 ml) trong 10 phút và bổ sung từng giọt dầu mỏ-ete 30-60 °C (20 ml) có khuấy. Thu gom chất rắn và rửa bằng dầu mỏ-ete 30-60 °C (2x30 ml) và làm khô để thu được chất rắn màu trắng của tert-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (17,7 g, 28,7 mmol, 33,7 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,09 phút; MS *m/z*: 616 $(M+H)^+$.

Bước 2: tert-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



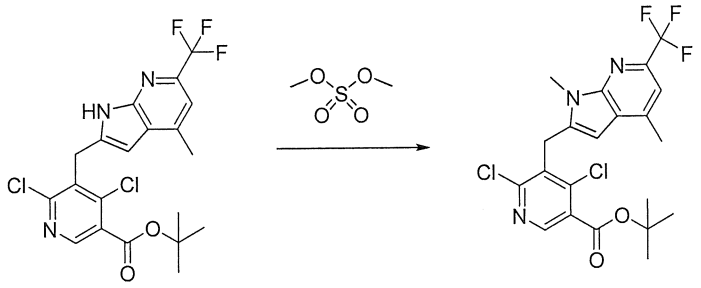
Bổ sung sulfurơ điclorua (4,68 ml, 64,1 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4,6-điclo-5-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (7,9 g, 12,82 mmol) trong $CHCl_3$ (49,4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra bọt màu vàng nhạt. Nó được hòa tan trong axit axetic (26,0 ml). Khuấy kẽm (4,19 g, 64,1 mmol) với axit axetic trong 10 phút và lọc, sau đó bổ sung vào hỗn hợp phản ứng.. Sau 1,5 giờ lọc phản ứng trong miếng xelit® và rửa bằng EtOAc (50 ml). Cô dịch lọc và tinh chế thông qua analogix (cột 120g; EtOAc 0-20%/heptan trong 10 thể tích cột). Các phân đoạn sạch được thu gom và cô để tạo ra tert-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (3,1 g, 5,16 mmol, 40,3 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,29 phút; MS *m/z*: 600,601,602 $(M+H)^+$.

Bước 3: tert-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



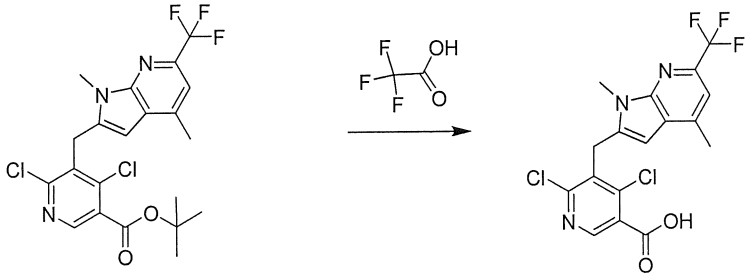
Bổ sung tetrabutylamoni florua (5,50 ml, 5,50 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (3g, 5,00 mmol) trong THF (50,0 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế thông qua analogix (cột 80 g; EtOAC 0-25%/heptan trong 7 thể tích cột) để tạo ra tert-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (1,83 g, 3,98 mmol, 80 %. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,10 phút; MS *m/z*: 460,461,462$(M+H)^+$.

Bước 4: tert-butyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat



Lọ được nạp với tert-butyl 4,6-điclo-5-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (1,48g, 3,22 mmol) và ACN (1,00 ml) sau đó bổ sung xesi cacbonat (3,14 g, 9,65 mmol) và đimetyl sulfat (0,768 ml, 8,04 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 60 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia giữa nước (50 ml) và EtOAC (60 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu thô thông qua Analogix (EtOAC 0-30%/DCM; cột Silicycle SiliaSep silicagel 40 g). Cô các phân đoạn đã được thu gom và tạo huyền phù trong ete và lọc để tạo ra chất rắn màu trắng. Làm khô nguyên liệu trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 60 °C để tạo ra tert-butyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (1,35g, 2,85 mmol, 89 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,25 phút; MS *m/z*: 474,475,476 $(M+H)^+$.

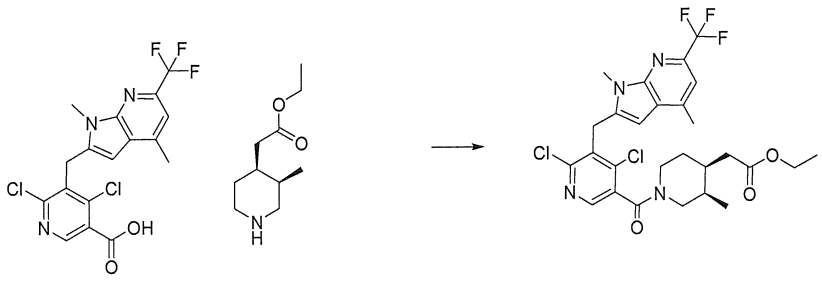
Bước 5: axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic



Bổ sung TFA (6,04 ml, 78 mmol) vào dung dịch màu vàng của tert-butyl 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinat (1,127 g, 2,376 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và hòa tan trong DCM. Khi bổ sung dung dịch bão hòa của natri bicacbonat, chất kết tủa màu trắng tạo thành mà được thu gom thông

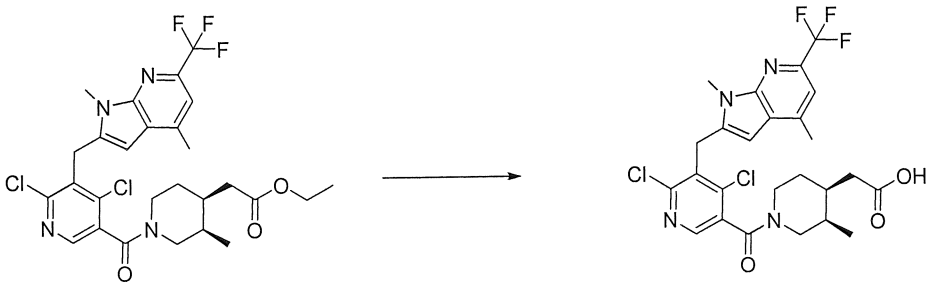
qua lọc và rửa bằng nước. Làm khô chất kết tủa trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 60 °C qua đêm để tạo ra axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic (820mg, 1,961 mmol, hiệu suất 83 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,15 phút; MS m/z: 418,419,420 (M+H)+.

Bước 6: etyl 2-((3R,4S)-1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetat



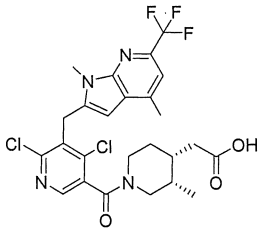
Lọ được nạp với axit 4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinic (162 mg, 0,387 mmol) và etyl 2-((3R,4S)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetat, axit clohyđric, (150 mg, 0,581 mmol) trong EtOAc (2 ml). Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,203 ml, 1,162 mmol), sau đó là bổ sung từng giọt 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (T3P) (0,530 ml, 0,891 mmol). Khuấy phản ứng qua đêm. Bổ sung 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (0,230 ml, 0,387 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,101 ml, 0,581 mmol) và khuấy 3 giờ. Làm ấm phản ứng lên nhiệt độ khoảng 40 °C. Sau 2 giờ 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (0,230 ml, 0,387 mmol) được bổ sung và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ khoảng 40 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (10 ml) và rửa bằng HCl 1 N (10 ml) sau đó bằng dung dịch của $NaHCO_3$ (10 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô và tinh chế thông qua analogix (cột 12g, EtOAc 10-80%/Hept) để tạo ra etyl 2-((3R,4S)-1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetat (152 mg, 0,260 mmol, hiệu suất 67,0 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,01phút; MS *m/z*: 585,586,587$(M+H)^+$.

Bước 7: axit 2-((3R,4S)-1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic



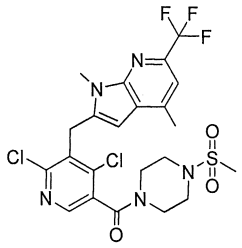
Bổ sung lithi hyđroxit hyđrat (16,24 mg, 0,387 mmol) vào dung dịch của etyl 2-((3R,4S)-1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetat (151mg, 0,258 mmol) trong THF (4 ml):nước (0,800 ml) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ khoảng 35 °C qua đêm. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong nước (5 ml) và chiết lớp nước bằng DCM (5 ml). Nhũ tương tạo thành. Toàn bộ hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1 N đến độ pH bằng khoảng 1-2. Bổ sung thêm DCM, khuấy và để cho đứng yên trong khoảng 1 giờ. Lớp hữu cơ được tách ra. Rửa lớp nước bằng MeOH 5%/DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng RP-HPLC. Cô các phân đoạn thu được đến 60% thể tích ban đầu và thu gom chất rắn thu được thông qua lọc và làm khô trong chân không ở nhiệt độ khoảng 60 °C qua đêm để tạo ra axit 2-((3R,4S)-1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic (102mg, 0,183 mmol, hiệu suất 70,9 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,36 phút; MS *m/z*: 557,558,559 $(M+H)^+$.

Ví dụ GD: (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-(metylsulfonyl)piperiđin-1-yl)metanon



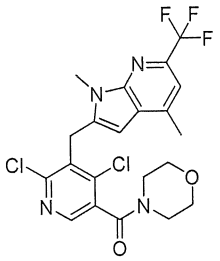
axit 2-((3S,4R)-1-(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)nicotinoyl)-3-metylpiperiđin-4-yl)axetic (130 mg, 0,233 mmol, hiệu suất 59,6 %) được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ GC, Bước 7. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,36 phút; MS *m/z*: 557,558,559 $(M+H)^+$

Ví dụ GE: (2,4-điclo-3-(1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbonyl)phenyl)(4-(metylsulfonyl)piperiđin-1-yl)metanon



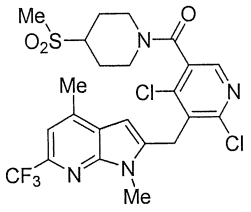
(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metanon (110 mg, 0,195 mmol, hiệu suất 78 %) được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ GC, Bước 6. LC/MS (Phương pháp i) .) R_t = 2,47 phút; MS *m/z*: 564,565, 566 $(M+H)^+$.

Ví dụ GF: (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon



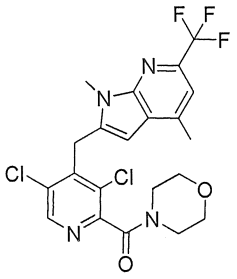
(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(morpholino)metanon (102,7 mg, 0,207 mmol, hiệu suất 75 %) được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ GC, Bước 6. LC/MS (Phương pháp i) .) R_t = 2,52 phút; MS m/z: 487 (M+H)+.

Ví dụ GG: (4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-(metylsulfonyl)piperiđin-1-yl)metanon

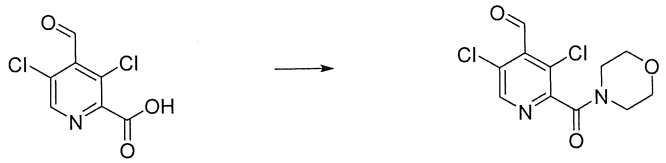


(4,6-điclo-5-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-3-yl)(4-(metylsulfonyl)piperiđin-1-yl)metanon (35 mg, hiệu suất 10 %) được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ GC, Bước 6. LC/MS (Phương pháp i) .) R_t = 1,59 phút; MS m/z: 563, 565, 567 (M+H)+.

Ví dụ GH: (3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon



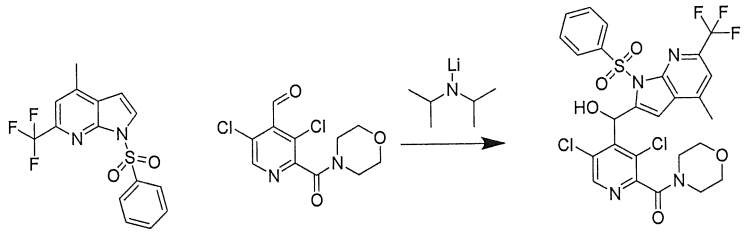
Bước 1: 3,5-điclo-2-(morpholin-4-carbonyl)isonicotinalđehyt



Bổ sung morpholin (1,045 ml, 12,00 mmol) vào dung dịch của axit 3,5-điclo-4-formylpicolinic (1,2 g, 5,45 mmol) (Ví dụ FR, Bước 4) và 2-(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium hexaflophosphat(V) (2,281 g, 6,00 mmol) trong THF (5 ml). Sau 15 giờ hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc (10 ml) và $NaHCO_3$ (10 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (EtOAc/DCM) để tạo ra 3,5-điclo-2-(morpholin-4-carbonyl)isonicotinalđehyt (900 mg, 3,11 mmol, hiệu suất 57,1 %) dưới dạng dầu đặc. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 3,51 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,16 (t, J = 4,8 Hz, 4H).

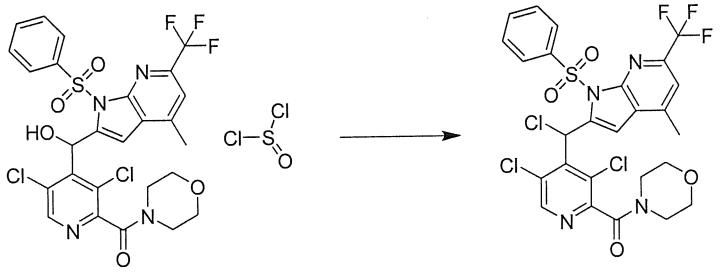
Bước 2: (3,5-điclo-4-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-

pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon



Để dung dịch không màu của 4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin (900 mg, 2,64 mmol) (Ví dụ DO, Bước 10) trong THF (15 ml) lạnh xuống -78 °C dưới N_2. Bổ sung từng giọt LDA (1,0 M trong THF/hexan) (3,17 ml, 3,17 mmol) (để giữ nhiệt độ bên trong < -75 °C). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78 °C trong 1 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch của 3,5-điclo-2-(morpholin-4-carbonyl)isonicotinalđehyt (918 mg, 3,17 mmol) trong THF (8 ml) (nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -75 °C). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78 °C trong 1 giờ. Dung dịch được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa (20 ml). Chiết lớp nước với EtOAc (2x 30 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc 25-75 %/heptan trong 30 phút; cột Silicycle, 40 g, 282 nm) để tạo ra (3,5-điclo-4-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (1,18 g, 1,875 mmol, hiệu suất 70,9 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,63 phút; MS *m/z*: 573 $(M+H)^+$.

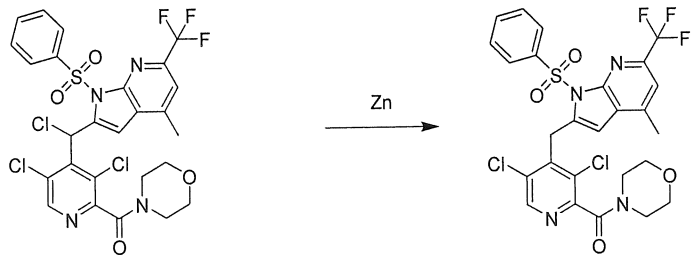
Bước 3: (3,5-điclo-4-(clo(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon



Dung dịch trong của (3,5-điclo-4-(hyđroxy(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (300 mg, 0,477 mmol) trong $CHCl_3$ (3 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (0,174 ml, 2,383 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân

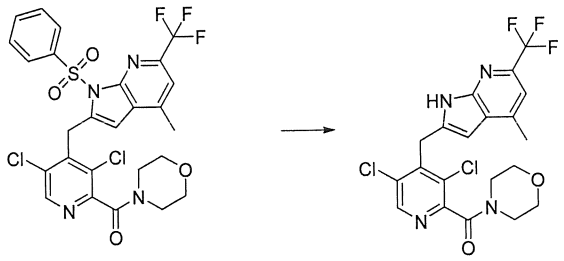
chia giữa EtOAc (20 ml) và $NaHCO_3$ bão hòa (20 ml). Cô lớp hữu cơ đến khô và tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-75%/heptan trong 30 phút; cột Redi-Sep, 24 g, 280 nm) để tạo ra (3,5-điclo-4-(clo(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (200,3 mg, 0,309 mmol, hiệu suất 64,9 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,99 phút; MS *m/z*: 647 $(M+H)^+$.

Bước 4: (3,5-điclo-4-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon



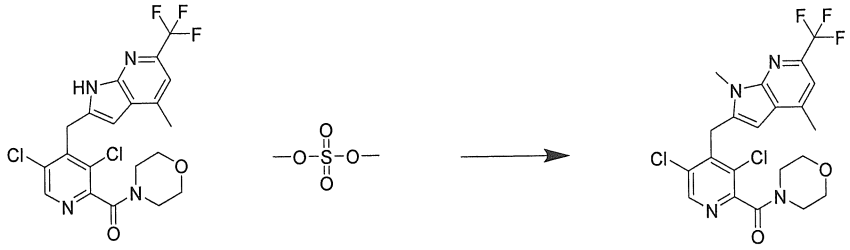
Bổ sung kẽm (101 mg, 1,543 mmol) vào dung dịch của (3,5-điclo-4-(clo(4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (200 mg, 0,309 mmol) trong AcOH (2 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó lọc và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc đến khô. Phần cặn được phân chia giữa EtOAc (20 ml) và $NaHCO_3$ bão hòa (20 ml). Chiết lớp nước với EtOAc (1x10 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô để tạo ra (3,5-điclo-4-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (176,6 mg, 0,248 mmol, hiệu suất 80 %) dưới dạng bọt màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,90 phút; MS m/z: 613 $(M+H)^+$.

Bước 5: (3,5-điclo-4-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon



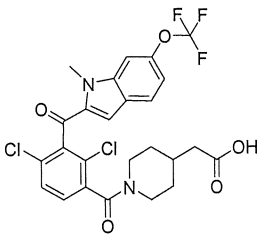
Bổ sung TBAF (1,0 M trong THF) (0,370 ml, 0,370 mmol) vào dung dịch màu vàng nhạt của (3,5-điclo-4-((4-metyl-1-(phenylsulfonyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (176 mg, 0,247 mmol) trong THF (3 ml) dưới N2. Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 50 °C trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-75 %/heptan trong 30 phút; cột Redi-Sep, 24 g, 285 nm) để tạo ra (3,5-điclo-4-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (139,1 mg, 0,294 mmol, hiệu suất 119 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,48 phút; MS m/z: 473 (M+H)+.

Bước 6: (3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon

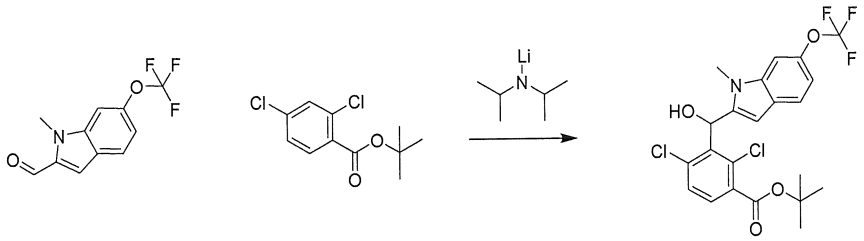


Lọ được nạp với (3,5-điclo-4-((4-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (139mg, 0,294 mmol) và xesi cacbonat (239 mg, 0,734 mmol) sau đó được phun bằng N_2 trong 10 phút trước khi bổ sung ACN (2 ml). Dung dịch được phun bằng N_2 trong 5 phút nữa. Bổ sung đimetyl sulfat (0,042 ml, 0,441 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Lọc dung dịch này và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc đến khô và tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0-75%/heptan trong 30 phút; cột Redi-Sep, 24 g, 283 nm). Tinh chế thêm trên hệ thống Interchim RP với 20-95% HCO_2H 0,1% trong nước/ACN. Cô các phân đoạn có chứa sản phẩm để loại bỏ chất dễ bay hơi và làm khô lạnh đến khô để tạo ra (3,5-điclo-4-((1,4-đimetyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metyl)pyriđin-2-yl)(morpholino)metanon (103 mg, 0,207 mmol, hiệu suất 84 %) dưới dạng bột màu trắng nhờ. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,56 phút; MS *m/z*: 487 $(M+H)^+$.

Ví dụ GI: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

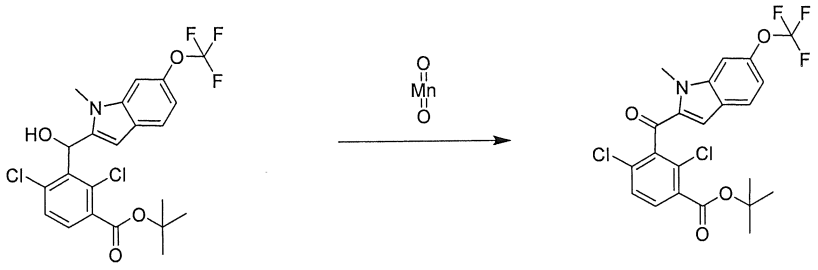


Bước 1: tert-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat



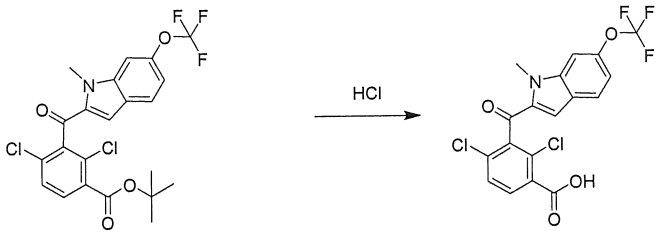
Trong lọ phản ứng, bổ sung lithi điisopropylamit 2,0 M trong THF/heptan/etylbenzen (5,18 ml, 10,36 mmol) trong THF (THF) (20 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Để dung dịch này nguội xuống khoảng -65 °C trong bể nước đá/axeton khô. Bổ sung dung dịch của tert-butyl 2,4-điclobenzoat (2,56 g, 10,36 mmol) (Chế phẩm #33, Bước A) trong THF (THF) (15 ml) và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Dung dịch chuyển thành tối màu khi bổ sung. Trong lọ phản ứng riêng rẽ, bổ sung 1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbalđehyt (2,10 g, 8,64 mmol) (Chế phẩm #52, Bước N) trong THF (THF) (20 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng và để hỗn hợp lạnh xuống khoảng -78 °C. Bổ sung từng giọt dung dịch anion thông qua ống tiêm, để giữ nhiệt độ < -65 °C. Khuấy ở khoảng -65 °C trong 5 phút. LC/MS cho thấy sự biến đổi khoảng 30%. Tạo ra thêm anion (1,2 đương lượng) và bổ sung. Sau 5 phút, hầu như tất cả nguyên liệu bắt đầu được tiêu thụ. Bổ sung axit xitric 1,0 M (100 ml) và chiết bằng MTBE (100 ml). Rửa bằng nước muối (50 ml) và làm khô trên magie sulfat. Sản phẩm thô được nghiền nhỏ với heptan (50 ml). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và để lớp heptan đứng yên. Lọc chất kết tủa thêm mà tạo thành trong cuối tuần ra. Loại bỏ dung môi heptan trong chân không để tạo ra 5,27 g dầu thô. Sắc ký nguyên liệu thô trên hệ thống Intelliflash 280 bằng cách sử dụng cột silicagel Redi-Sep 120 g bằng cách sử dụng građien sau đây: A: Heptan; B: EtOAc; từ 0%B đến 60%B trong 30 phút. Tạo ra tert-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (2,072 g, hiệu suất 49%). LC/MS (Phương pháp i) LC/MS (Phương pháp i) Rt = 2,17 phút; MS m/z: 490,0 (M+H)+.

