



(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)



1-0033527

(51)⁸ C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 13/12; C07D 487/04; A61P 31/18; A61P 35/00; A61K 31/407; A61P 3/10 (13) B

(21) 1-2018-05028

(22) 14/04/2017

(86) PCT/CN2017/080511 14/04/2017

(87) WO 2017/177955 19/10/2017

(30) PCT/CN2016/079362 15/04/2016 CN

(45) 25/10/2022 415

(43) 25/01/2019 370A

(73) ABBVIE INC. (US)

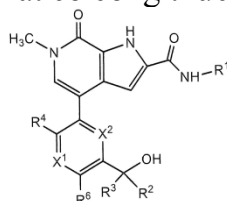
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America

(72) FIDANZE, Steven D. (US); HASVOLD, Lisa A. (US); LIU, Dachun (US);
MCDANIEL, Keith F. (US); PRATT, John (US); SCHRIMPF, Michael (US);
SHEPPARD, George S. (US); WANG, Le (US); LI, Bing (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HỮU DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ BROMODOMAIN

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



(I)

trong đó R¹, R², R³, R⁴, R⁶, X¹, và X² có giá trị như được xác định trong phần mô tả, và muối được dụng của chúng, mà hữu dụng làm chất điều trị bệnh và tình trạng bệnh, bao gồm bệnh viêm, bệnh ung thư, và AIDS. Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và muối được dụng của chúng, mà là chất ức chế bromodomain và hữu dụng làm chất điều trị bệnh và tình trạng bệnh, bao gồm bệnh viêm, bệnh ung thư, và AIDS. Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

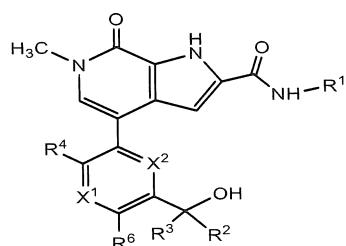
Bromodomain dùng để chỉ sự cuộn gập cấu trúc protein được bảo toàn mà liên kết với các gốc lysin được *N*-axetyl hóa mà được tìm thấy ở một số protein. Họ BET của protein chứa bromodomain chứa bốn thành viên (BRD2, BRD3, BRD4 và BRDt). Mỗi thành viên của họ BET sử dụng hai bromodomain để nhận diện các gốc lysin được *N*-axetyl hóa thông thường, nhưng không loại trừ các gốc lysin tìm thấy trên các yếu tố phiên mã (Shi, J., et al. *Cancer Cell* 25(2): 210-225 (2014)) hoặc trên đuôi ở đầu tận cùng amino của protein histon. Đánh số từ đầu tận cùng N của mỗi protein BET các bromodomain nối tiếp thường được ký hiệu là Miền Liên Kết I (BDI) và Miền Liên Kết II (BDII). Các tương tác này điều biến sự biểu hiện gen bằng cách tuyển mộ các yếu tố phiên mã đến các vị trí đặc hiệu trong hệ gen bên trong chất nhiễm sắc. Ví dụ, BRD4 liên kết histon tuyển mộ yếu tố phiên mã P-TEFb đến vùng khởi động, dẫn đến sự biểu hiện của tập hợp con của các gen tham gia vào sự tiến triển chu trình tế bào (Yang et al., *Mol. Cell. Biol.* 28: 967-976 (2008)). BRD2 và BRD3 cũng đóng vai trò làm chất điều hòa phiên mã của gen thúc đẩy sinh trưởng (LeRoy et al., *Mol. Cell* 30: 51-60 (2008)). Thành viên họ BET gần đây được chứng minh là có vai trò quan trọng trong việc duy trì một vài loại bệnh ung thư (Zuber et al., *Nature* 478: 524-528 (2011); Mertz et al; *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* 108: 16669-16674 (2011); Delmore et al., *Cell* 146: 1-14, (2011); Dawson et al., *Nature* 478: 529-533 (2011)). Thành viên họ BET cũng có liên quan đến việc làm trung gian cho đáp ứng viêm cấp tính qua con đường NF-KB chính tắc (Huang et al., *Mol. Cell. Biol.* 29: 1375-1387 (2009)) dẫn đến sự điều hòa tăng của các gen liên quan đến sự sản xuất xytokin (Nicodeme et al., *Nature* 468: 1119-1123, (2010)). Sự kìm hãm của sự cảm ứng xytokin bằng chất ức chế bromodomain BET đã được chứng minh là phương pháp hữu hiệu để điều trị bệnh thận qua trung gian viêm ở mô hình động vật (Zhang, et al., *J. Biol. Chem.* 287: 28840-28851 (2012)). Chức năng BRD2 có liên quan đến khuynh hướng thiên về rối loạn mỡ máu hoặc sự điều hòa không thích hợp của sự tạo mỡ, tiêu sử viêm tăng và tính nhạy cảm tăng đối với các bệnh tự miễn (Denis,