Bước 2: tert-butyl 2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoat



Trong bình thót cổ đáy tròn, bổ sung tert-butyl 2,4-điclo-3-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)benzoat (1,03 g, 2,101 mmol) trong DCM (10 ml) và THF (10,00 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Bổ sung mangan đioxit (1,826 g, 21,01 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Để cho hỗn hợp phản ứng trong cuối tuần. Lọc lớp vô cơ được ra và bổ sung thêm mangan đioxit (1,826 g, 21,01 mmol). Sau 6 giờ, tất cả nguyên liệu bắt đầu được tiêu thụ. Lọc dung dịch qua miếng xelit®, rửa bằng DCM. Loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra 1,020 g sản phẩm thô mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 2,33 phút; MS m/z: 488,18 (M+H)+.

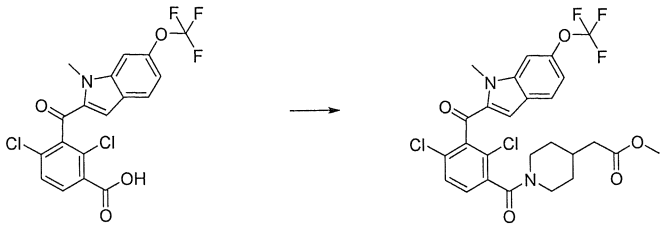
Bước 3: axit 2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoic



Trong bình thót cổ đáy tròn, bổ sung tert-butyl 2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoat (1,020 g, 2,089 mmol) trong đioxan (20 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Bổ sung axit clohyđric 5 N (2,089 ml, 10,44 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 85 °C qua đêm. Tất cả nguyên liệu bắt đầu được thể hiện là được biến đổi thành sản phẩm bằng LC/MS. Để dung dịch này nguội xuống nhiệt độ môi trường xung quanh. Bổ sung MBTE (40 ml) và nước (20 ml). Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ rửa bằng nước (2 x 10 ml), làm khô trên magie sulfat và loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra axit 2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoic (0,908 g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn mà được sử dụng trong

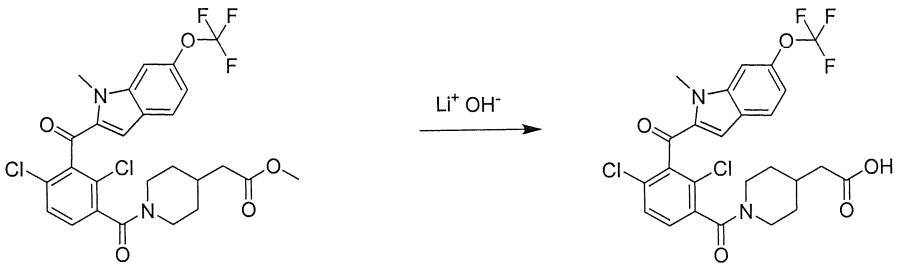
bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (Phương pháp i) LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,32 phút; MS m/z: 432,12 (M+H)+; MS m/z: 430,22 (M-H)-.

Bước 4: metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat



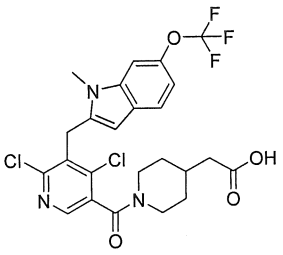
Trong bình thót cổ đáy tròn, bổ sung axit 2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoic (1,411 g, 3,26 mmol) trong EtOAc (15 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Bổ sung metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat và axit clohyđric (0,696 g, 3,59 mmol) và N,N-đimetylformamit (3 ml). Khuấy dung dịch này trong 15 phút. Bổ sung HATU (1,366 g, 3,59 mmol) sau đó bổ sung từng giọt trietylamin (1,593 ml, 11,43 mmol), để giữ nhiệt độ < 25 °C. Sau 1 giờ, bổ sung MBTE (40 ml) và nước (15 ml). Các lớp được tách ra và rửa lớp hữu cơ bằng HCl 1 N (3 x 15 ml), bão hòa trong nước natri bicacbonat (2 x 15 ml), amoni clorua bão hòa trong nước (15 ml) và nước muối (15 ml) sau đó làm khô trên magie sulfat và loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra 1,72 g nguyên liệu thô. Nguyên liệu thô được sắc ký trên hệ thống Intelliflash 280 bằng cách sử dụng cột silicagel 120 g Silicycle SiliaSep bằng cách sử dụng građien sau đây: A: Heptan; B: EtOAc; từ 10%B đến 100%B trong 30 phút. Loại bỏ dung môi trong chân không từ các phân đoạn 3-8 để tạo ra metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (1,724 g, hiệu suất 91%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,99 phút; MS m/z: 571,17(M+H)+.

Bước 5: axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic

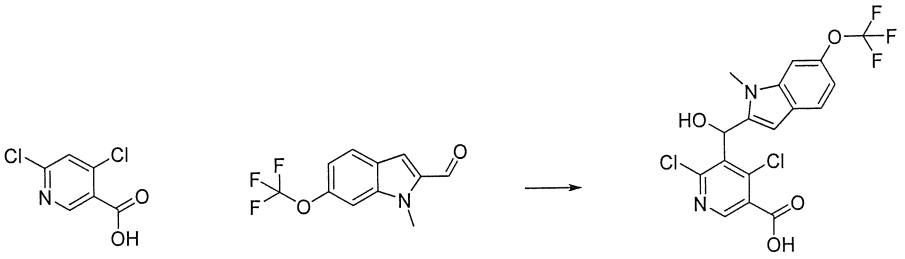


Trong bình thót cổ đáy tròn, bổ sung metyl 2-(1-(2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetat (1,59 g, 2,78 mmol) trong THF (THF) (30 ml) và nước (10,0 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Bổ sung lithi hyđroixit (0,133 g, 5,57 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng và bổ sung nước (10 ml). Axit hóa đến độ pH ~ 3 bằng HCl 1 N. Tạo ra chất kết tủa vón cục. Lọc, rửa bằng nước. Hòa tan phần cặn trong DCM. Tách nước và làm khô trên magie sulfat. Loại bỏ dung môi trong chân không, làm khô ở nhiệt độ 60 °C. Làm khô lạnh trong cuối tuần (từ nước/ACN). Tạo ra axit 2-(1-(2,4-điclo-3-(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbonyl)benzoyl)piperiđin-4-yl)axetic (0,993 g, hiệu suất 63%). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,69 phút; MS m/z: 557,20, 559,19 (M+H)+; MS m/z: 555,20, 557,22 (M-H)-.

Ví dụ GJ: axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic



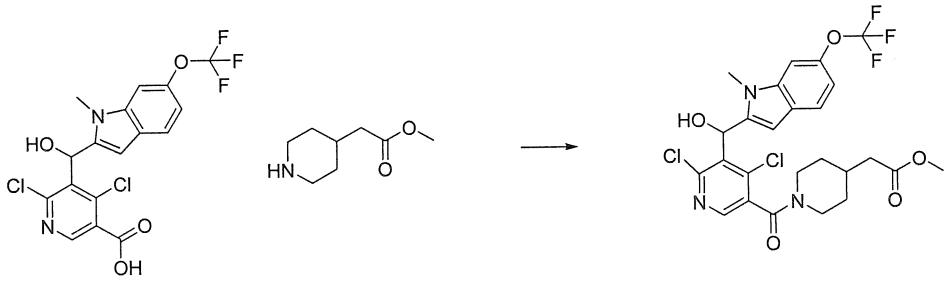
Bước 1: axit 4,6-điclo-5-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinic



Bổ sung dung dịch 2,5M của butyllithi (6,91 ml, 17,27 mmol) trong hexan vào dung dịch của điisopropylamin (2,461 ml, 17,27 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 20 phút để hỗn hợp lạnh xuống -75°C và bổ sung từ từ dung dịch của axit 4,6-điclonicotinic (1,658 g, 8,64 mmol) trong THF (25 ml), nhiệt độ <65°C. Sau 30 phút bổ sung từ từ dung dịch của 1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbalđehyt (1,05 g, 4,32

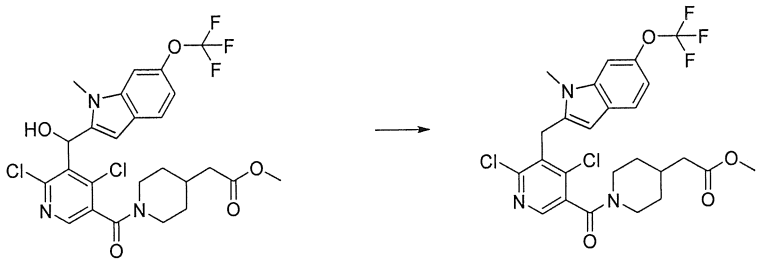
mmol) (Chế phẩm #52, Bước n) trong THF (5 ml), nhiệt độ <70°C. Sau 30 phút bổ sung HCl 1N (30 ml) và làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Bổ sung MTBE/EtOAc (1:1, 50 ml) và nước (30 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (30 ml), làm khô (Na2SO4) lọc, bổ sung TEA (10 ml) và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra axit 4,6-điclo-5-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinic thô (1,8 g) mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



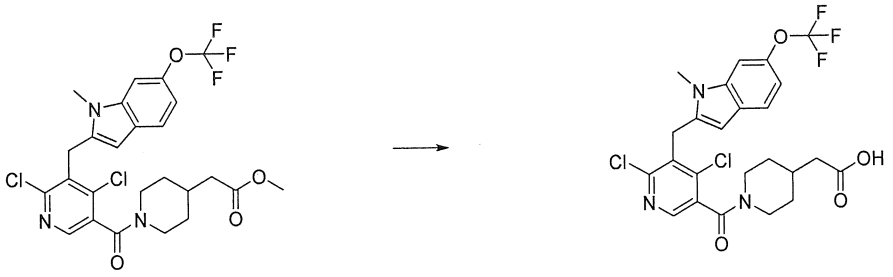
Bổ sung metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat, axit clohyđric (1,682 g, 8,69 mmol), 2-(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium hexaflophosphat(V) (3,30 g, 8,69 mmol) và trietylamin (2,88 ml, 20,68 mmol) vào dung dịch của axit 4,6-điclo-5-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinic (1,8 g, 4,14 mmol) trong EtOAc (EtOAc) (9 ml) và đimetyl formamit (DMF) (9,00 ml). Sau 2 giờ bổ sung HCl 1N (20 ml) và MTBE (20 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng $NaHCO_3$ (20 ml). Bổ sung NH_4Cl (40 ml), chất hữu cơ tách ra, rửa bằng nước muối (20 ml) làm khô (Na_2SO_4) lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng FCC trên SiO_2 (40g)(EtOAc/Hep) để tạo ra metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (1,4 g, 2,437 mmol, hiệu suất 58,9 %) dưới dạng bọt. LC/MS (Phương pháp i) Rt = 1,55 phút; MS m/z: 574 (M+H)+.

Bước 3: metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bổ sung trietylsilan (11,68 ml, 73,1 mmol) và 2,2,2-TFA (1,878 ml, 24,37 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (1,4 g, 2,437 mmol) trong DCM (DCM) (50 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 2 giờ ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 8 giờ pha loãng bằng MTBE (100 ml) và NaOH 2N (50 ml). Chất hữu cơ tách ra, rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô (Na_2SO_4) lọc và cô trong chân không. FCC SiO_2 (40 g), EtOAc/Hep để tạo ra metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (800 mg, 1,433 mmol, hiệu suất 58,8 %) dưới dạng bọt. LC/MS (Phương pháp i) Rt = 1,95 phút; MS m/z: 556 (M+H)+.

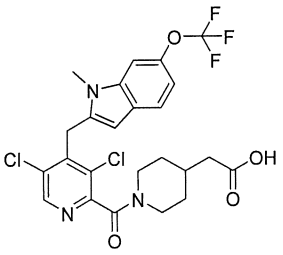
Bước 4: axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic



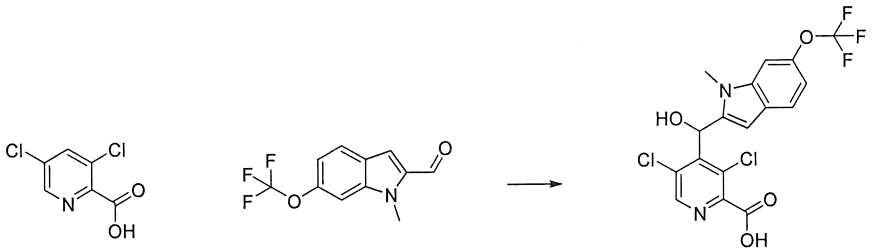
Bổ sung dung dịch 1N của natri hyđroxit (4,30 ml, 4,30 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(1-(4,6-điclo-5-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (1,2 g, 2,149 mmol) trong THF (12 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 45°C và bổ sung từ từ MeOH đến khi thu được dung dịch đồng nhất. Sau 3 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung MTBE:EtOAc (1:1, 30 ml) và nước (20 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô (Na_2SO_4) lọc và cô trong chân không. Cô phần cặn từ ACN một vài lần (chất rắn tạo thành). Tạo huyền phù phần cặn trong ACN (3 ml) gia nhiệt đến 60°C, khuấy trong 2 giờ và để nguội từ từ xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc một phần dưới luồng không khí và thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc và được kết hợp với đợt

thứ nhất. Làm khô chất rắn trong chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic (350 mg, 0,643 mmol, hiệu suất 29,9 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,61 phút; MS m/z: 544 (M+H)+.

Ví dụ GK: axit 2-(1-(4,6-điclo-5-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)nicotinoyl)piperiđin-4-yl)axetic



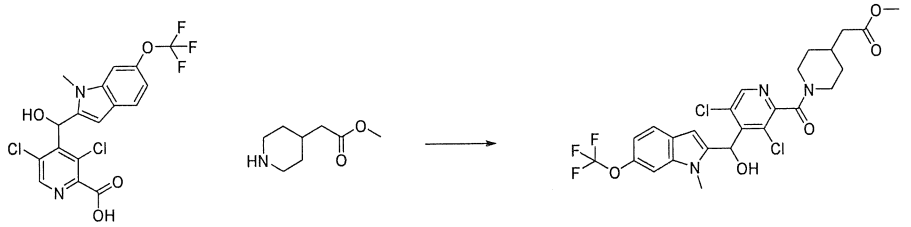
Bước 1: metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Trong 500 ml bình thót cổ đáy tròn, bổ sung điisopropylamin (9,12 ml, 64,0 mmol) trong THF (53,3 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Để dung dịch này nguội xuống khoảng 0 °C trong bể nước đá. Bổ sung từng giọt butyllithi (2,5 M) (24 ml, 60,0 mmol) và butyllithi (2,0 M trong xyclohexan) (2,00 ml, 4,00 mmol) và khuấy dung dịch ở nhiệt độ 0°C trong khoảng 7 phút. Để dung dịch này lạnh xuống khoảng -78 °C trong bể nước đá/axeton khô, sau đó khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong khoảng 15 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của axit 3,5-điclopicolinic (6,14 g, 32,0 mmol) (Ark Pharm) trong THF (53,3 ml) thông qua bơm tiêm (sử dụng thêm 10 ml THF để súc rửa) trong khoảng 32 phút, và khuấy phản ứng trong khoảng 10 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của 1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-carbalđehyt (3,89 g, 16,00 mmol) (Chế phẩm #52, Bước n) trong THF (53,3 ml) thông qua bơm tiêm (sử dụng thêm 10 ml THF để súc rửa) trong khoảng 9 phút, và khuấy phản ứng trong khoảng 10 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào

NH_4Cl bão hòa có khuấy (200 ml) cùng với nước đá (200 g), bổ sung EtOAc (400 ml), HCl (1N, 20 ml). Hai lớp phân chia ra, lớp hữu cơ được rửa bằng NH_4Cl bão hòa (2x100 ml), nước muối (2x100 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra axit 3,5-điclo-4-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinic (11 g) dưới dạng dầu màu da cam. Sản phẩm thô này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,03 phút; MS *m/z*: 436 $(M+H)^+$.

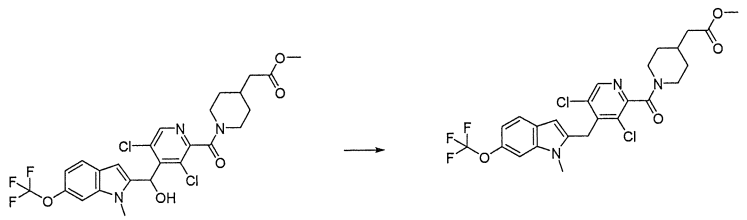
Bước 2: metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Bổ sung metyl 2-(piperiđin-4-yl)axetat, axit clohyđric (6,51 g, 33,6 mmol) vào dung dịch màu da cam của axit 3,5-điclo-4-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinic (6,96 g, 16 mmol) trong đimetyl formamit (DMF) (45,0 ml), khuấy dung dịch trong khoảng 10 phút sau đó làm nguội bằng bể nước đá. Bổ sung 2-(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium hexaflophosphat(V) (12,78 g, 33,6 mmol) và khuấy dung dịch trong khoảng 10 phút. Sau đó bổ sung từ từ trietylamin (11,15 ml, 80 mmol). Loại bỏ bể nước đá. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Bổ sung EtOAc (400ml) và $NaHCO_3$ bão hòa (250 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2x150 ml) và nước muối (125 ml) làm khô (trên Na_2SO_4 và $MgSO_4$) lọc và cô trong chân không để tạo ra 12,7 g chất thô. FCC SiO2 (220 g) EtOAc/Hep (45-85%) để tạo ra metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (4,748 g, 8,27 mmol, hiệu suất 49,1 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,71 phút; MS *m/z*: 575 $(M+H)^+$.

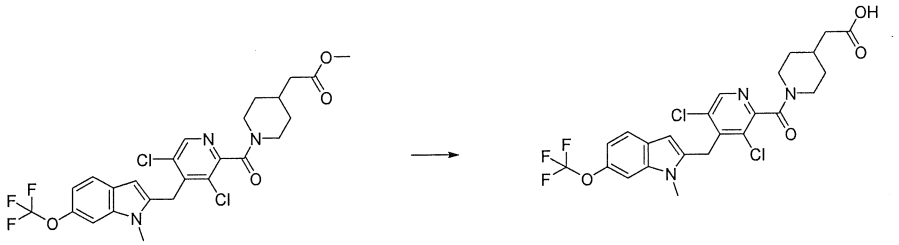
Bước 3: metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-

yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat



Trong bình thót cổ đáy tròn 2 l, bổ sung metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-(hyđroxy(1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (4,74 g, 8,25 mmol) trong DCM (450 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Để dung dịch này nguội xuống khoảng 0 °C trong bể nước đá. Bổ sung trietylsilan (52,7 ml, 330 mmol). Bổ sung từng giọt 2,2,2-TFA (6,36 ml, 83 mmol). Sau 1 giờ loại bỏ bể nước đá và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 giờ được bổ sung trietylsilan (25 ml, 157 mmol), khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế thông qua Isco (35-90% EtOAc/heptan) trên silicagel để tạo ra metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (1,25 g, 2,194 mmol, hiệu suất 26,6 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 559 $(M+H)^+$.

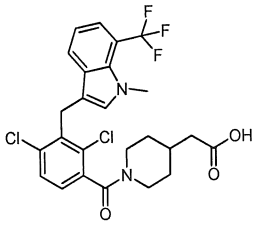
Bước 4: axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic



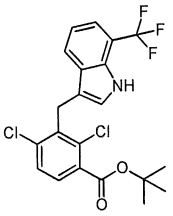
Trong lọ phản ứng 40 ml, bổ sung metyl 2-(1-(3,5-điclo-4-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetat (1,25 g, 2,239 mmol) trong MeOH (4,33 ml) và nước (2,163 ml) để tạo ra huyền phù màu trắng. Bổ sung natri hyđroxit (2N) (2,239 ml, 4,48 mmol), bổ sung THF (2,2 ml), gia nhiệt lên 70 °C trong 30 phút, nó trở thành dung dịch màu đỏ trong. Để dung dịch này nguội xuống khoảng 0 °C trong bể nước đá. Bổ sung từng giọt hyđro clorua (0,895 ml, 4,48 mmol) đến khi độ pH=1, tạo thành huyền phù nhớt màu trắng, lọc và rửa bằng nước (5x10 ml) và pentan (5x10 ml) để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt. Bổ sung 12 ml MeOH (10 ml/g) vào chất rắn, gia nhiệt lên 100 °C trong lọ 40 ml đậy nắp trong 10 phút, vẫn là huyền phù màu

vàng nhạt. Để dung dịch này nguội xuống nhiệt độ trong phòng từ từ, lọc, rửa bằng MeOH (3x2 ml), làm khô trên phễu trong 2 giờ để tạo ra 970 mg chất rắn màu vàng nhạt, làm khô chất rắn trong lò chân không trong đêm để tạo ra axit 2-(1-(3,5-điclo-4-((1-metyl-6-(triflometoxy)-1H-inđol-2-yl)metyl)picolinoyl)piperiđin-4-yl)axetic (0,97 g, 1,764 mmol, hiệu suất 79 %). LC/MS (Phương pháp i) R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 545 $(M+H)^+$.