Discovery Medicine 10: 489-499 (2010)). Virut gây suy giảm miễn dịch ở người sử dụng BRD4 để khởi đầu sự phiên mã của ARN virut từ ADN virut được tích hợp ổn định (Jang et al., Mol. Cell, 19: 523-534 (2005)). Chất ức chế bromodomain BET cũng đã được chứng minh là làm tái hoạt hóa sự phiên mã HIV trong các mô hình nhiễm tế bào T tiềm tàng và nhiễm bạch cầu đơn nhân tiềm tàng (Banerjee, et al, J. Leukocyte Biol. doi:10.1189/jlb.0312165). BRD4 có vai trò quan trọng trong sự sinh tinh mà bị phong bế bằng chất ức chế bromodomain BET (Matzuk, et al., Cell 150: 673-684 (2012)). Do đó, hợp chất mà ức chế sự liên kết của bromodomain họ BET với các protein lysin được acetyl hóa cùng nguồn gốc của chúng được theo đuổi để điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh thận, bệnh gồm có sự chuyển hóa hoặc sự tích lũy mỡ, và một số sự nhiễm virut, cũng như là để tạo ra phương pháp ngừa thai nam giới. Theo đó, hiện đang có nhu cầu y tế về việc phát triển thuốc mới để điều trị các chỉ định này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất và muối dược dụng của chúng, mà là chất ức chế bromodomain và hữu dụng làm chất điều trị bệnh và tình trạng bệnh, bao gồm bệnh viêm, bệnh ung thư, và AIDS. Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất này.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng,



(I),

trong đó

R^1 là hydro, CD_2CD_3 , C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, phenyl, hoặc heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó mỗi C_3-C_6 xycloalkyl, phenyl, và heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^2 là G^{2a} , C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl trong đó C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có G^{2b} và $-OH$;

G^{2a} là phenyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng; trong đó mỗi G^{2a} được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

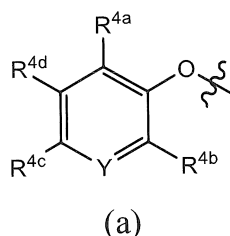
G^{2b} là phenyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^3 là C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, hoặc C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng, trong đó C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập; hoặc

R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng, C₄-C₆ xycloalkenyl đơn vòng, hoặc dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh; trong đó mỗi C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng, C₄-C₆ xycloalkenyl đơn vòng, và dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^4 là phenyl, pyridinyl, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng, hoặc C₄-C₆ xycloalkenyl đơn vòng; trong đó mỗi R^4 được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y được chọn độc lập; hoặc

R^4 có công thức (a)



mỗi R^{4a} và R^{4b} độc lập là halogen, C₁-C₆ alkyl, hoặc C₁-C₆ haloalkyl;

mỗi R^{4c} và R^{4d} độc lập là hydro, halogen, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, -S(C₁-C₆ alkyl), -S(O)₂(C₁-C₆ alkyl), hoặc -(C₁-C₆ alkylene)-OH;

Y là C(R^{4e}) hoặc N; trong đó R^{4e} là hydro, halogen, -CN, C₁-C₆ alkyl, hoặc C₁-C₆ haloalkyl;

R^x , vào mỗi lần xuất hiện, độc lập là halogen, C₁-C₆ alkyl, hoặc C₁-C₆ haloalkyl;

R^y , vào mỗi lần xuất hiện, độc lập là halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, -O(C₁-C₆ alkyl), -O(C₁-C₆ haloalkyl), hoặc -(C₁-C₆ alkylene)-OH;

X^1 và X^2 là C(R^5); hoặc

một trong số X^1 và X^2 là N và nhóm kia là C(R^5);

R^5 , vào mỗi lần xuất hiện, độc lập là hydro hoặc halogen; và

R^6 là hydro, halogen, -CN, C₁-C₆ haloalkyl, hoặc C₁-C₆ alkyl.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn mà được cải thiện bởi sự ức chế của BET. Phương pháp này chứa bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), một mình, hoặc kết hợp với chất mang được dụng.