Ví dụ GL: axit 2-[1-[2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetic

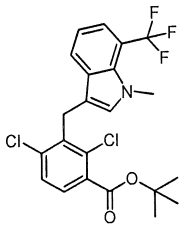


Bước 1: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-[[7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoat



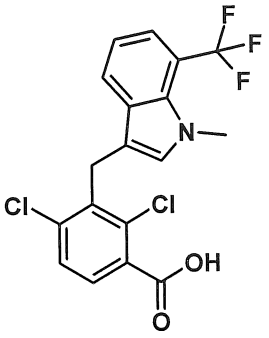
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DU Bước 1, *tert*-butyl 2,4-điclo-3-[[7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoat (190 mg, 71%) thu được từ 7-(triflometyl)-1*H*-inđol (100 mg, 0,540 mmol) và *tert*-butyl 2,4-điclo-3-formylbenzoat (182 mg, 0,594 mmol) (Chế phẩm #33, Bước B). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,92 phút; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = δ 11,28 (s, 1H) ; 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H) ; 7,20 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 4,40 (s, 2H) ; 1,53 (s, 9H)

Bước 2: *tert*-butyl 2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoat



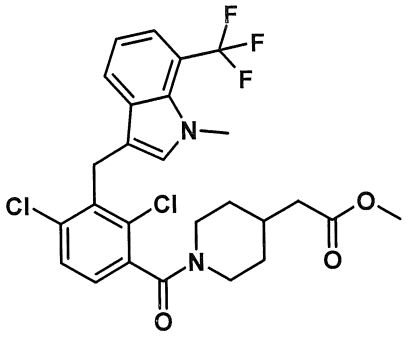
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 4, thu được *tert*-butyl 2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoat (180 mg, 92%) từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-[[7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoat (180 mg, 0,405 mmol) và metyl iođua (27,9 µl, 0,446 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,79 phút; MS *m/z*: 458 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H) ; 7,60 (s, 2H) ; 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 6,89 (s, 1H) ; 4,38 (s, 2H) ; 3,78 (s, 3H) ; 1,54 (s, 9H).

Bước 3: axit 2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoic



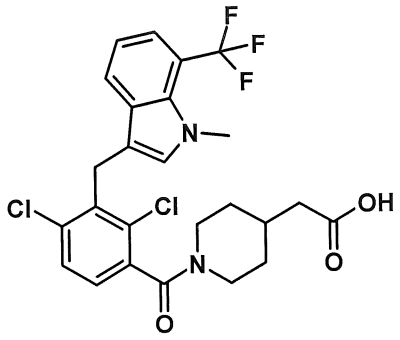
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ DJ, Bước 2, thu được axit 2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoic (150 mg, 84%) từ *tert*-butyl 2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoat (170 mg, 0,371 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,5 (m rộng, 1H) ; 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H) ; 7,60 (m, 3H) ; 7,32 (m, 1H) ; 6,87 (s, 1H) ; 4,39 (s, 2H) ; 3,78 (s, 3H).

Bước 4: metyl 2-[1-[2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, thu được metyl 2-[1-[2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetat (138 mg, 71%) từ axit 2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoic (140 mg, 0,348 mmol) và metyl 2-(4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (81 mg, 0,418 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,04 (m, 1H) ; 7,59 (m, 2H) ; 7,30 và 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H) ; 7,20 (m, 1H) ; 6,87 (m, 1H) ; 4,48 (m, 1H) ; 4,35 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,57 và 3,59 (s, 3H) ; 3,35 (m, 1H) ; 3,02 (m, 1H) ; 2,80 (m, 1H) ; 2,27 (m, 2H) ; 1,99 (m, 1H) ; 1,75 (m, 1H) ; 1,62 (m, 1H) ; 1,15 (m, 2H).

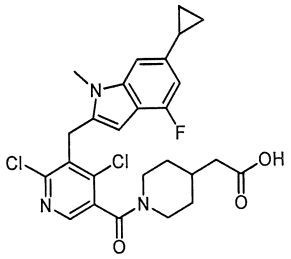
Bước 5: axit 2-[1-[2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetic



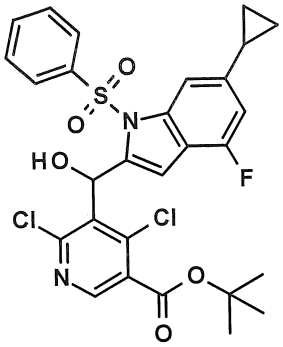
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, thu được axit 2-[1-[2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetic (115 mg, 84%) từ metyl 2-[1-[2,4-điclo-3-[[1-metyl-7-(triflometyl)-1*H*-inđol-3-yl]metyl]benzoyl]-4-piperiđyl]axetat (135 mg, 0,249 mmol). LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,90 phút; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,11 (m rộng, 1H) ; 8,02 (m, 1H) ; 7,63 (m, 2H) ; 7,38 và 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H) ; 7,22 (m, 1H) ; 6,88

(m, 1H) ; 4,50 (m, 1H) ; 4,38 (m, 2H) ; 3,78 (s, 3H) ; 3,27 (m, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 2,80 (m, 1H) ; 2,16 (m, 2H) ; 1,95 (m, 1H) ; 1,76 (m, 1H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,13 (m, 2H).

Ví dụ GN: axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl—1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic

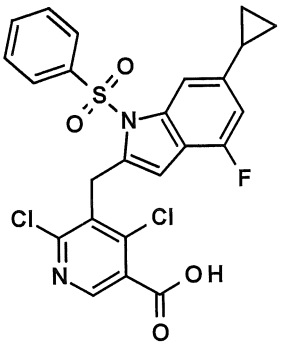


Bước 1: *tert*-butyl 5-[[1-(benzensulfonyl)-6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl]-hyđroxy-metyl]-4,6-điclo-pyriđin-3-carboxylat



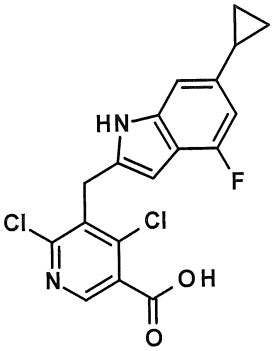
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ CJ, Bước 1, *tert*-butyl 5-[[1-(benzensulfonyl)-6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl]-hyđroxy-metyl]-4,6-điclo-pyriđin-3-carboxylat (105 mg, 18%) được điều chế từ 6-xyclopropyl-4-flo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-inđol (170 mg, 0,539 mmol) (Chế phẩm 77) và *tert*-butyl 4,6-điclo-5-formyl-pyriđin-3-carboxylat (223 mg, 0,809 mmol) (Ví dụ DO, Bước 12). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 2,31 phút; MS *m/z*: 591 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,63 (s, 1H) ; 7,84 (d, J=7,79 Hz, 2H) ; 7,66 (m, 1H) ; 7,59 (m, 2H) ; 6,89 (m, 1H) ; 6,78 (m, 2H) ; 2,10 (m, 1H) : 1,6 (s, 9H) ; 1,52 (m, 1H) ; 1,39 (s, 1H) ; 1,00 (m, 2H) ; 0,71 (m, 2H).

Bước 2: axit 5-[[1-(benzensulfonyl)-6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl]metyl]-4,6-điclo-pyriđin-3-carboxylic



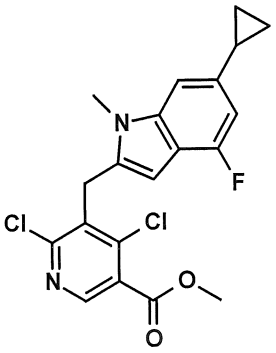
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 2, axit 5-[[1-(benzensulfonyl)-6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl]metyl]-4,6-điclo-pyriđin-3-carboxylic (176 mg, 100%) được điều chế từ *tert*-butyl 5-[[1-(benzensulfonyl)-6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl]-hyđroxy-metyl]-4,6-điclo-pyriđin-3-carboxylat (200 mg, 0,338 mmol). LC/MS (Phương pháp j) : R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 519 $[M+H]^+$

Bước 3: axit 4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carboxylic



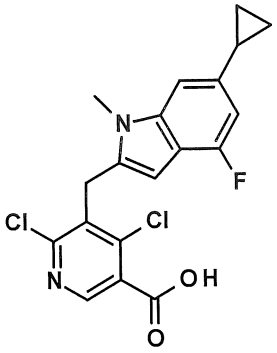
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 3, axit 4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carboxylic (165 mg, 81%) được điều chế từ axit 5-[[1-(benzensulfonyl)-6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl]metyl]-4,6-điclo-pyriđin-3-carboxylic (270 mg, 0,390 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,04 phút; không ion hóa.

Bước 4: metyl 4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carboxylat



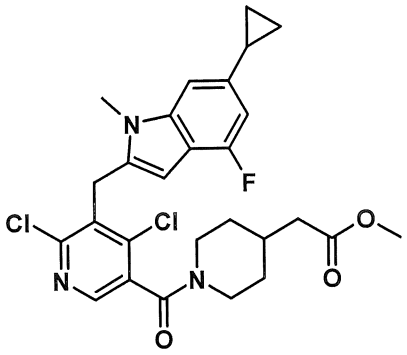
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ P, Bước 4, metyl 4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carboxylat (172 mg, 100%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carboxylic (160 mg, 0,422 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,60 phút; MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$.

Bước 5: axit 4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carboxylic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carboxylic (125 mg, 46 %) được điều chế từ metyl 4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carboxylat (200 mg, 0,491 mmol). LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,17 phút; không ion hóa.

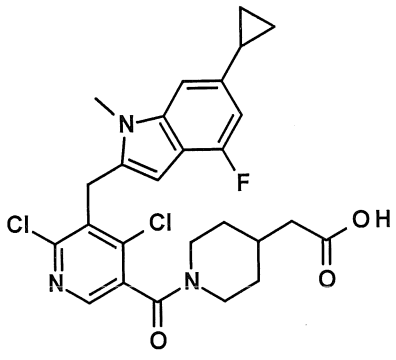
Bước 6: metyl 2-[1-[4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 6, metyl 2-[1-[4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (80 mg, 38%) được điều chế từ axit 4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carboxylic (120 mg, 0,305 mmol) và metyl (4-piperiđyl)axetat hyđroclorua (76 mg, 0,397 mmol).

LC/MS (Phương pháp i) : R_t = 2,49 phút; MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,44 và 8,40 (s, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 6,50 (d, *J*= 11,7 Hz, 1H) ; 5,59 (d, *J*= 17 Hz, 1H) ; 4,48 (m, 1H) ; 4,38 (m, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,59 (s, 3H) ; 3,39 (m, 1H) ; 3,08 (m, 1H) ; 2,83 (m, 1H) ; 2,27 (m, 1H) ; 2,03 (m, 3H) ; 1,75 (m, 1H) ; 1,40 (m, 1H) ; 1,15 (m, 2H) ; 0,93 (m, 2H) ; 0,70 (m, 2H).

Bước 7: axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ A, Bước 5, axit 2-[1-[4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetic (65 mg, 83%) được điều chế từ metyl 2-[1-[4,6-điclo-5-[(6-xyclopropyl-4-flo-1-metyl-

1*H*-inđol-2-yl)metyl]pyriđin-3-carbonyl]-4-piperiđyl]axetat (80 mg, 0,15 mmol).LC/MS (Phương pháp g) : R_t = 1,72 phút; MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 12,1 (m rộng, 1H) ; 8,47 và 8,40(s, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 6,50 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H) ; 5,61 và 5,56 (s, 1H) ; 6,38 (m, 1H) ; 4,35 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,39 (m, 1H) ; 3,05 (m, 1H) ; 2,84 (m, 1H) ; 2,15 (m, 2H) ; 1,99 (m, 2H) ; 1,78 (m, 1H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,18 (m, 2H) ; 0,90 (m, 2H) ; 0,65 (m, 2H).

Hoạt tính sinh học

Thực hiện việc sàng lọc sơ cấp bằng các thử nghiệm hoạt hóa chéo tạm thời. Các thử nghiệm trên cơ sở tế bào này được thực hiện bằng cách sử dụng tế bào Cos-7 được chuyển nạp bằng plasmit biểu hiện thụ thể RORγ-Gal4 ở người khảm và plasmit báo cáo 5Gal4 pGL3 TK Luc. Sự chuyển nạp được thực hiện bằng tác nhân hóa học (Jet PEI). Tế bào đã được chuyển nạp được phân bố trong đĩa 384 giếng và được để cho phục hồi trong 24 giờ. Sau đó loại bỏ môi trường nuôi cấy và bổ sung môi trường mới có chứa hợp chất cần được thử nghiệm (nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 10^{-4} M đến 3 10^{-10} M). Sau khi ủ qua đêm, đo sự biểu hiện luxiferaza bằng cách bổ sung SteadyGlo theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Promega). T0901317 ở 10^{-5} M được sử dụng làm đối chứng. Kết quả được biểu diễn dưới dạng số lần cảm ứng so với mức cơ sở hoặc dưới dạng tỉ lệ phần trăm hoạt tính so với đối chứng được lấy làm 100% (cơ sở) hoặc 0% (T0901317). Đường cong tác dụng liều lượng và IC_{50} được tính bằng cách sử dụng phần mềm Assay Explorer (MDL).

IC_{50} đối với các ví dụ khác nhau được báo cáo trong bảng bằng cách sử dụng các hạng mục sau đây:

A: IC_{50} < 0,1 μM; B: 0,1 μM < IC_{50} < 0,5 μM; C: 0,5 μM < IC_{50} < 1 μM;

D: 1 μM < IC_{50} < 10 μM; E: IC_{50} > 10 μM.

Ví dụ	IC_{50}		Ví dụ	IC_{50}		Ví dụ	IC_{50}
A	A		B-19	A		DP-2	A

A1	A		B-20	A	DP-3	A
A1-11	A		B-21	A	DU	A
AP-6	A		B-22	A	DU1-1	A
AQ-3	A		B-23	A	DU1-2	A
AQ-4	A		B-24	A	DV	A
AQ-5	A		B-25	A	DW	A
B	A		B-26	A	DX	A
B-1	A		GH	A	DY	A
B-2	A		BH-2	B	DZ	A
B-3	B		C	D	E	B
B-4	B		CZ-1	B	EA	A
B-5	B		CZ-1A	B	EB	A
B-6	A		CZ-2	A	EC	A
B-7	A		CZ-3	B	ED	A
B-8	A		D	A	EE	A
B-9	A		D-1	A	EF	A
B-10	D		D-2	A	EG	A
B-11	B		D-3	D	EG-1	A
B-12	D		DD-1	A	EG-2	A
B-13	B		DH1-1	A	EH	A
B-14	B		DH1-2	A	EH-1	B
B-15	D		DJ1-1	A	EI	A
B-16	B		DJ1-2	A	EI-1	A
B-17	A		DJ1-3	A	EI-2	A

B-18	A		DP-1	A		EI-3	A
EI-4	A		FE-3	A		GF	A
EI-5	A		FE-4	A		GG	A
EI-6	A		FF	A		GI	A
EI-7	A		FF-1	A		GK	A
EJ-2	A		FF-2	A		GN	A
EJ-3	A		FG	A		G1	B
EK	A		FH	A		H	D
EL	A		FI	A		I	B
EL-1	A		FI-1	A		J	A
EM	A		FI-2	A		K	B
EN	A		FI-3	A		K1	B
EO	A		FJ	A		L	A
EP	A		FK	A		L-1	B
EQ	A		FL	A		L-2	B
ER	A		FM	A		L-3	B
ES	A		FN	A		L-4	B
ET	A		FO	A		L-5	C
EU	B		FP	A		M	B
EV	A		FQ	A		N	C
EW	B		FR	A		O	B
EX	A		FS	A		P	B
EY	A		FT	A		Q	B
EZ	A		FU	A		R	A

F	A		FV	A	S	A
F1-1	A		FW	B	T	B
F1-2	A		FX	B	U	A
F1-3	A		FY	S	V	A
FA	A		FZ	A	W	B
FB	A		G	A	X	D
FC	A		GA	A	Y	D
FD	A		GB	A	Y1	B
FE	A		GC	A	Z	D
FE-2	A		GE	B	AA	A
AA-1	A		AA-36	A	AP	A
AA-2	A		AA-37	A	AP-1	A
AA-3	A		AA-39	B	AQ	A
AA-4	A		AA-40	B	AQ-1	A
AA-5	B		AB	B	AQ-2	B
AA-6	B		AC	B	AR	D
AA-7	A		AD	B	AS	D
AA-8	A		AE	B	AT	B
AA-9	B		AF	B	AU	B
AA-10	B		AF1	C	AV	B
AA-11	A		AG	B	AW	A
AA-12	B		AG1	C	AX	A
AA-13	B		AH	C	AY	A
AA-14	B		AH1	C	AZ	A

AA-15	B		AI	B		BA	A
AA-16	B		AI1	A		BB	C
AA-17	A		AJ	B		BC	B
AA-18	A		AJ1	B		BD	D
AA-19	B		AK	B		BE	B
AA-20	B		AK1	B		BF	B
AA-21	B		AL	A		BF-1	A
AA-22	B		AL1	B		BF-2	B
AA-23	C		AM	D		BF-3	C
AA-24	B		AM-1	C		BF-4	B
AA-25	B		AM-2	D		BF-5	D
AA-26	B		AM-3	B		BG	C
AA-27	A		AN	A		BH	A
AA-28	A		AN-1	C		BI	D
AA-29	A		AN-2	A		BJ	B
AA-30	A		AN-3	A		BJ-1	D
AA-31	A		AN-4	A		BJ-2	D
AA-32	B		AN-5	A		BJ-3	C
AA-35	A		AO	A		BJ-4	D
BJ-5	B		BJ-39	D		BV	NT
BJ-6	C		BJ-40	B		BW	B
BJ-7	D		BJ-41	B		BW-1	B
BJ-8	A		BJ-42	B		BW-2	B
BJ-9	B		BJ-43	D		BW-3	B

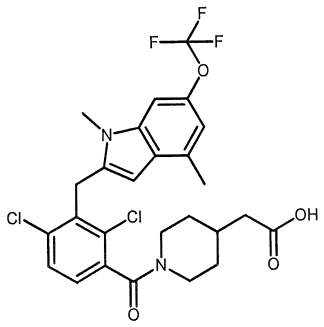
BJ-10	A		BJ-44	C	BW-4	B
BJ-11	B		BK	D	BW-5	B
BJ-12	A		BL	D	BW-6	B
BJ-13	B		BM	D	BW-7	B
BJ-14	B		BN	B	BW-8	B
BJ-15	B		BN-1	NT	BW-9	B
BJ-16	B		BN-2	C	BW-10	B
BJ-17	A		BN-3	B	BW-11	B
BJ-18	A		BN-4	C	BW-12	C
BJ-19	B		BN-5	D	BW-13	B
BJ-20	B		BN-6	B	BW-14	B
BJ-21	B		BN-7	B	BW-15	B
BJ-22	B		BN-8	B	BW-16	D
BJ-24	C		BN-9	D	BW-17	B
BJ-25	C		BN-10	D	BW-18	C
BJ-26	D		BN-11	C	BX	C
BJ-27	D		BN-12	B	BY	D
BJ-28	D		BN-13	C	BZ	B
BJ-29	D		BN-14	D	CA	B
BJ-30	B		BN-15	D	CB	B
BJ-31	D		BN-16	C	CC	D
BJ-32	C		BN-17	D	CD	D
BJ-33	B		BO	C	CE	B
BJ-34	B		BP	D	CF	C

BJ-35	B		BR	B	CG	C
BJ-36	B		BS	B	CH	A
BJ-37	B		BT	D	CI	D
BJ-38	B		BU	A	CJ	D
CK	D		CT-7	A	DD	B
CL	A		CT-8	A	DE	A
CL	B		CT-9	B	DF	B
CL-1	A		CT-10	B	DG	A
CL-2	A		CT-11	B	DH	A
CM	A		CU	B	DI	A
CM1	A		CV	C	DJ	A
CO	D		CV-1	D	DK	B
CP	D		CV-2	C	DL	A
CQ	D		CV-3	C	DM	B
CR	B		CV-4	D	DN	A
CS	D		CV-5	B	DO	A
CT	B		CV-6	B	DP	A
CT-1	B		CW	B	DQ	A
CT-2	B		CY	D	DR	A
CT-3	A		CZ	A	DS	A
CT-4	E		DA	D	DT	A
CT-5	C		DB	D		
CT-6	A		DC	D		

Hợp chất theo sáng chế cũng được thử nghiệm trong mô hình IL-23 của viêm da dạng vẩy nến: Chuột cái C57BL/6,, 18-22g (Charles River Labs) được nhốt trong phương tiện nhốt được phê chuẩn bởi AAALAC ở điều kiện không có tác nhân gây bệnh cụ thể và được cung cấp thức ăn và nước uống tùy thích. Các con vật được tiêm (tai; trong da) bằng 1 μg IL-23 của chuột tái tổ hợp vào ngày 0, 1, 2 và 3 khi gây mê (isofluran). Vào ngày 4 các con vật bị giết êm ái và các mẫu huyết tương và tai được thu lấy để lấy điểm đầu mút phơi nhiễm thuốc và/hoặc điểm đầu mút mô hình. Các con vật cũng được tiếp nhận tá dược lỏng (hyđroxypropyl metylxenluloza 0,5%/Tween 80 0,02% trong nước) hoặc hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong tá dược lỏng hàng ngày thông qua ống thông đường miệng, đến khi kết thúc nghiên cứu. Hợp chất theo sáng chế mang lại sự giảm >50% ở viêm tai so với đối chứng tá dược được dùng liều lượng theo đường miệng ở mức liều >1 mg/kg.

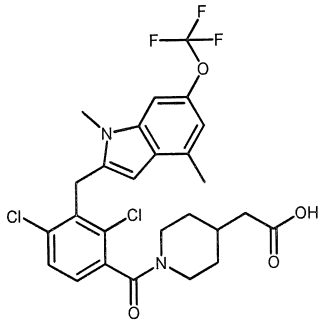
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



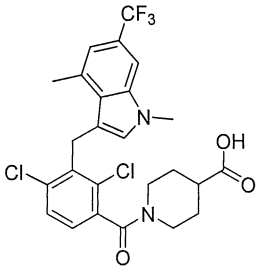
DP.

2. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



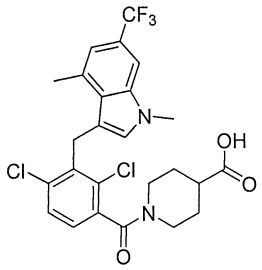
DP.

3. Hợp chất có công thức:



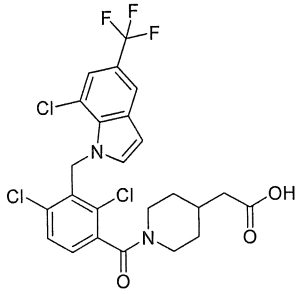
FQ.

4. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



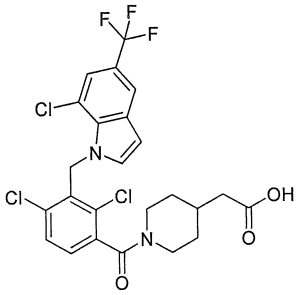
FQ.

5. Hợp chất có công thức:



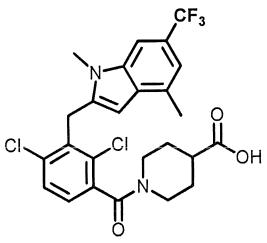
EI-5.

6. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



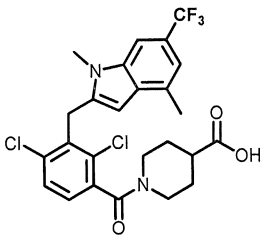
EI-5.

7. Hợp chất có công thức:



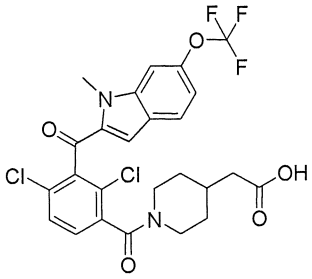
B.

8. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



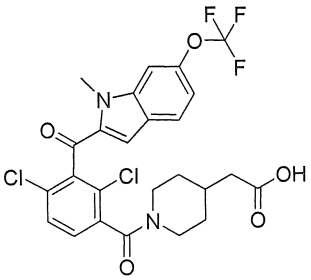
B.

9. Hợp chất có công thức:



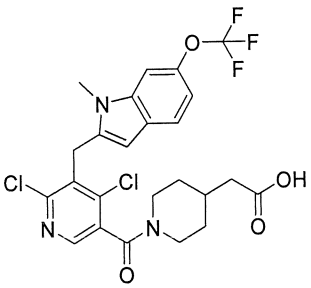
GI.

10. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



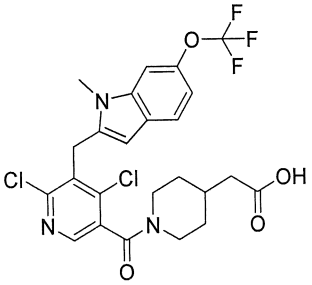
GI.

11. Hợp chất có công thức:



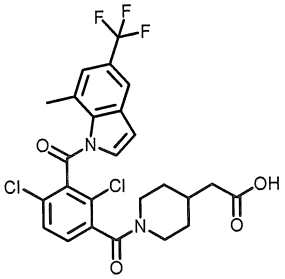
GJ.

12. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



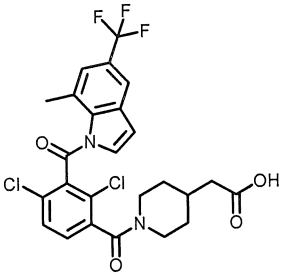
GJ.

13. Hợp chất có công thức:



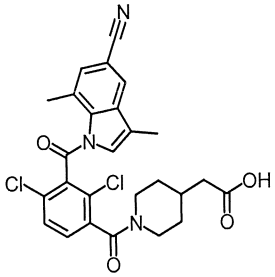
ES.

14. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:



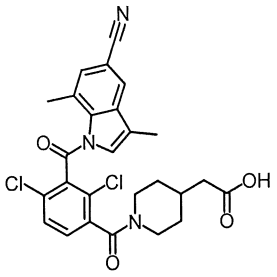
ES.

15. Hợp chất có công thức:



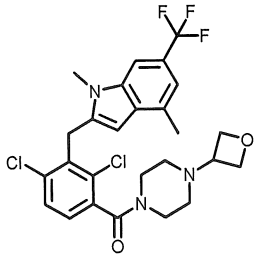
DN.

16. Muối dược dụng của hợp chất có công thức:

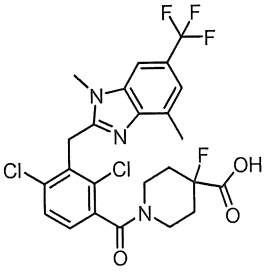


DN.

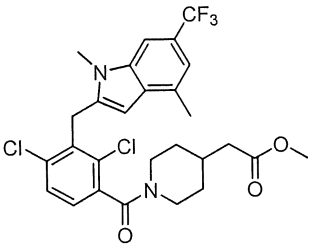
17. Hợp chất có công thức:



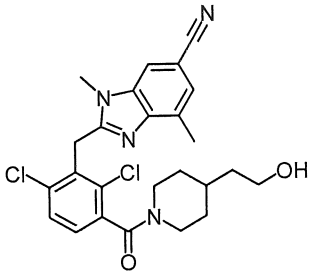
A1 ,



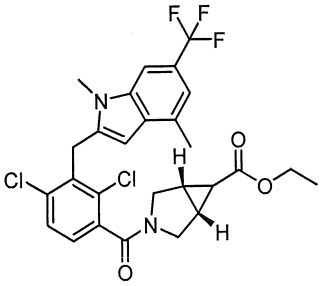
BM-1 ,



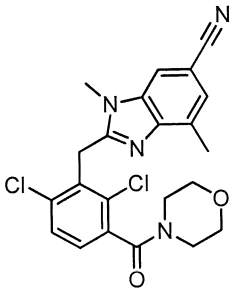
A1-1 ,



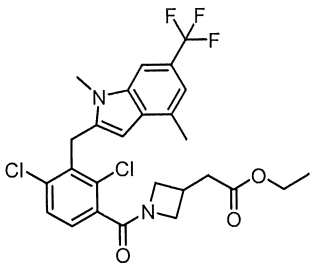
BN ,



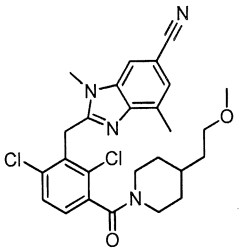
A1-2 ,



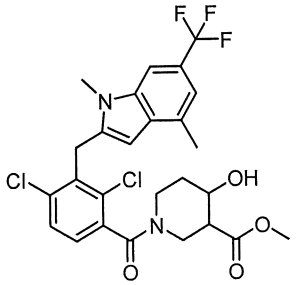
BN-1 ,



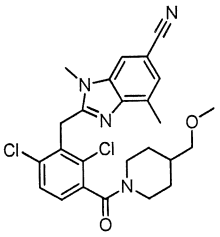
A1-3 ,



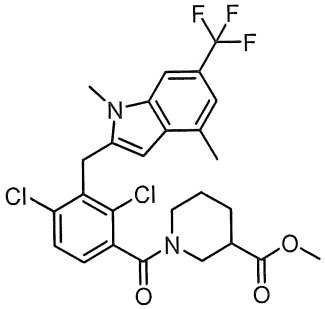
BN-3 ,



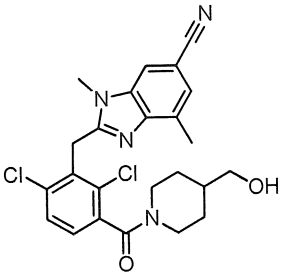
A1-4 ,



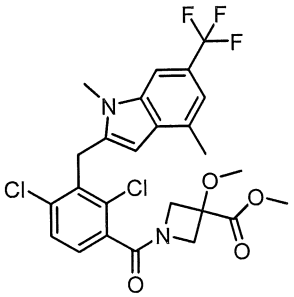
BN-4 ,



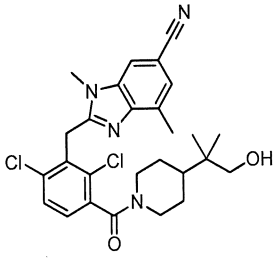
A1-5 ,



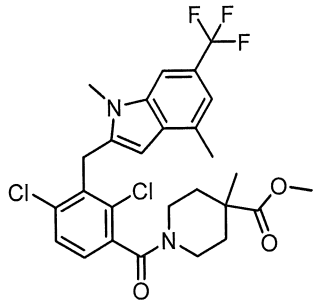
BN-5 ,



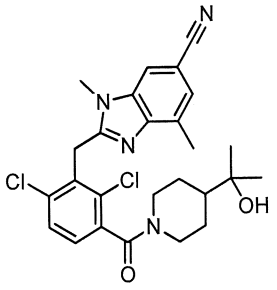
A1-6 ,



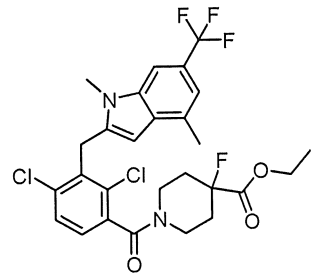
BN-6 ,



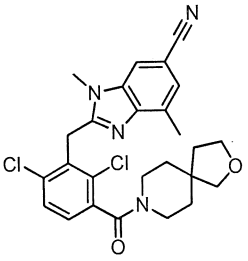
A1-7 ,



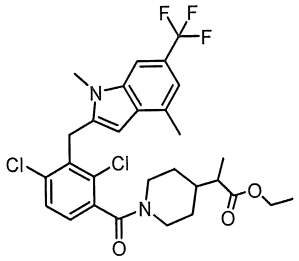
BN-7 ,



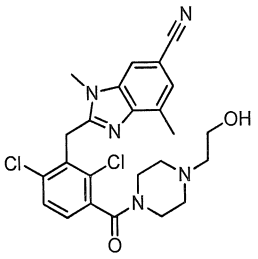
A1-8 ,



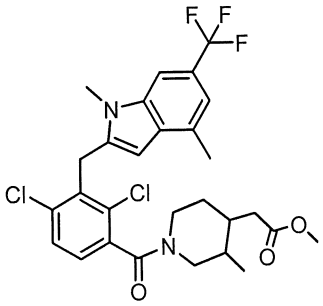
BN-8 ,



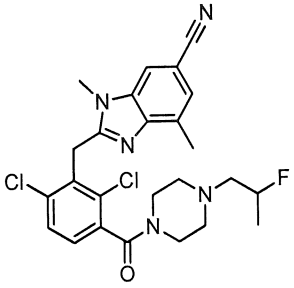
A1-9 ,



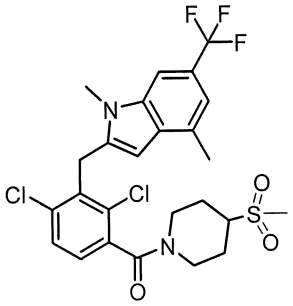
BN-9 ,



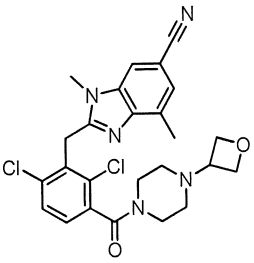
A1-10 ,



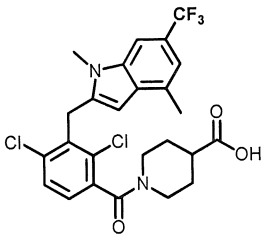
BN-10 ,



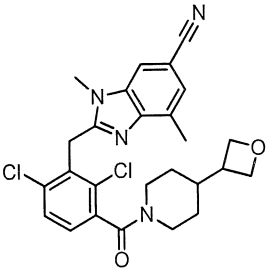
A1-11 ,



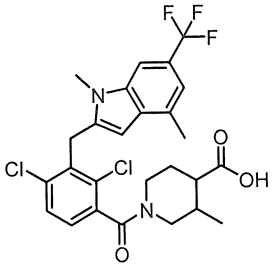
BN-11 ,



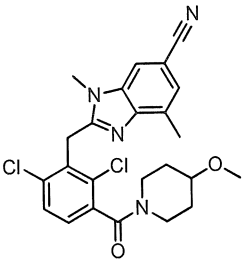
B ,



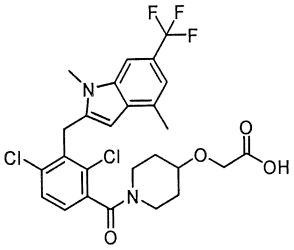
BN-12 ,



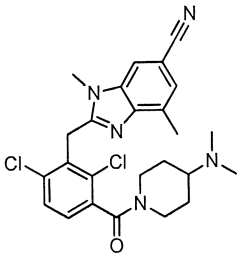
B-1 ,



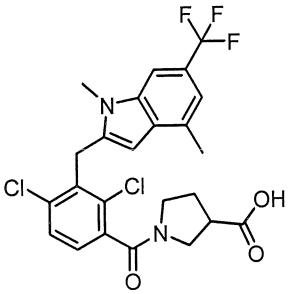
BN-13 ,



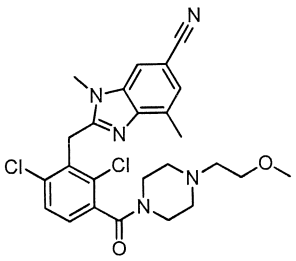
B-2 ,



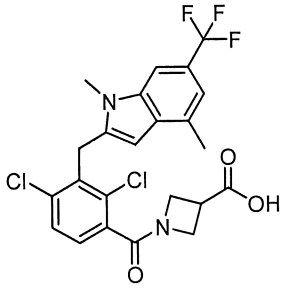
BN-14 ,



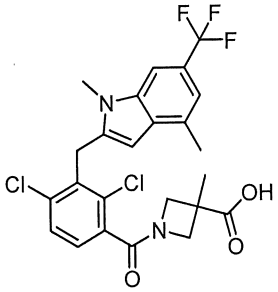
B-3 ,



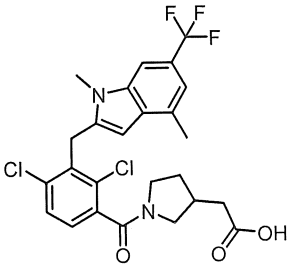
BN-15 ,



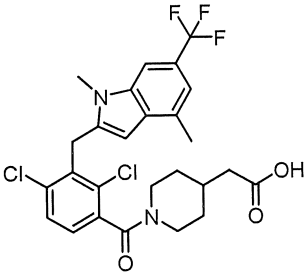
B-4 ,



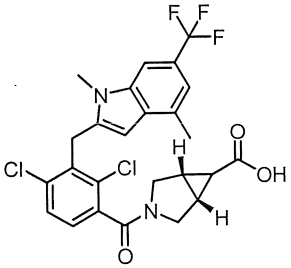
B-5 ,



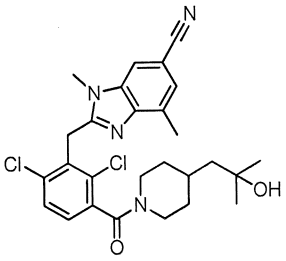
B-6 ,



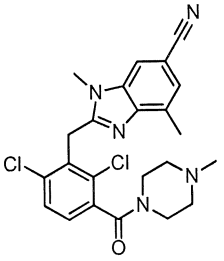
B-7 ,



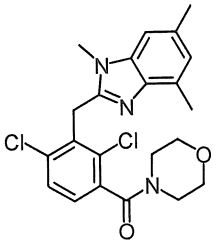
B-8 ,



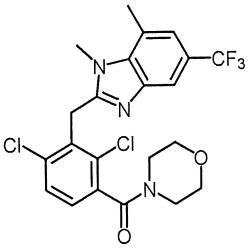
BN-16 ,



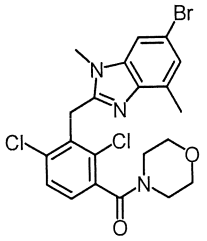
BN-17 ,



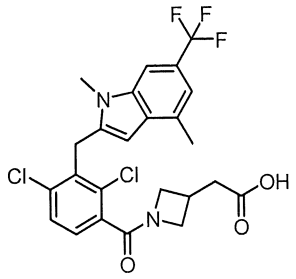
BO ,



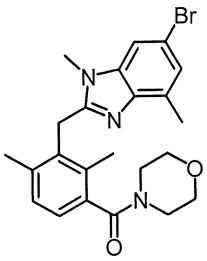
BP ,



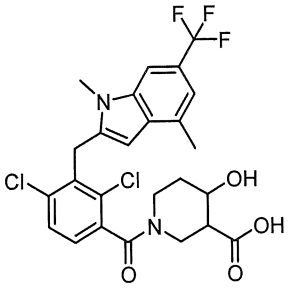
BQ ,



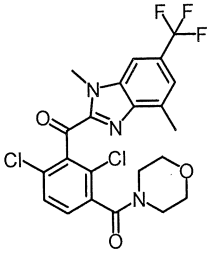
B-9 ,



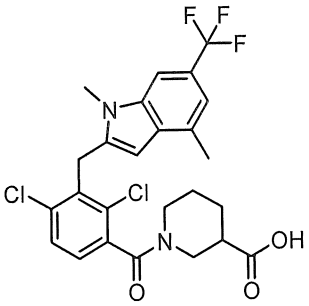
BR ,



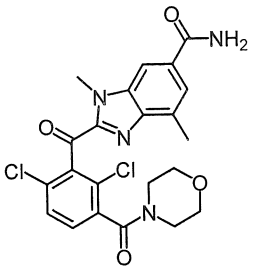
B-10 ,



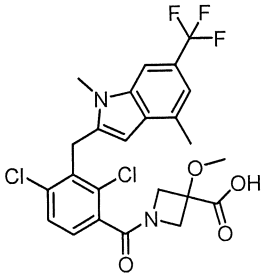
BS ,



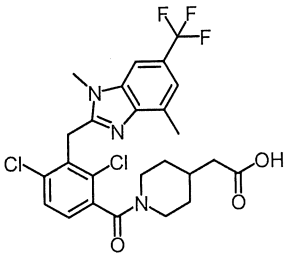
B-11 ,



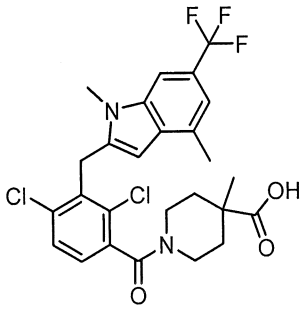
BT ,



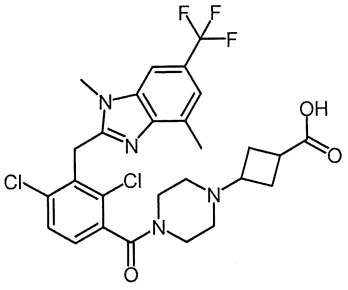
B-12 ,



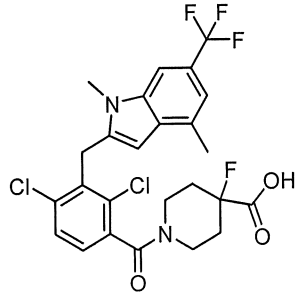
BU ,



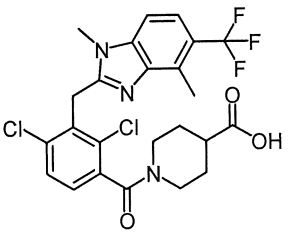
B-13 ,



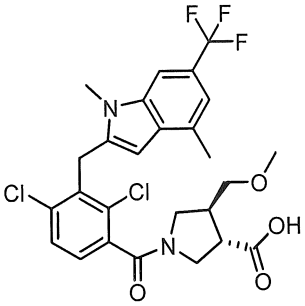
BV ,



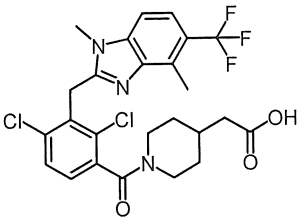
B-14 ,



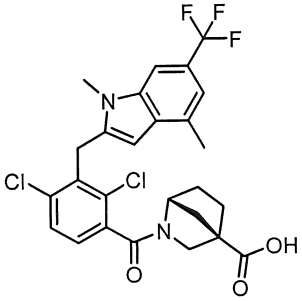
BY ,



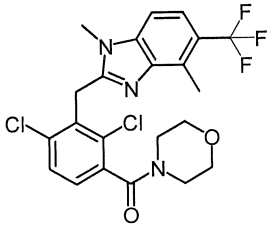
B-15 ,



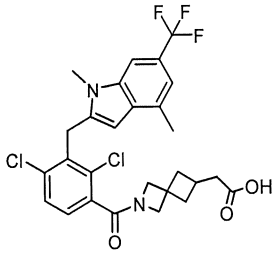
BZ ,



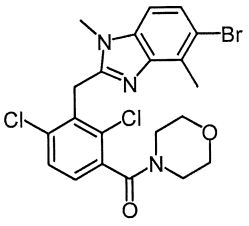
B-16 ,



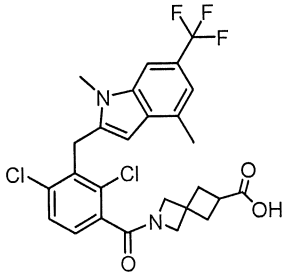
CA ,



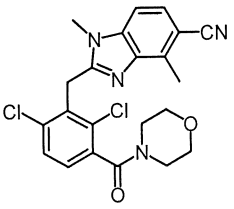
B-17



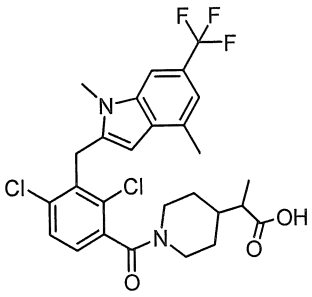
CB



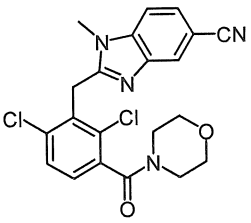
B-18



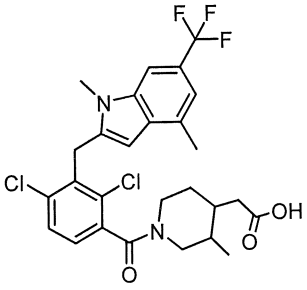
CC



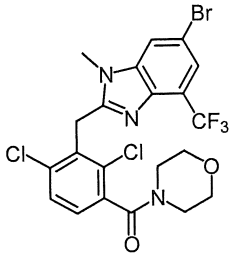
B-19



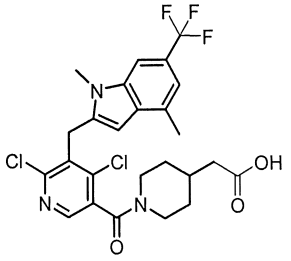
CD



B-21

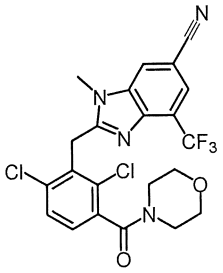


CE



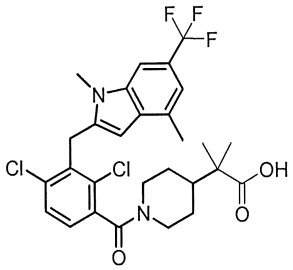
B-22

,



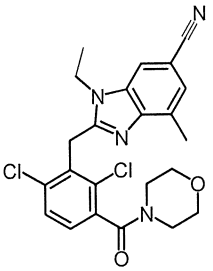
CF

,



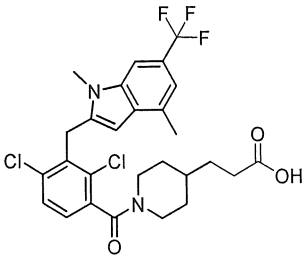
B-23

,



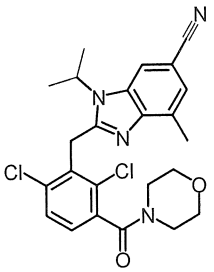
CG

,



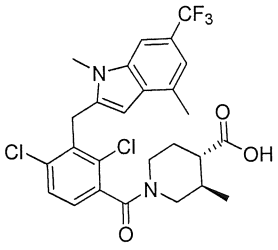
B-24

,



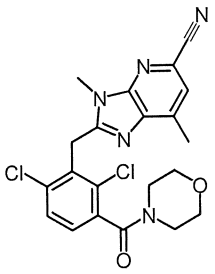
CH

,



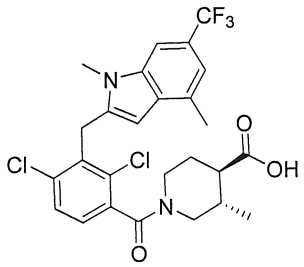
B-26

,

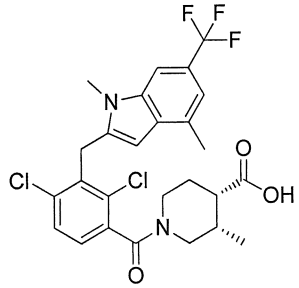


CI

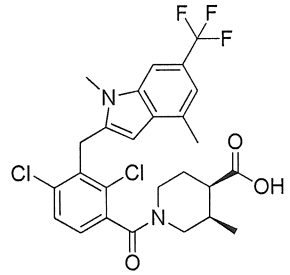
,



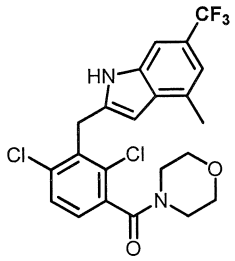
B-27 ,



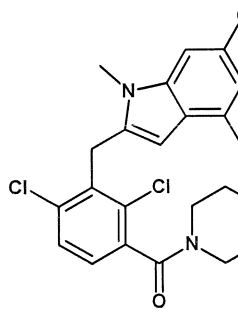
B.2 ,



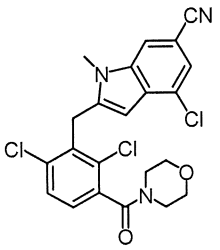
B.2 ,



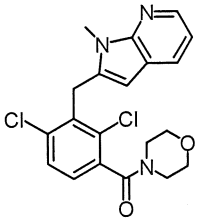
C ,



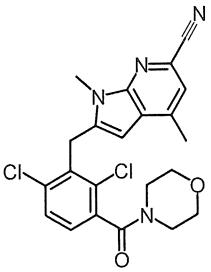
D ,



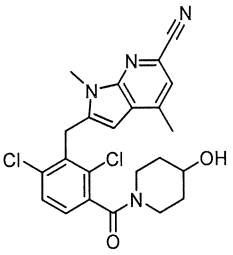
CJ ,



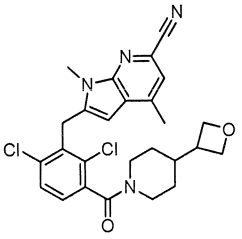
CK ,



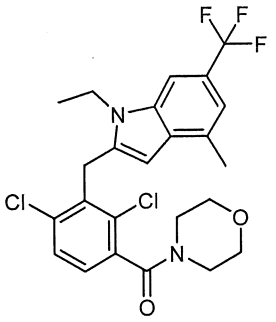
CL ,



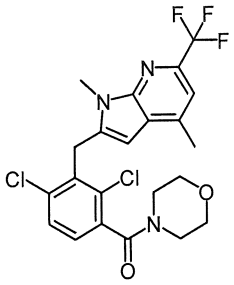
CL-1 ,



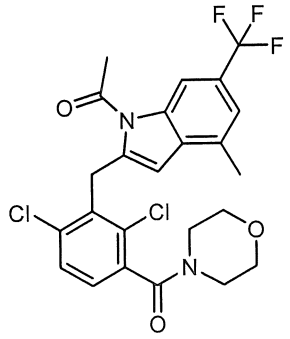
CL-2 ,



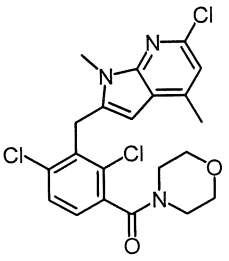
D-1 ,



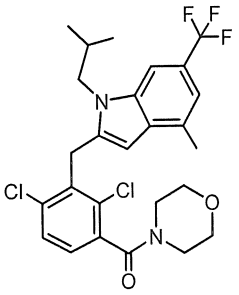
CM ,



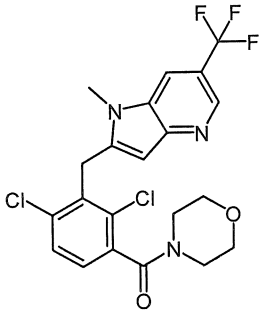
D-2 ,



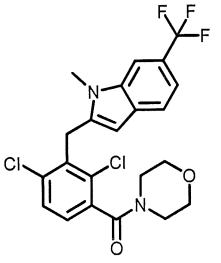
CM1 ,



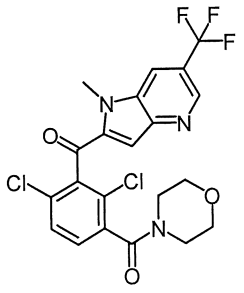
D-3 ,



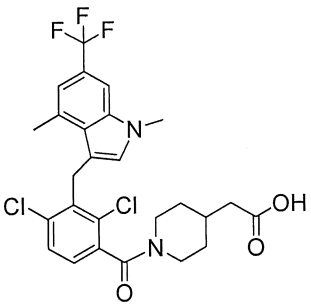
CO ,



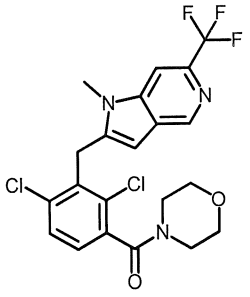
E ,



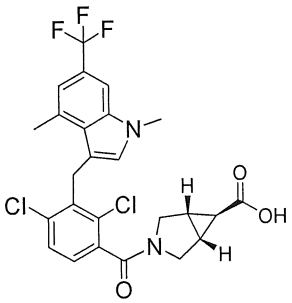
CP ,



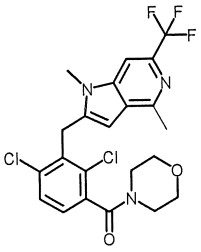
F ,



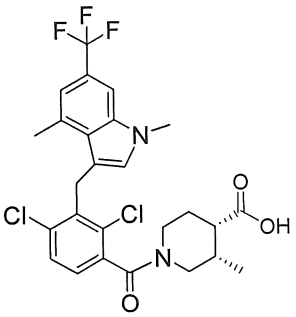
CQ ,



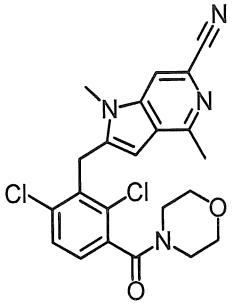
F1-1 ,



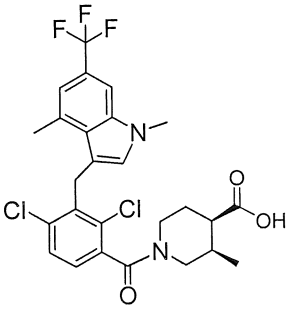
CR ,



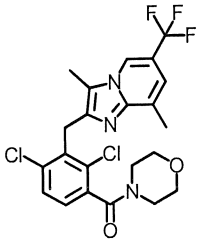
F1-2 ,



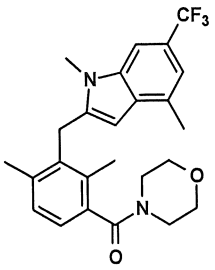
CS ,



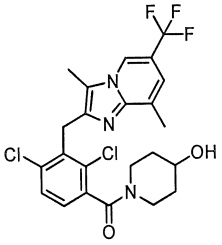
F1-3 ,



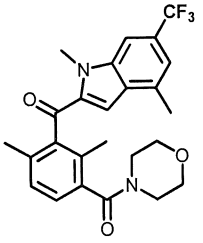
CT ,



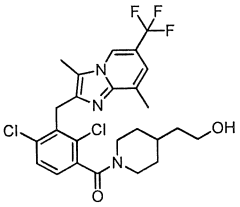
G