Một số phương pháp được định hướng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm hoặc bệnh ung thư hoặc AIDS.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng cần chúng. Theo các phương án nhất định của phương pháp này, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có: u dây thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (bạch cầu đơn nhân, nguyên tủy bào, ung thư tuyến, sarcôm mạch máu, u tế bào hình sao, dòng tủy-mono và tiền tủy bào), bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô ống mật, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư biểu mô phế quản, ung thư cổ, sarcôm sụn, u nguyên sống, ung thư biểu mô rau, bệnh bạch cầu mãn tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, bệnh bạch cầu tủy bào (bạch cầu hạt) mãn tính, bệnh bạch cầu tủy xương mãn tính, ung thư ruột kết, ung thư kết trực tràng, u sọ hầu, ung thư biểu mô nang tuyến, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, các thay đổi loạn tăng sinh (loạn sản và dị sản), ung thư biểu mô phôi, ung thư nội mạc tử cung, sarcôm nội mô, u màng não thất, carcinom biểu mô, chứng tăng hồng-bạch cầu, ung thư thực quản, ung thư vú dương tính thụ thể estrogen, bệnh tăng tiểu cầu vô căn, u Ewing, sarcôm xơ, u lympho thể nang, ung thư tinh hoàn tế bào mầm, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm, sarcôm thần kinh đệm, bệnh chuỗi nặng, u nguyên bào mạch máu, ung thư gan, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến tiền liệt không nhạy hormon, sarcôm cơ trơn, bệnh bạch cầu, sarcôm mỡ, ung thư phổi, sarcôm nội mô mạch bạch huyết, sarcôm mạch bạch huyết, bệnh bạch cầu dòng lympho, u lympho (Hodgkin và không Hodgkin), u ác tính và rối loạn tăng sinh của bàng quang, vú, ruột kết, phổi, buồng trứng, tuyến tụy, tuyến tiền liệt, da và tử cung, u ác tính dạng lympho có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, u lympho, ung thư biểu mô thể tủy, u nguyên bào tủy, u melanin, u màng não tủy, u trung biểu mô, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tủy, u tủy, sarcôm niêm, u nguyên bào thần kinh, ung thư biểu mô đường giữa NUT (NMC), ung thư phổi tế bào không nhỏ, u thần

kinh đệm ít nhánh, ung thư miệng, sarcôm mô tạo xương, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến hình nhú, ung thư biểu mô hình nhú, u tuyến tủy, bệnh đa hồng cầu, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư biểu mô tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, sarcôm cơ vân, sarcôm, ung thư biểu mô tuyến bã nhờn, u tuyến tinh, ung thư da, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, khối u rắn (ung thư biểu mô và sarcôm), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư biểu mô tế bào vảy, u màng hoạt dịch, ung thư biểu mô tuyến mồ hôi, ung thư tuyến giáp, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, u tinh hoàn, ung thư tử cung, và u Wilms. Theo các phương án nhất định của phương pháp này, phương pháp còn chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án nhất định của phương pháp này, tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm có xytarabin, bortezomib, và 5-azaxitidin.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, cho đối tượng cần chúng, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh này được chọn từ nhóm gồm có: bệnh Addison, bệnh gút cấp tính, viêm cột sống dính khớp, bệnh hen, chứng vữa xơ động mạch, bệnh Behcet, bệnh da bong nước, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh Crohn, viêm da, eczema, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm cuộn tiểu cầu thận, viêm gan, viêm tuyến yên, bệnh viêm ruột, bệnh Kawasaki, viêm thận luput, đa xơ cứng, viêm cơ tim, viêm cơ, viêm thận, chứng thái bỏ mảnh ghép cơ quan, viêm xương khớp, viêm tụy, viêm màng ngoài tim, viêm đa động mạch nút, viêm phổi, xơ gan mật nguyên phát, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, viêm khớp dạng thấp, viêm màng cứng mắt, viêm xơ chai đường mật, nhiễm trùng huyết, luput ban đỏ hệ thống, viêm động mạch Takayasu, sốc độc tố, viêm tuyến giáp, bệnh tiểu đường typ I, viêm loét đại tràng, viêm màng bồ đào, bạch biến, viêm mạch, và bệnh u hạt Wegener. Theo các phương án nhất định của phương pháp này, phương pháp còn chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh thận mãn tính ở đối tượng chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, cho đối tượng cần chúng, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh này được chọn từ nhóm gồm có: bệnh thận tiểu đường, bệnh thận tăng huyết