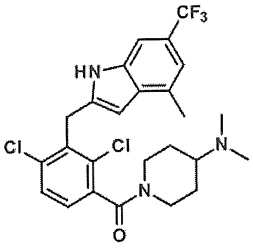
CT-1



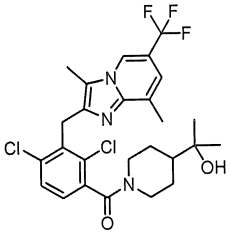
G1



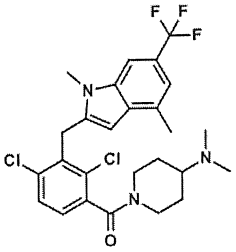
CT-2



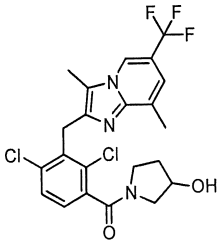
H



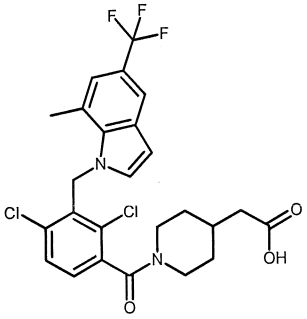
CT-3



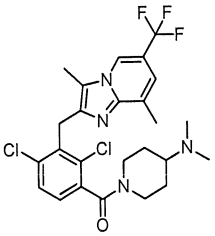
I



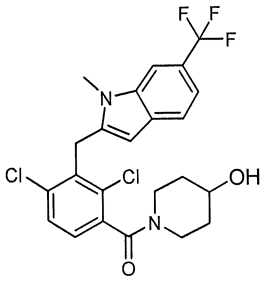
CT-4



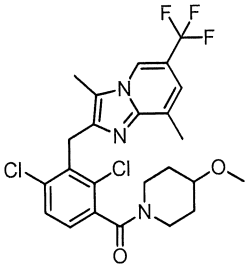
J



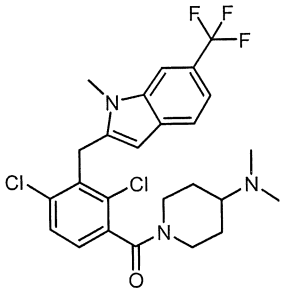
CT-5



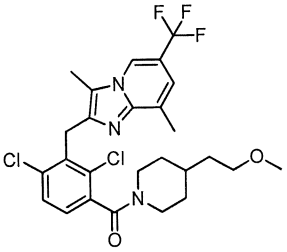
L ,



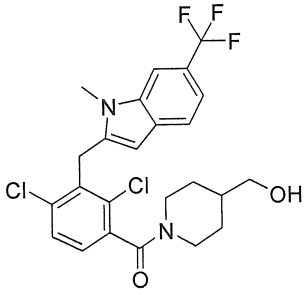
CT-6 ,



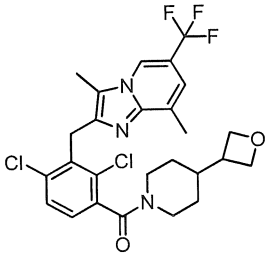
L-1 ,



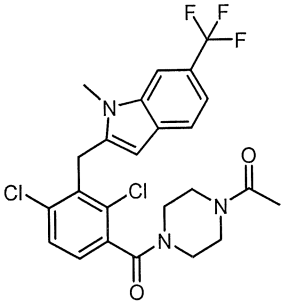
CT-7 ,



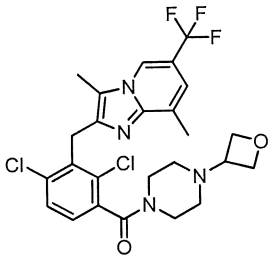
L-2 ,



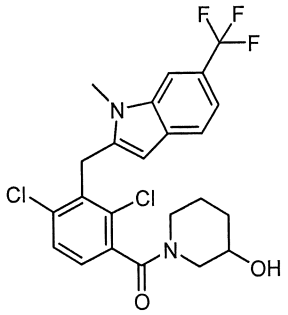
CT-8



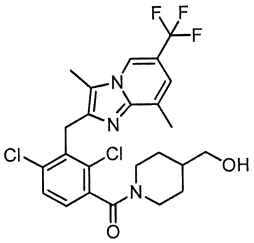
L-3 ,



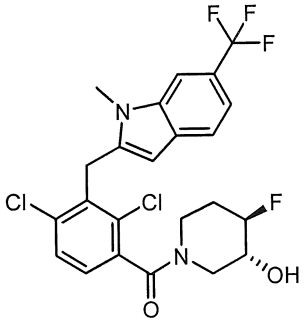
CT-9 ,



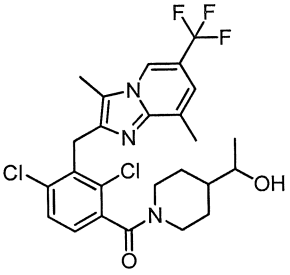
L-4 ,



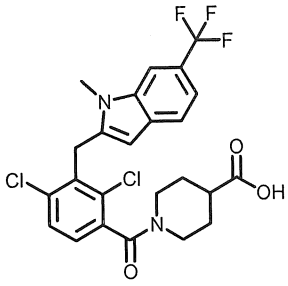
CT-10 ,



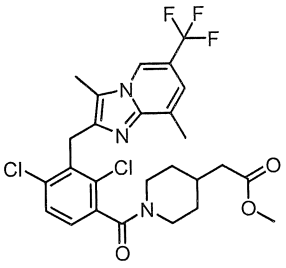
L-5 ,



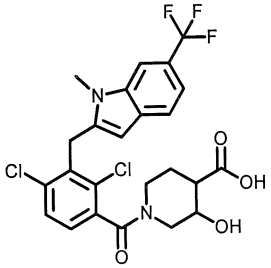
CT-11 ,



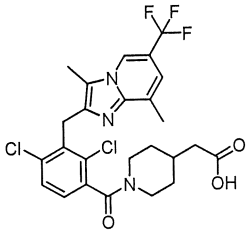
M ,



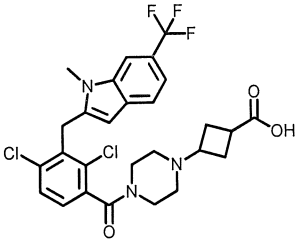
CT-12 ,



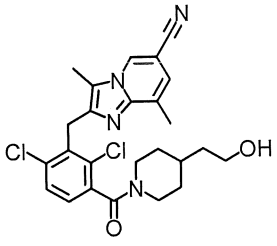
N ,



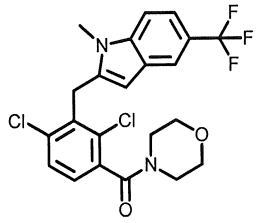
CU ,



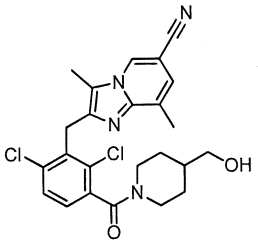
O ,



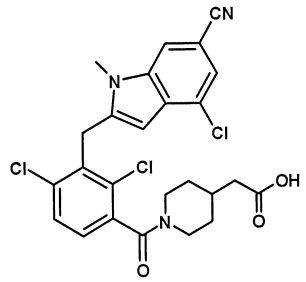
CV ,



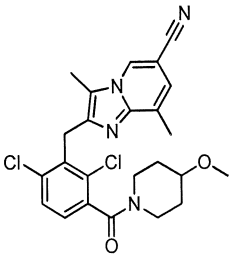
P ,



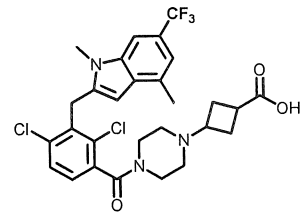
CV-1 ,



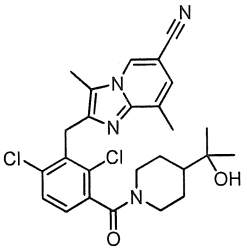
R ,



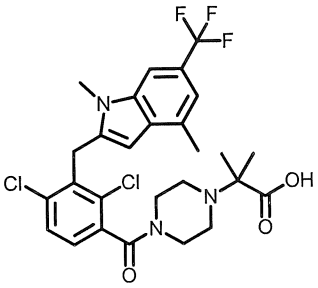
CV-2 ,



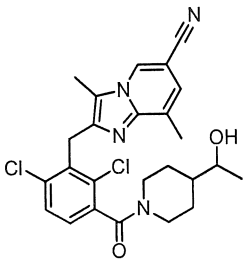
S ,



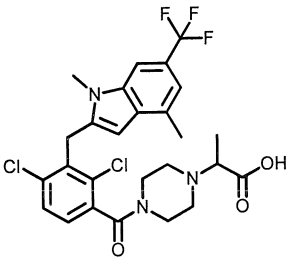
CV-3 ,



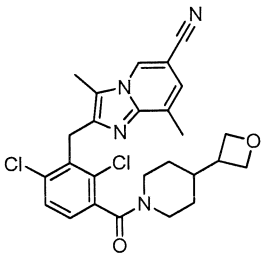
T ,



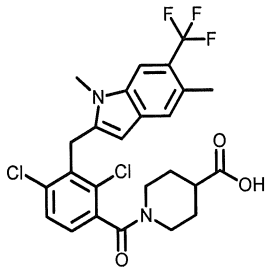
CV-4 ,



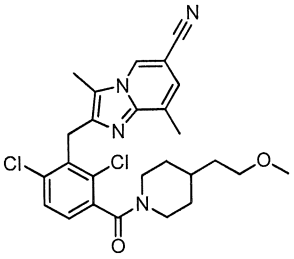
U ,



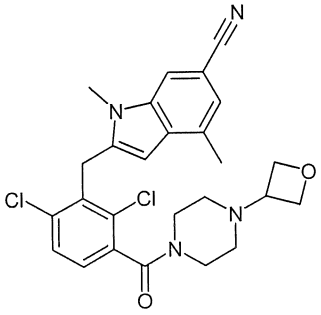
CV-5 ,



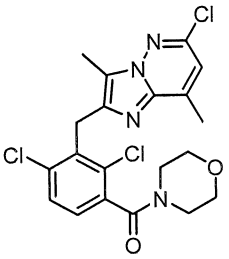
V ,



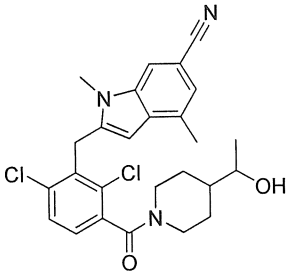
CV-6 ,



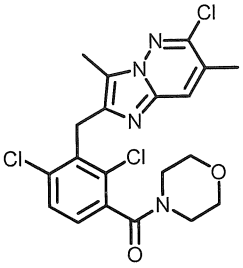
AA ,



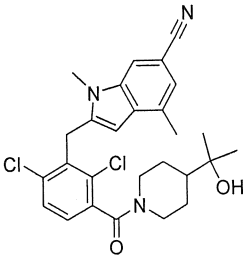
CW ,



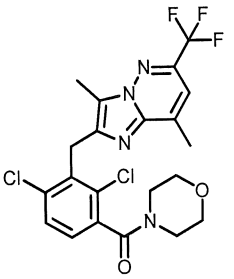
AA-1 ,



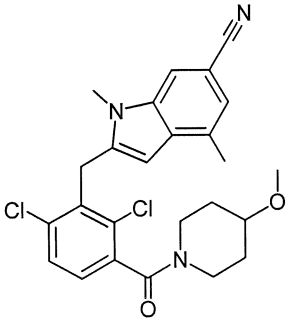
CY ,



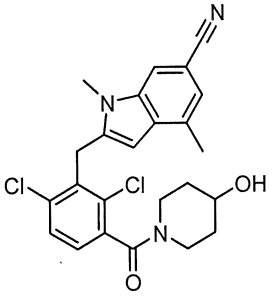
AA-2 ,



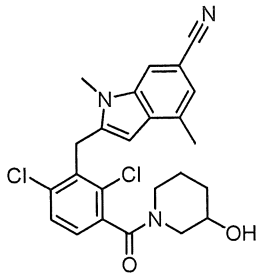
CZ ,



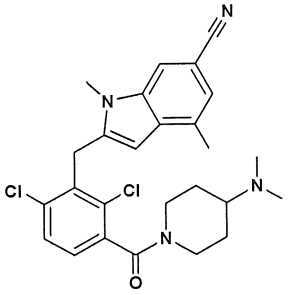
AA-3



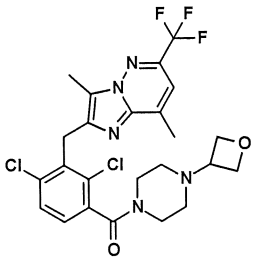
AA-4



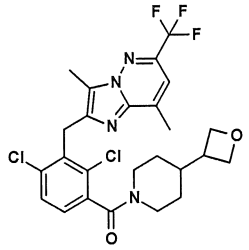
AA-5



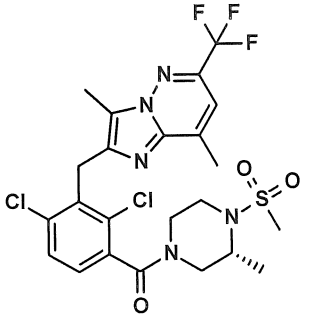
AA-6



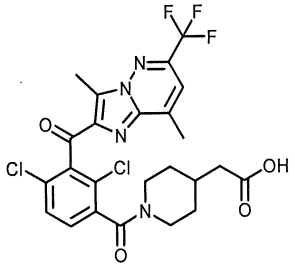
CZ-1



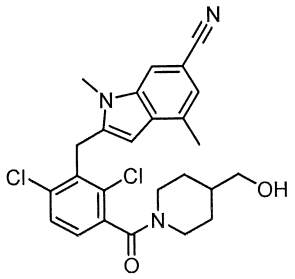
CZ-2



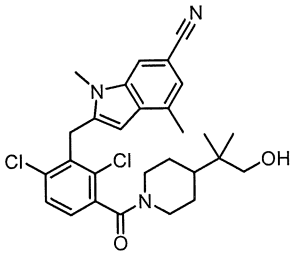
CZ-3



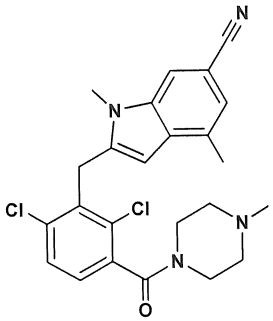
CZ-1A



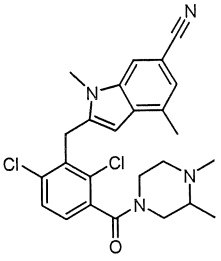
AA-7 ,



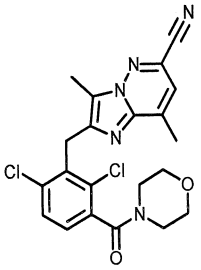
AA-8 ,



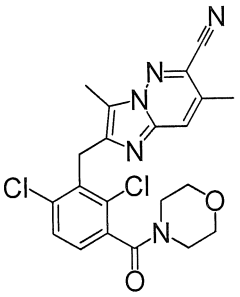
AA-9 ,



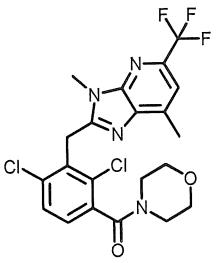
AA-10 ,



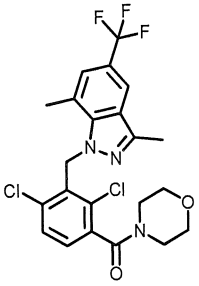
DA ,



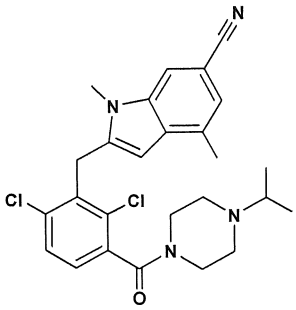
DB ,



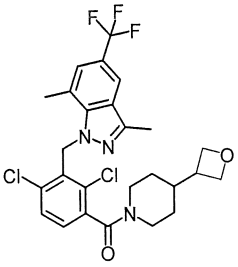
DC ,



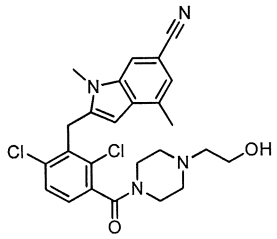
DD ,



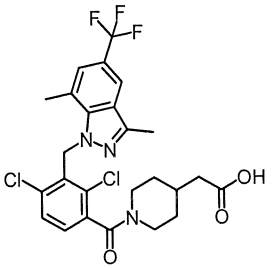
AA-11 ,



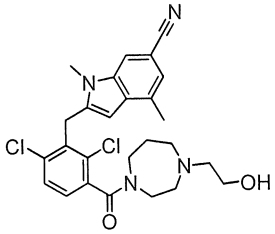
DD-1 ,



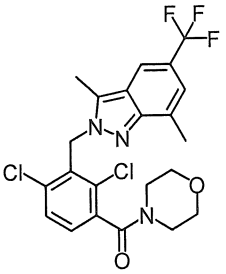
AA-12 ,



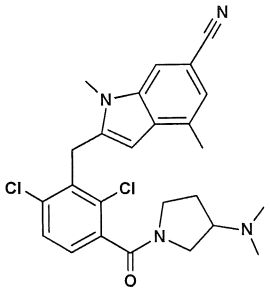
DE ,



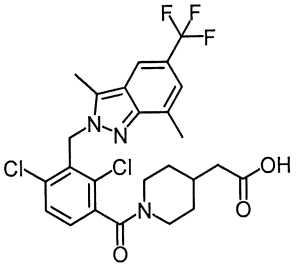
AA-13 ,



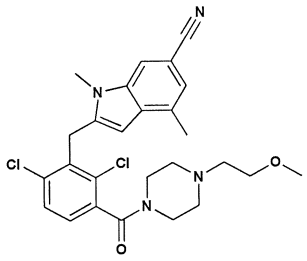
DF ,



AA-14 ,

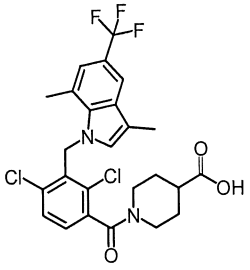


DG ,



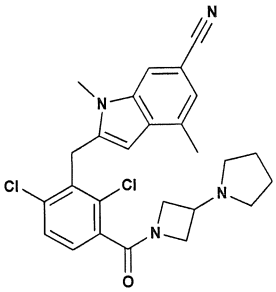
AA-15

,



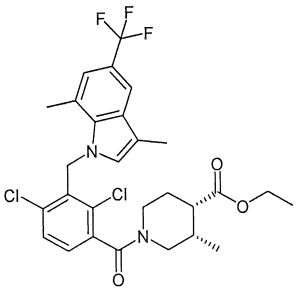
DH

,



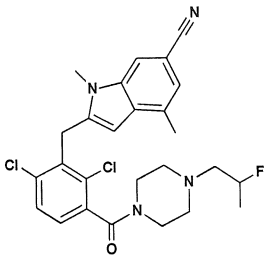
AA-16

,



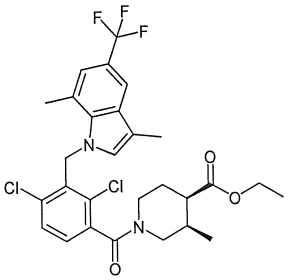
DH-1

,



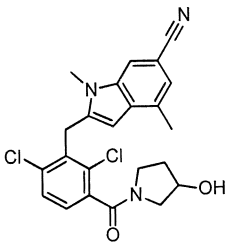
AA-17

,



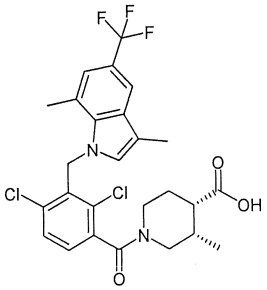
DH-2

,



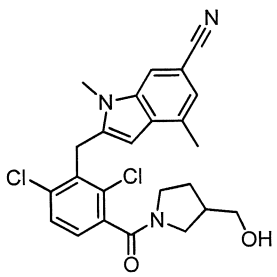
AA-18

,

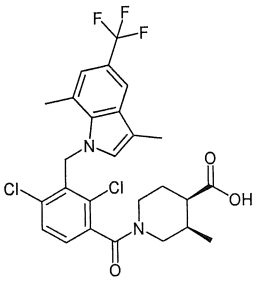


DH1-1

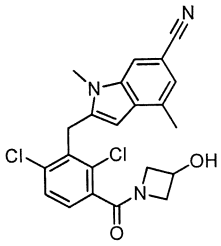
,



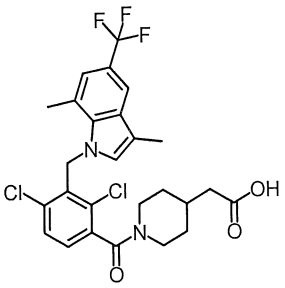
AA-19 ,



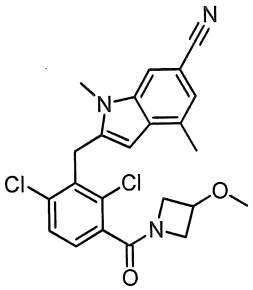
DH1-2 ,



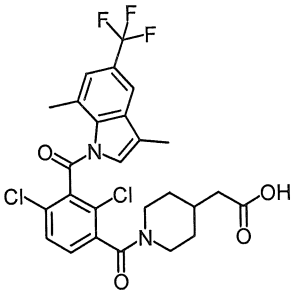
AA-20 ,



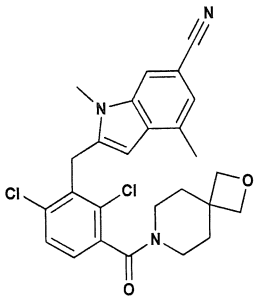
DI ,



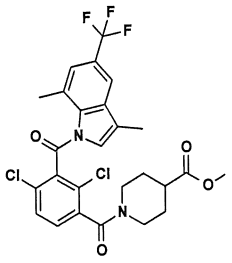
AA-21 ,



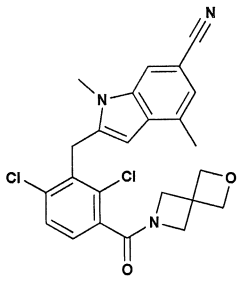
DJ ,



AA-25 ,

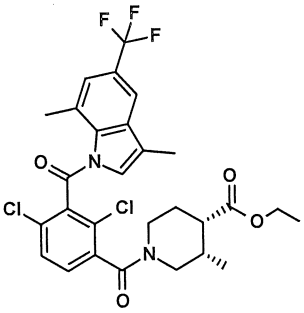


DJ-1 ,



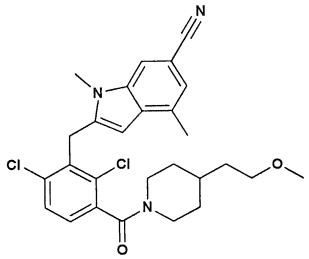
AA-26

,



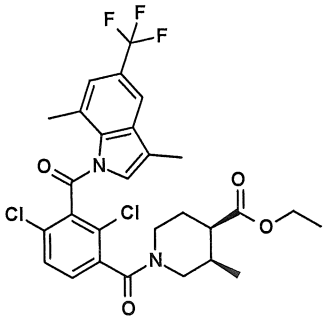
DJ-2

,



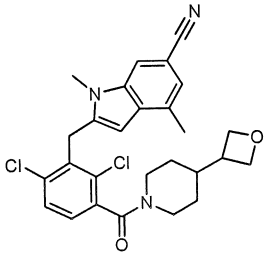
AA-27

,



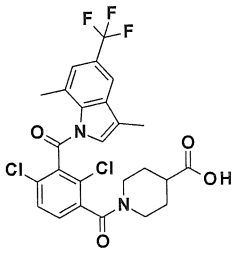
DJ-3

,



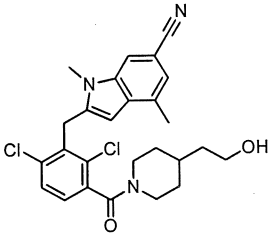
AA-28

,



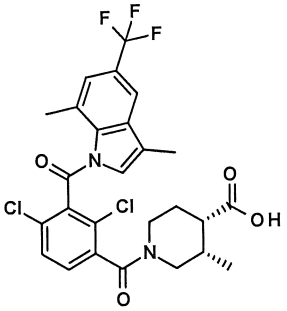
DJ1-1

,



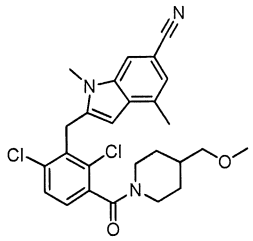
AA-29

,



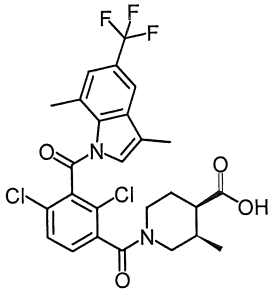
DJ1-2

,



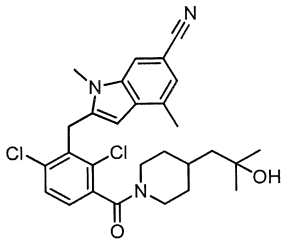
AA-30

,



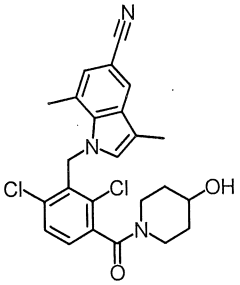
DJ1-3

,



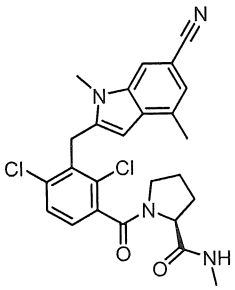
AA-31

,



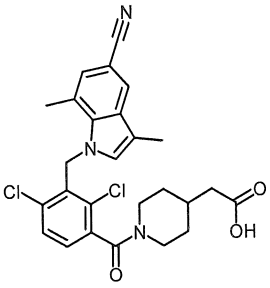
DK

,



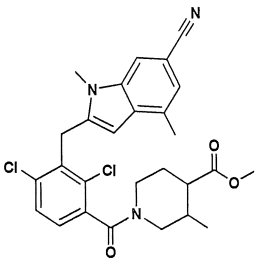
AA-32

,



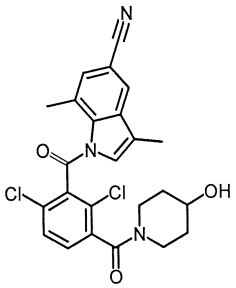
DL

,



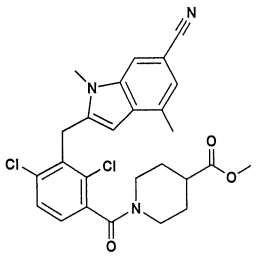
AA-33

,

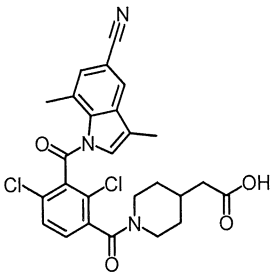


DM

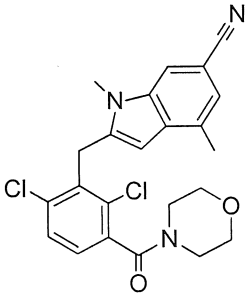
,



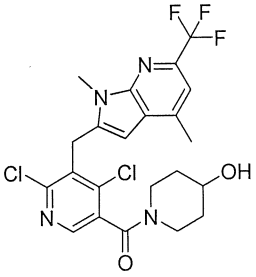
AA-34 ,



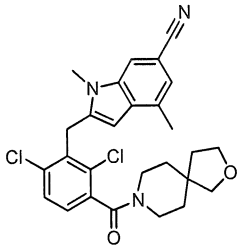
DN ,



AA-35 ,

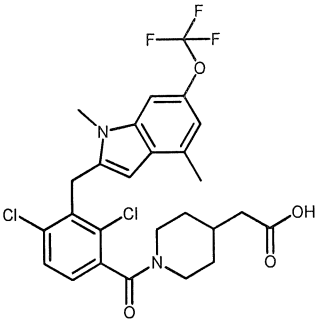


DO ,

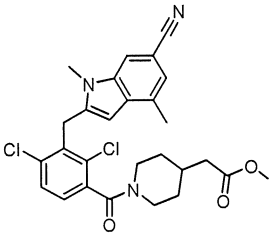


AA-36

,

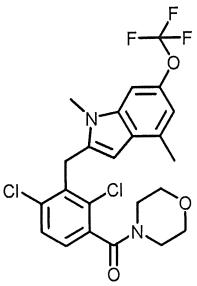


DP ,

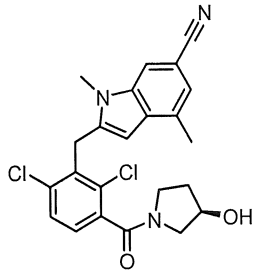


AA-38

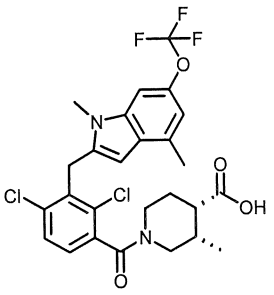
,



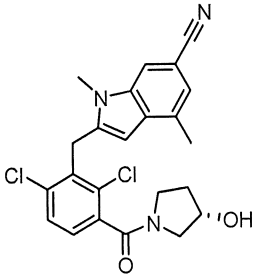
DP-1 ,



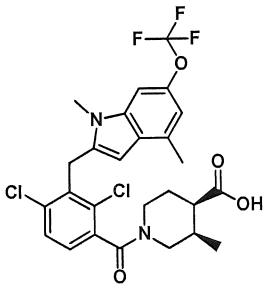
AA-39 ,



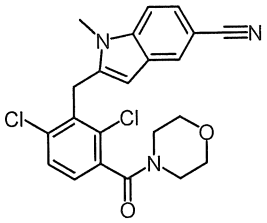
DP-2 ,



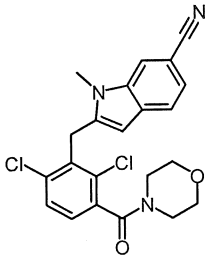
AA-40 ,



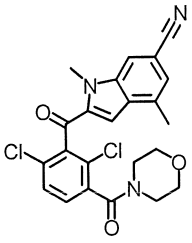
DP-3 ,



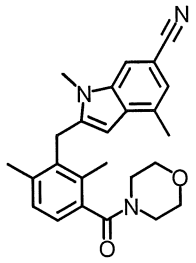
AB ,



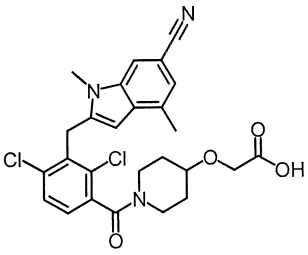
AC ,



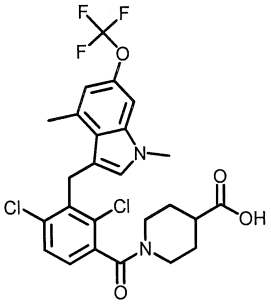
AD ,



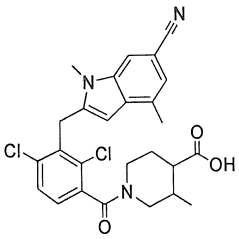
AE ,



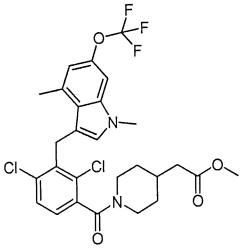
AM ,



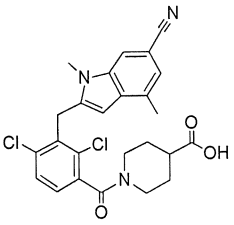
DU ,



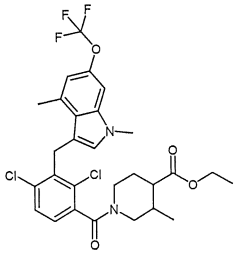
AM-1 ,



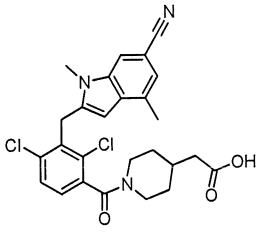
DU-1 ,



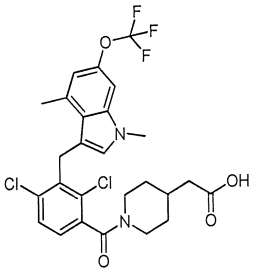
AM-2 ,



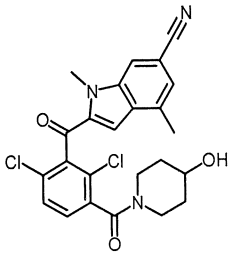
DU-2 ,



AM-3 ,

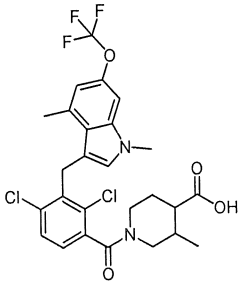


DU1-1 ,



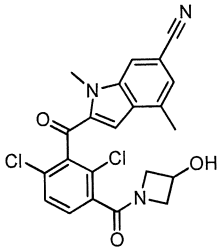
AN

,



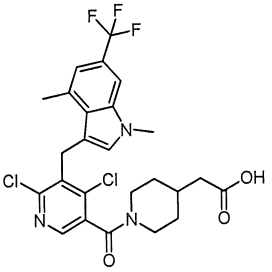
DU1-2

,



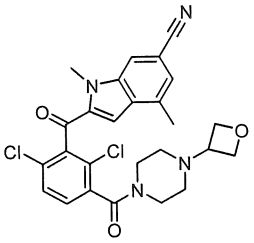
AN-1

,



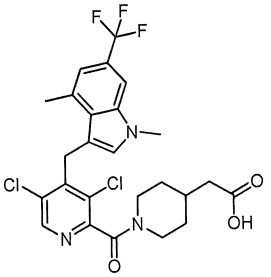
DV

,



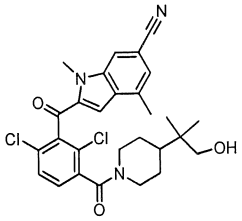
AN-2

,



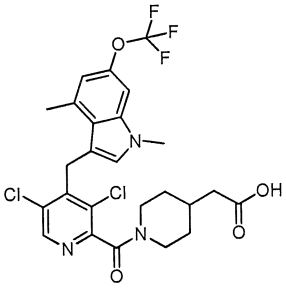
DW

,



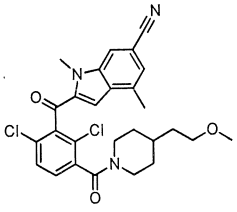
AN-3

,



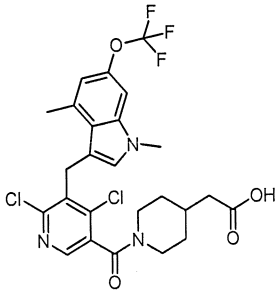
DX

,



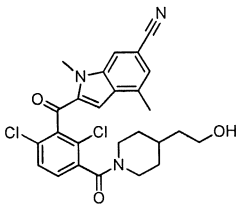
AN-4

,



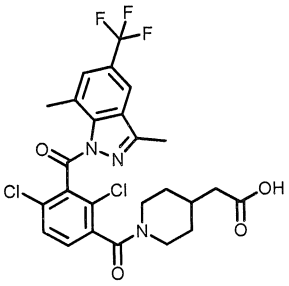
DY

,



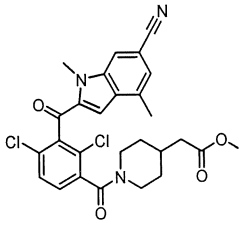
AN-5

,



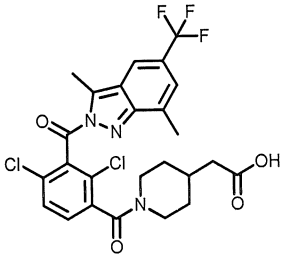
EA

,



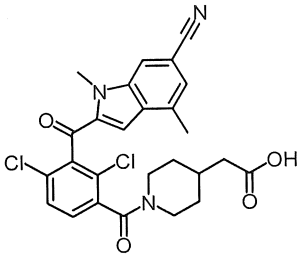
AN-6

,



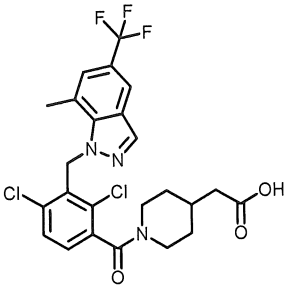
EB

,



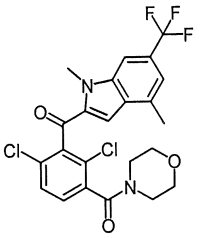
AO

,



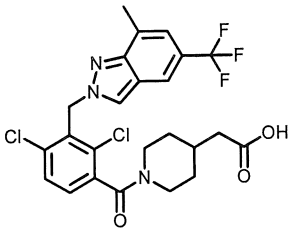
EC

,



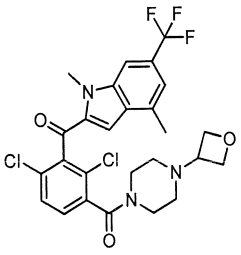
AP

,



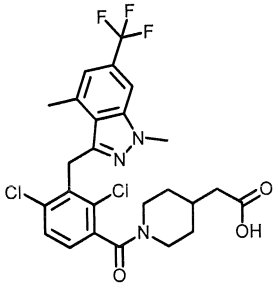
ED

,



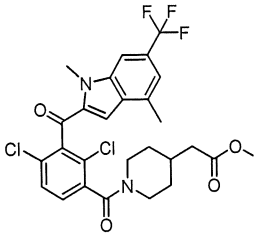
AP-1

,



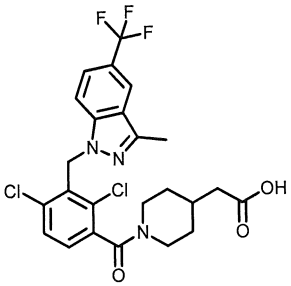
EE

,



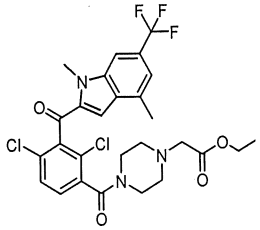
AP-2

,



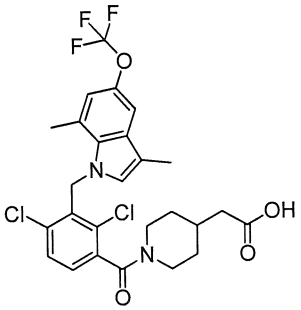
EF

,



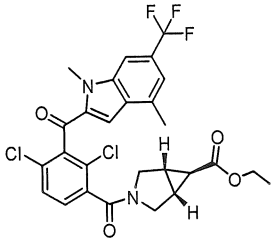
AP-3

,



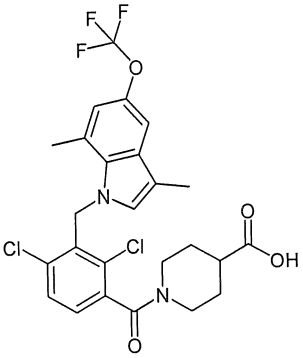
EG

,



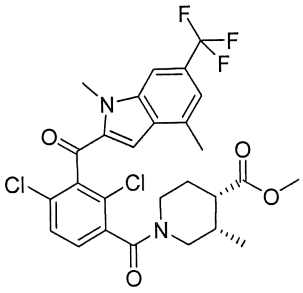
AP-4

,



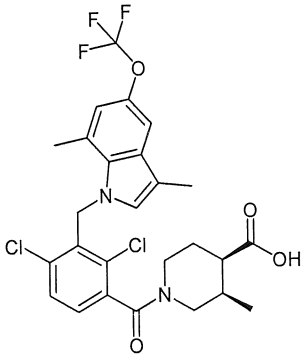
EG-1

,



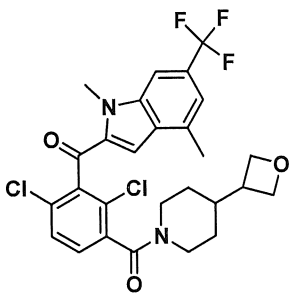
AP-5

,

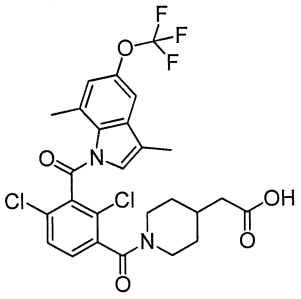


EG-2

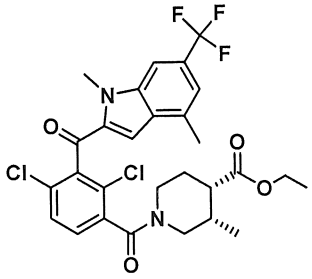
,



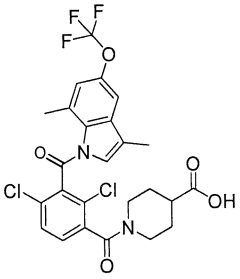
AP-6 ,



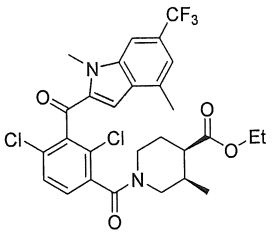
EH ,



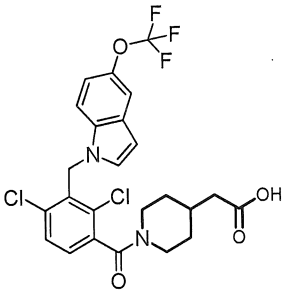
AP-7 ,



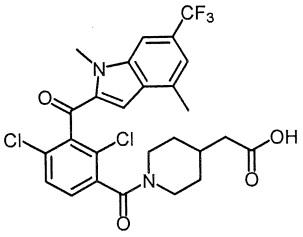
EH-1 ,



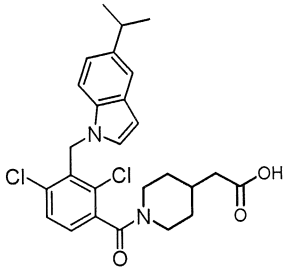
AP-8 ,



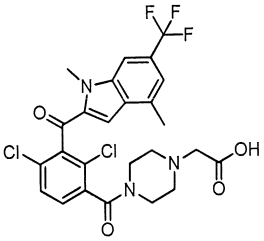
EI ,



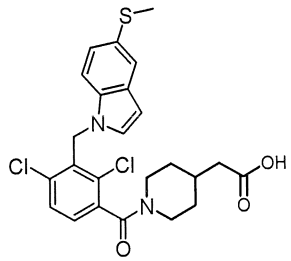
AQ ,



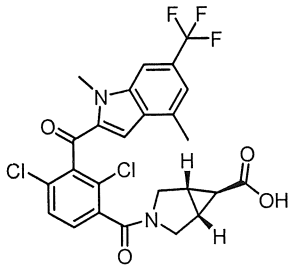
EI-1 ,



AQ-1 ,

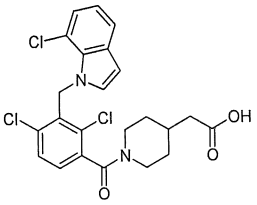


EI-2 ,



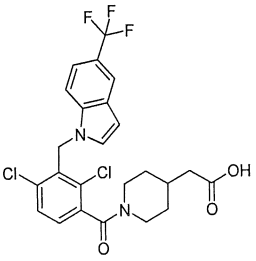
AQ-2

,

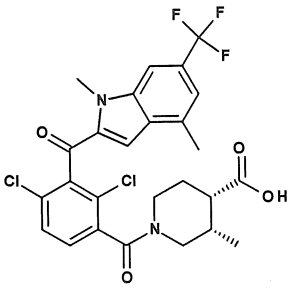


EI-3

,

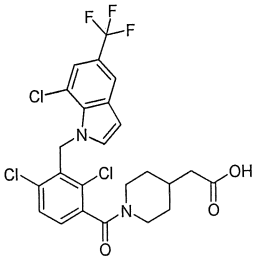


EI-4



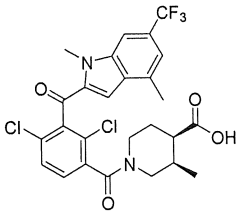
AQ-4

,



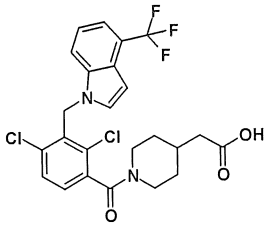
EI-5

,



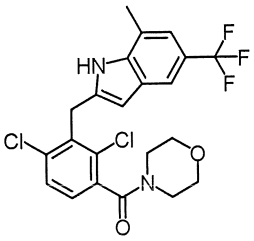
AQ-5

,



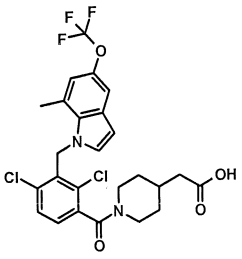
EI-7

,



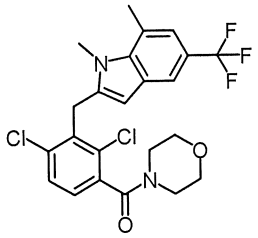
AS

,

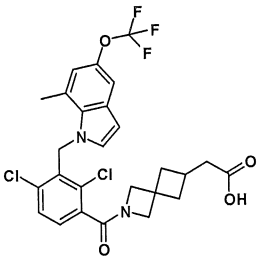


EJ

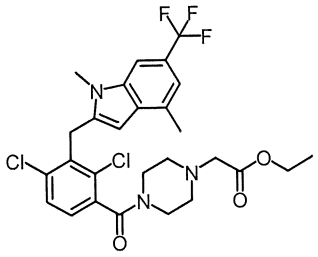
,



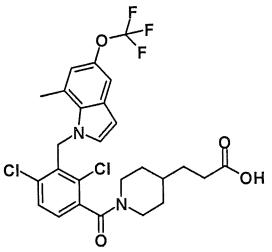
AT ,



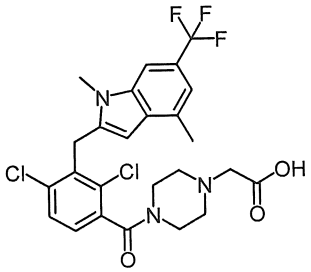
EJ-1 ,



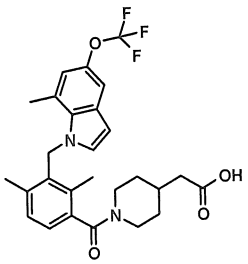
AV ,



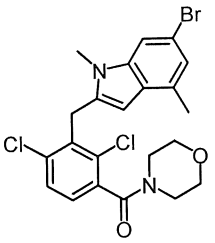
EJ-2 ,



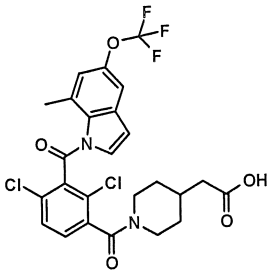
AW ,



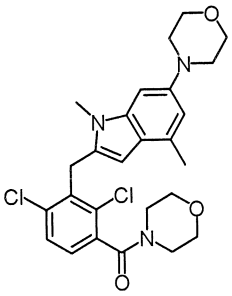
EK ,



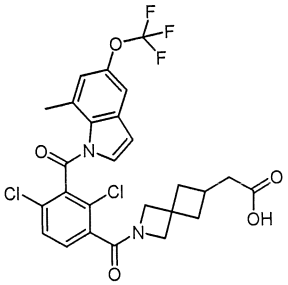
AX ,



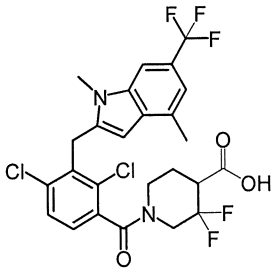
EL ,



AY ,

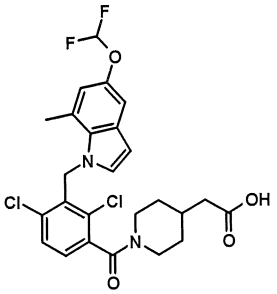


EL-1 ,



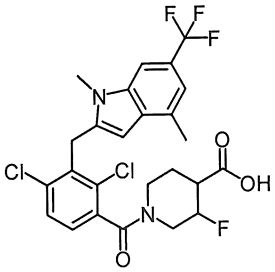
AZ

,



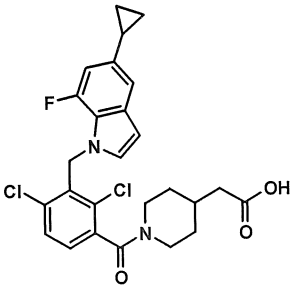
EM

,



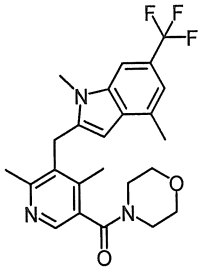
BA

,



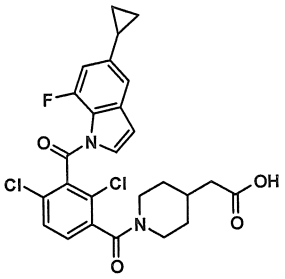
EN

,



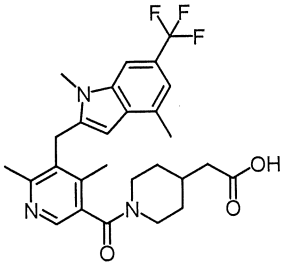
BB

,



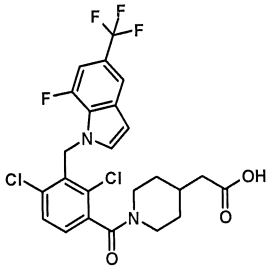
EO

,



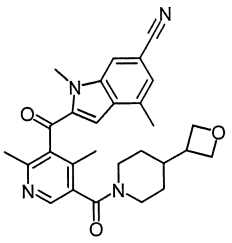
BC

,



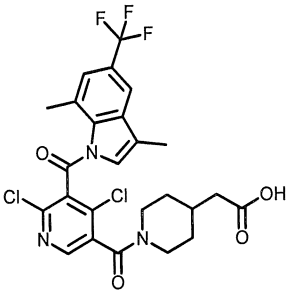
EP

,



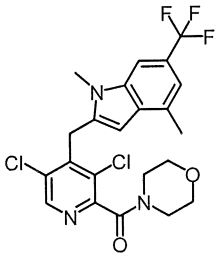
BD

,



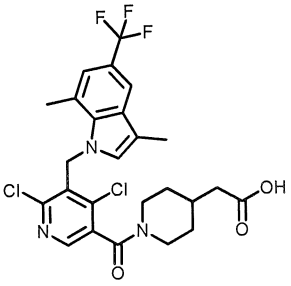
EQ

,



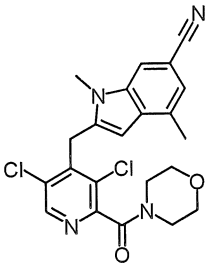
BE

,



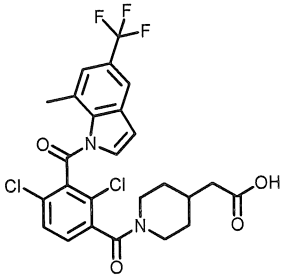
ER

,



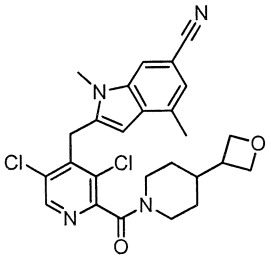
BF

,



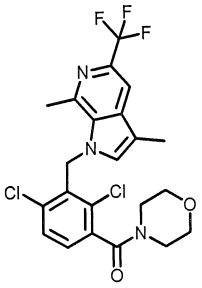
ES

,



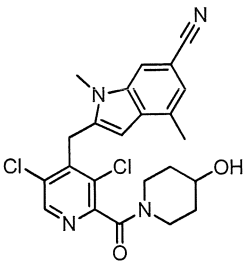
BF-1

,



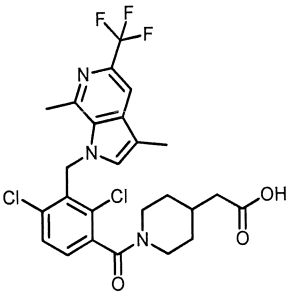
ET

,



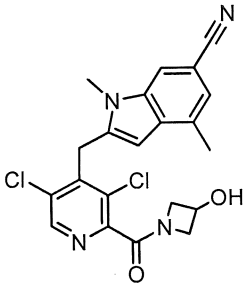
BF-2

,

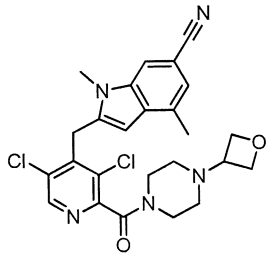


EU

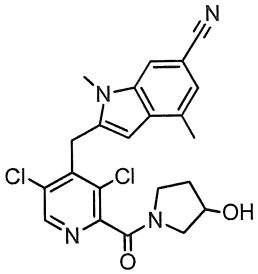
,



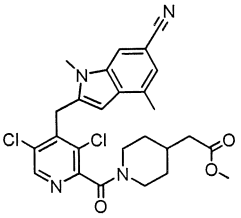