áp, bệnh thận đi kèm HIV, viêm cuộn tiểu cầu thận, viêm thận luput, bệnh thận IgA, xơ chai cầu thận khu trú từng vùng, viêm cuộn tiểu cầu thận màng, bệnh thay đổi tối thiểu, bệnh thận đa nang, và viêm kẽ ống thận. Theo các phương án nhất định của phương pháp này, phương pháp còn chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị tổn thương hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh thận cấp tính ở đối tượng chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, cho đối tượng cần chúng, trong đó tổn thương hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh thận cấp tính này được chọn từ nhóm gồm có: bệnh thận do tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ gây ra, bệnh thận do phẫu thuật tim và phẫu thuật lớn gây ra, bệnh thận do can thiệp động mạch vành qua da gây ra, bệnh thận do chất phóng xạ cản quang gây ra, bệnh thận do nhiễm trùng huyết gây ra, bệnh thận do viêm phổi gây ra, và bệnh thận do ngộ độc thuốc gây ra. Theo các phương án nhất định của phương pháp này, phương pháp còn chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị AIDS ở đối tượng chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, cho đối tượng cần chúng. Theo các phương án nhất định của phương pháp này, phương pháp còn chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị chứng béo phì, rối loạn mỡ máu, chứng tăng cholesterol huyết, bệnh Alzheimer, hội chứng chuyển hóa, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh tiểu đường typ II, chứng kháng insulin, bệnh vông mạc tiểu đường, hoặc bệnh thần kinh tiểu đường ở đối tượng chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, cho đối tượng cần chúng. Theo các phương án nhất định của phương pháp này, phương pháp còn chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp ngăn ngừa thụ thai bằng cách ức chế sự sinh tinh ở đối tượng chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, cho đối tượng cần chúng. Theo các phương án nhất

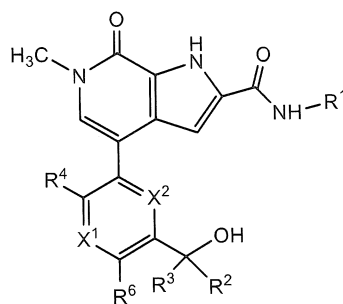
định của phương pháp này, phương pháp còn chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), một mình hoặc kết hợp với ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh và rối loạn được bộc lộ trong bản mô tả này, với hoặc không với chất mang dược dụng.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, một mình hoặc kết hợp với ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung, cũng được đề xuất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Được bộc lộ trong bản mô tả này là hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X^1 , và X^2 được xác định ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và dưới đây trong phần Mô tả chi tiết sáng chế. Ngoài ra, dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều trị tình trạng bệnh và rối loạn bằng cách sử dụng hợp chất và dược phẩm này cũng được bộc lộ.

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa một hoặc nhiều biến mà xuất hiện hơn một lần trong phần tử thể bất kỳ hoặc trong các công thức trong bản mô tả này. Định nghĩa về biến vào mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa của nó vào lần xuất hiện khác. Ngoài ra, sự kết hợp của các phần tử thể là có thể được chỉ khi sự kết hợp này dẫn đến hợp chất ổn định. Hợp chất ổn định là hợp chất, mà có thể được phân lập từ hỗn hợp phản ứng.

a. Định nghĩa

Lưu ý rằng, như được dùng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ dự kiến, các dạng số ít bao gồm nghĩa số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ ra điều ngược lại một cách rõ ràng. Do đó, ví dụ như, việc đề cập đến "hợp chất" bao gồm hợp chất đơn lẻ cũng như là một hoặc nhiều hợp chất giống nhau hoặc khác nhau, việc đề cập đến "chất mang dược

dụng" có nghĩa là chất mang được dụng đơn lẻ cũng như là một hoặc nhiều chất mang được dụng, và dạng tương tự.

Như được dùng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, trừ khi được xác định là ngược lại, các thuật ngữ sau đây có nghĩa được chỉ ra:

Thuật ngữ "alkyl" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là gốc chuỗi hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Trong một số trường hợp, số lượng nguyên tử cacbon trong gốc alkyl được chỉ ra bằng tiền tố " C_x-C_y ", trong đó x là số lượng nguyên tử cacbon nhỏ nhất và y là số lượng nguyên tử cacbon lớn nhất trong phần tử thể. Do đó, ví dụ như, " C_1-C_6 alkyl" có nghĩa là phần tử thể alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và " C_1-C_3 alkyl" có nghĩa là phần tử thể alkyl chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ tiêu biểu về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1-etylpropyl, và 1,2,2-trimetylpropyl. Các thuật ngữ "alkyl," " C_1-C_6 alkyl," và " C_1-C_3 alkyl" dùng trong bản mô tả này không được thể, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ "alkylen" hoặc "alkylenyl" có nghĩa là gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ chuỗi hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ví dụ, có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C_1-C_6 alkylenyl) hoặc có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C_1-C_4 alkylenyl) hoặc có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon (C_1-C_3 alkylenyl) hoặc có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (C_2-C_6 alkylenyl). Ví dụ về C_1-C_6 alkylenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C((CH_3)_2)-CH_2CH_2CH_2-$, $-C((CH_3)_2)-CH_2CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, và $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