BF-3 ,



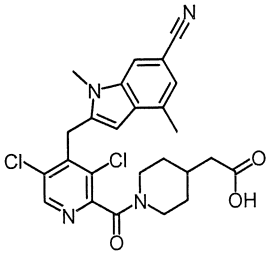
BF-4 ,



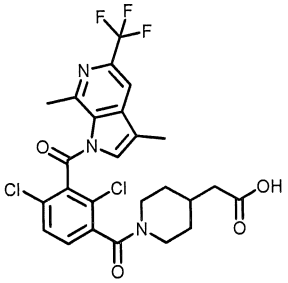
BF-5 ,



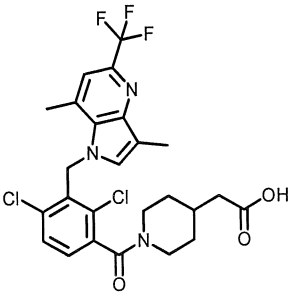
BF-6 ,



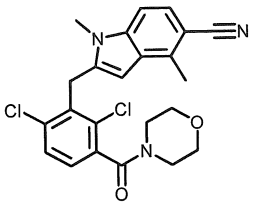
BG ,



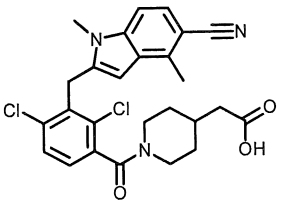
EV ,



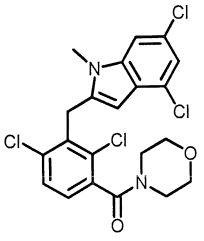
EW ,



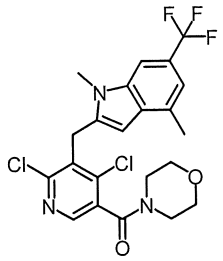
EX ,



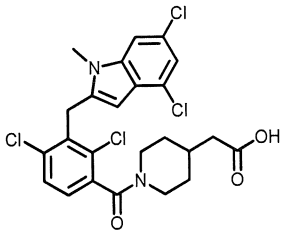
EY ,



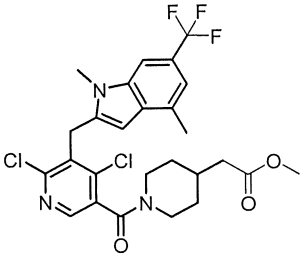
EZ ,



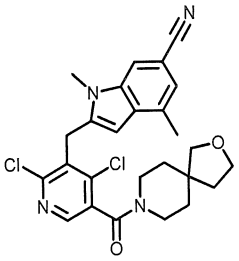
BH ,



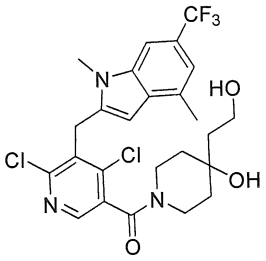
FA ,



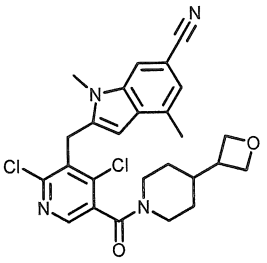
BH-1 ,



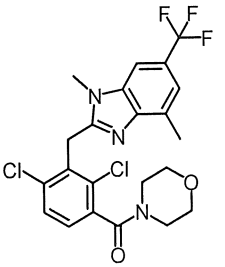
FB ,



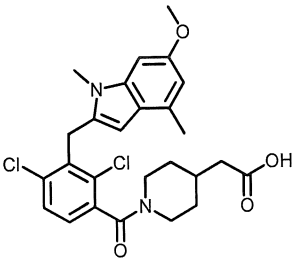
BH-2 ,



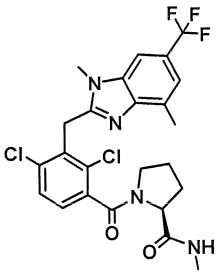
FC ,



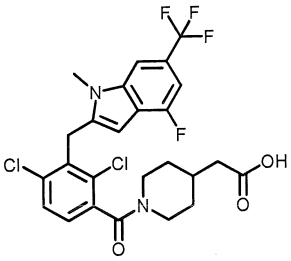
BJ ,



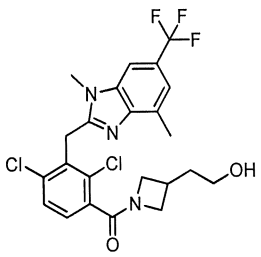
FD ,



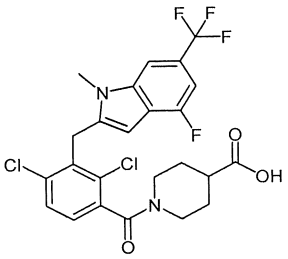
BJ-1 ,



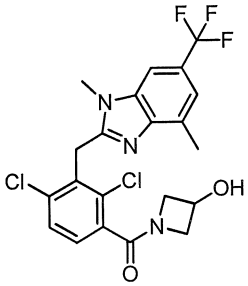
FE ,



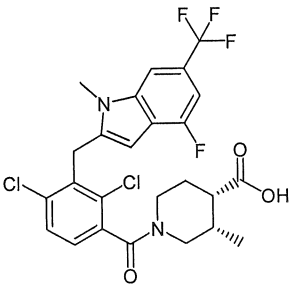
BJ-2 ,



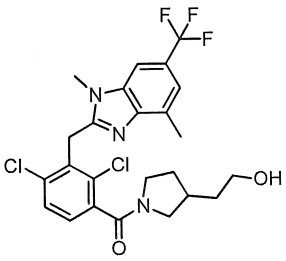
FE-2 ,



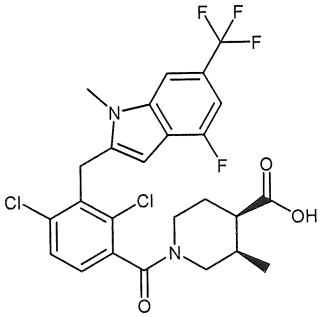
BJ-3 ,



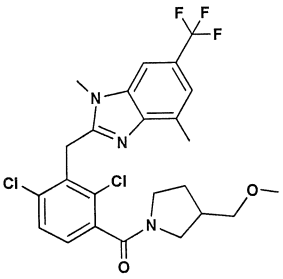
FE-3 ,



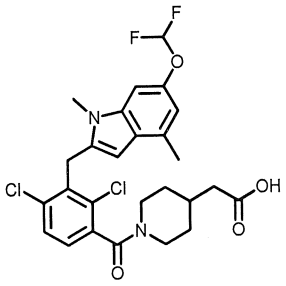
BJ-4 ,



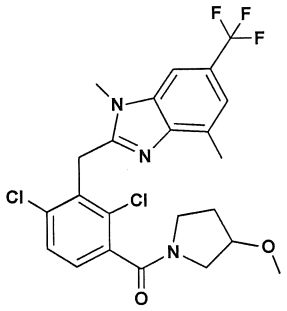
FE-4 ,



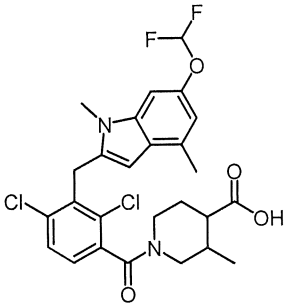
BJ-5 ,



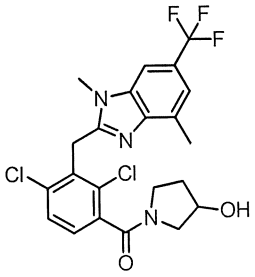
FF ,



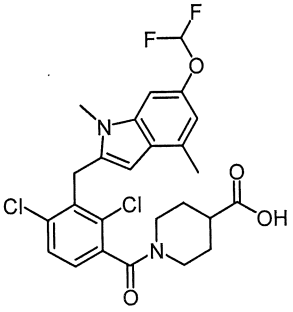
BJ-6 ,



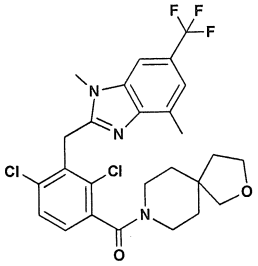
FF-1 ,



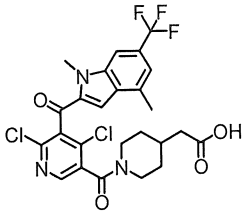
BJ-7 ,



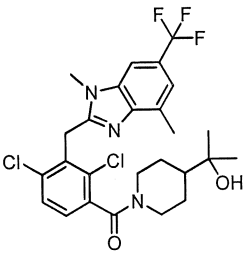
FF-2 ,



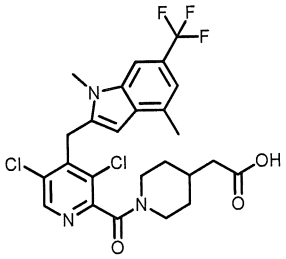
BJ-8 ,



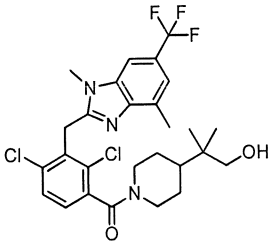
FG ,



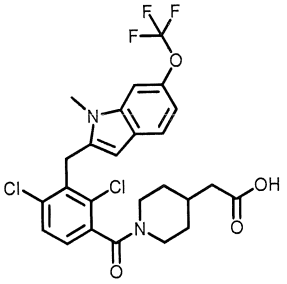
BJ-9 ,



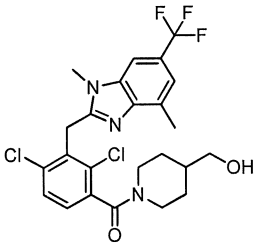
FH ,



BJ-10 ,

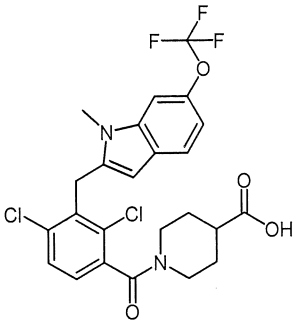


FI ,



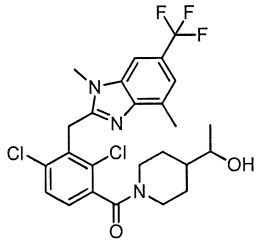
BJ-11

,



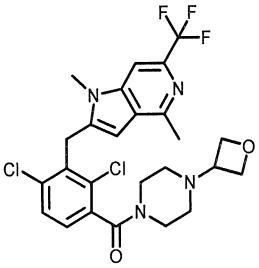
FI-1

,



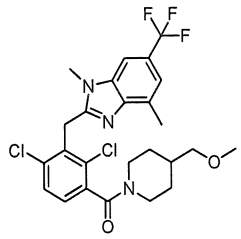
BJ-12

,



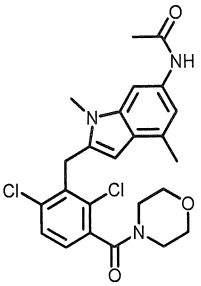
FJ

,



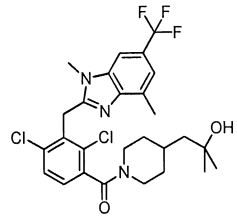
BJ-13

,



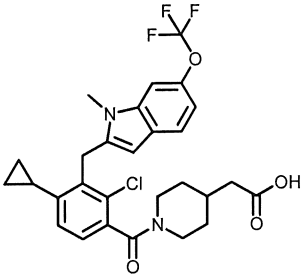
FK

,



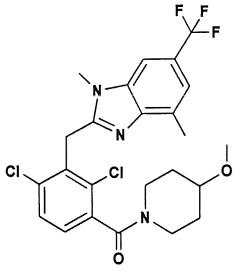
BJ-14

,



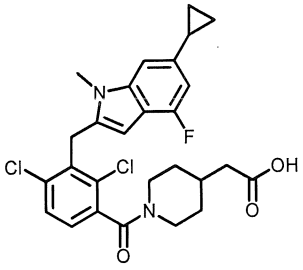
FL

,



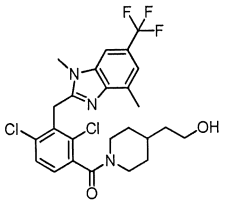
BJ-15

,



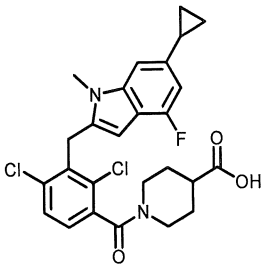
FM

,



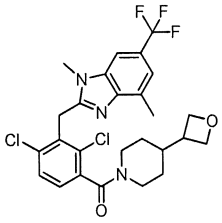
BJ-16

,



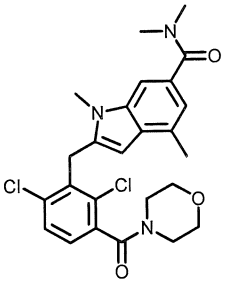
FN

,



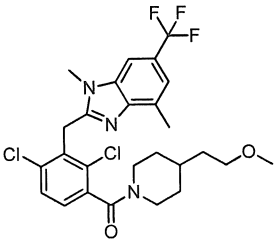
BJ-17

,



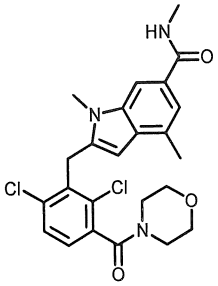
FO

,



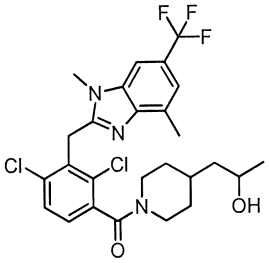
BJ-18

,



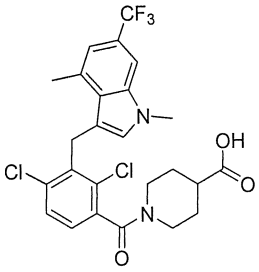
FP

,



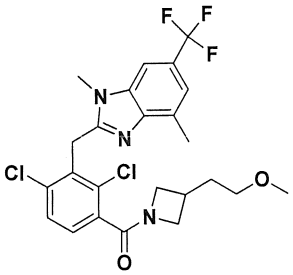
BJ-19

,



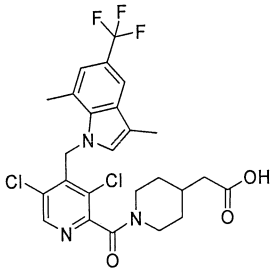
FQ

,



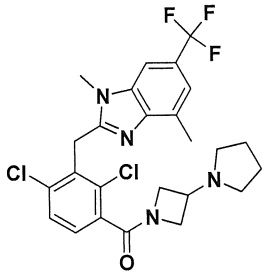
BJ-21

,

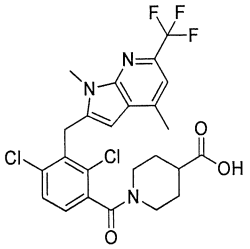


FR

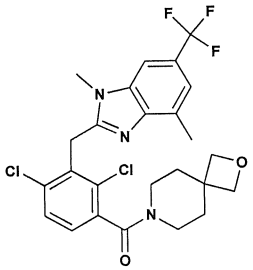
,



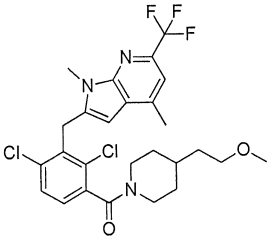
BJ-23 ,



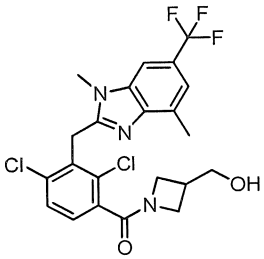
FS ,



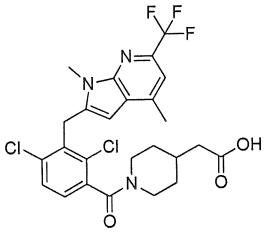
BJ-25 ,



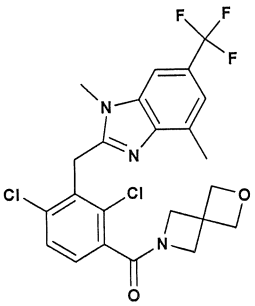
FT ,



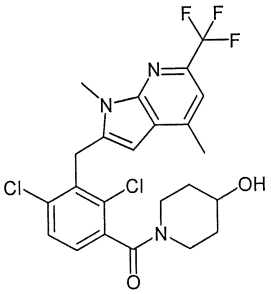
BJ-27 ,



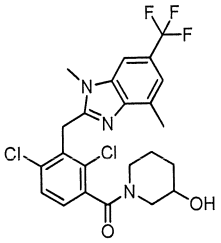
FT-1 ,



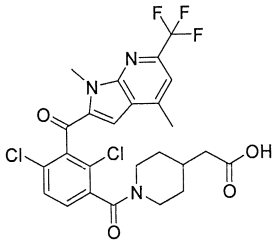
BJ-28 ,



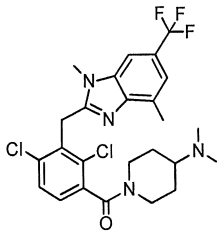
FT-3 ,



BJ-29 ,

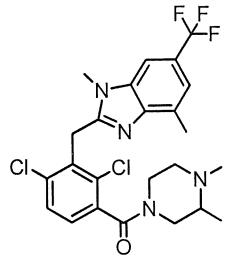


FU ,



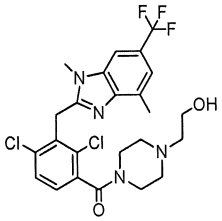
BJ-30

,



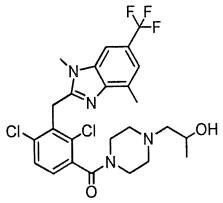
BJ-31

,



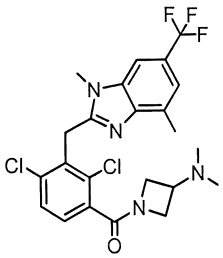
BJ-32

,



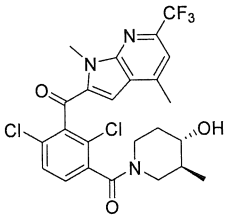
BJ-33

,



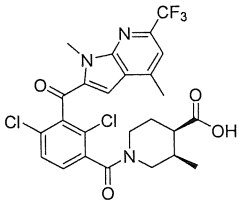
BJ-34

,



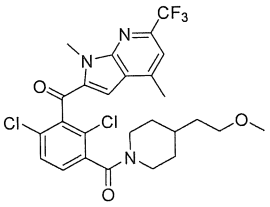
FW

,



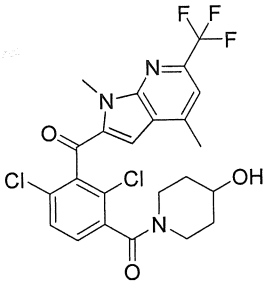
FX

,



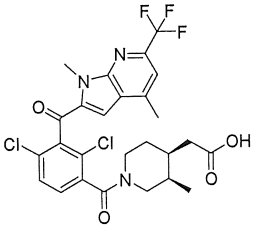
FY

,



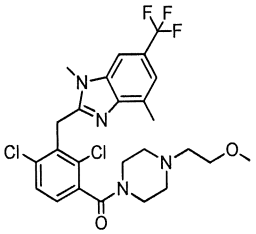
FZ

,

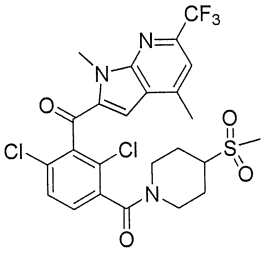


GA

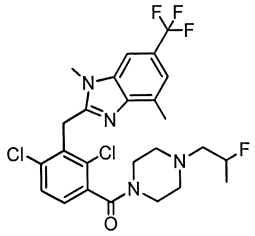
,



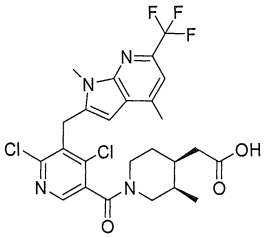
BJ-35 ,



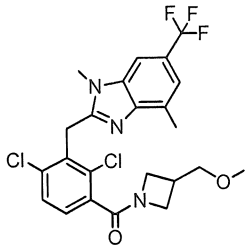
GB ,



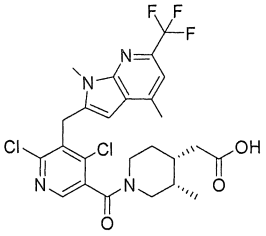
BJ-36 ,



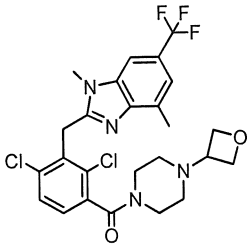
GC ,



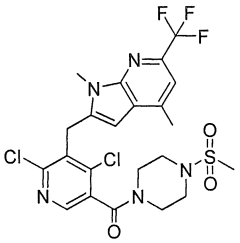
BJ-37 ,



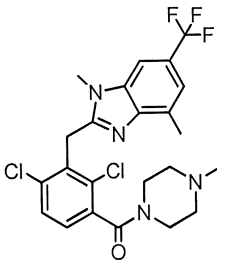
GD ,



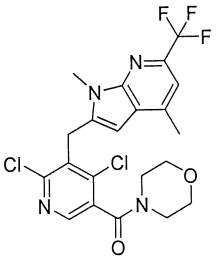
BJ-38 ,



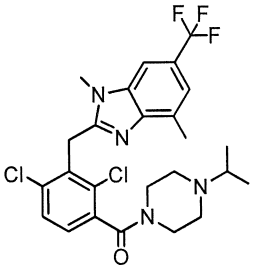
GE ,



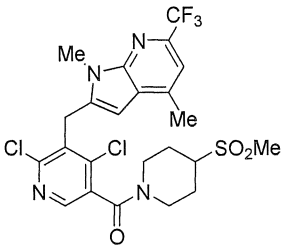
BJ-39 ,



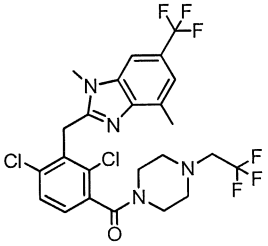
GF ,



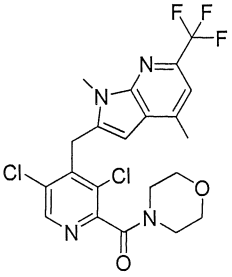
BJ-40 ,



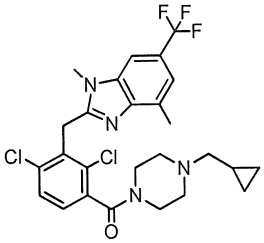
GG ,



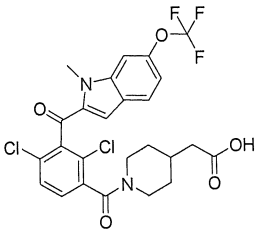
BJ-41 ,



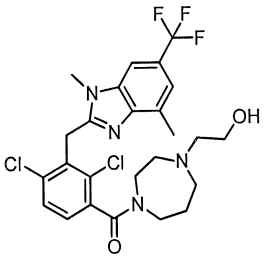
GH ,



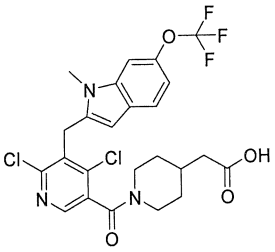
BJ-42 ,



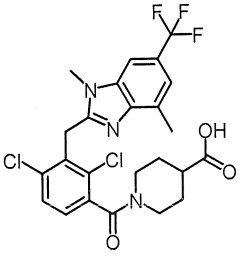
GI ,



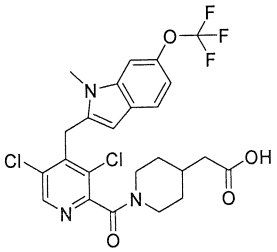
BJ-43 ,



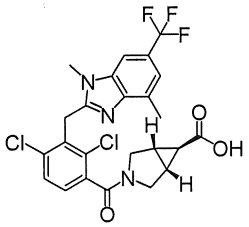
GJ ,



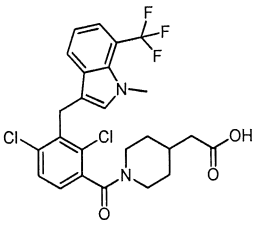
BK ,



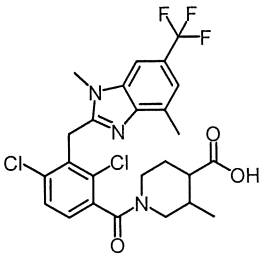
GK ,



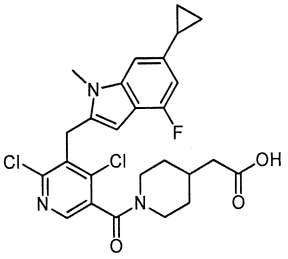
BL ,



GL ,



BM ,



GN ,

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.