Thuật ngữ " C_3-C_6 xycloalkyl" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là gốc vòng hydrocacbon chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, không nguyên tử khác loại, và không liên kết đôi. Nhóm C_3-C_6 xycloalkyl có thể là đơn vòng (monocyclic) hoặc có hai vòng (bicyclic). C_3-C_6 xycloalkyl đơn vòng có nghĩa là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Vòng ở trong nhóm xycloalkyl hai vòng theo định hướng bắc cầu. Trong xycloalkyl bắc cầu, các vòng có chung ít nhất là hai nguyên tử không liền kề. Ví dụ về C_3-C_6 xycloalkyl bắc cầu là bixyclo[1.1.1]pentanyl.

Thuật ngữ "C₄-C₆ xycloalkenyl đơn vòng" như dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là gốc vòng hydrocacbon đơn vòng chứa từ 4 đến 6 nguyên tử cacbon, không nguyên tử khác loại, và một hoặc hai liên kết đôi. Ví dụ về nhóm C₄-C₆ xycloalkenyl đơn vòng là xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, và xycloheptyl.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là Cl, Br, I, và F.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Thuật ngữ "C₁-C₆ haloalkyl" có nghĩa là nhóm C₁-C₆ alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Thuật ngữ "C₁-C₃ haloalkyl" có nghĩa là nhóm C₁-C₃ alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một, hai, ba, bốn, hoặc năm nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, flometyl, 1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl, 2,2,2-trifloetyl, triflometyl, điflometyl, pentaflloetyl, 2-clo-3-flopetyl, và 1,1,1-triflo-2-metylpropanyl.

Thuật ngữ "dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh" là vòng hydrocacbon có bốn, năm hoặc sáu cạnh trong đó ít nhất là một nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm có O, N, và S. Dị vòng đơn vòng có bốn cạnh chứa không hoặc một liên kết đôi, và một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có O, N, và S. Ví dụ về dị vòng đơn vòng bốn cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidinyl và oxetanyl. Dị vòng đơn vòng năm cạnh chứa không hoặc một liên kết đôi và một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có O, N, và S. Ví dụ về dị vòng đơn vòng năm cạnh bao gồm các dị vòng chứa trong vòng: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S và 1 N; 1 S, và 2 N; 1 O và 1 N; hoặc 1 O và 2 N. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về nhóm dị vòng đơn vòng 5 cạnh bao gồm 1,3-dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, dihydrothienyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, imidazolinyl, isoxazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, thiazolinyl, và thiazolidinyl. Dị vòng đơn vòng sáu cạnh chứa không, một, hoặc hai liên kết đôi và một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có O, N, và S. Ví dụ về dị vòng đơn vòng sáu cạnh bao gồm các dị vòng chứa

trong vòng: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O, và 1 N; 1 S và 1 N; 1 S và 2 N; 1 S và 1 O; 1 S và 2 O; 1 O và 1 N; và 1 O và 2 N. Ví dụ về dị vòng đơn vòng sáu cạnh bao gồm tetrahydropyran, dihydropyran, dioxan, 1,4-dithian, hexahydropyrimidin, morpholin, piperazin, piperidin, tetrahydropyridin, tetrahydrothiopyran, thiomorpholin, thioxan, và trithian. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh trong vòng dị vòng có thể tùy ý được oxy hóa (ví dụ 1,1-dioxotetrahydrothien, 1,1-dioxido-1,2-thiazolidin, 1,1-dioxidothiomorpholin) và nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn.

Thuật ngữ "heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh" là vòng hydrocacbon có năm hoặc sáu cạnh trong đó ít nhất là một nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm có O, N, và S. Vòng năm cạnh này chứa hai liên kết đôi. Vòng năm cạnh này có thể chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ O hoặc S; hoặc một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử nitơ và tùy ý một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh. Vòng sáu cạnh chứa ba liên kết đôi và một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử nitơ. Ví dụ về heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furan, imidazol, isoxazol, isothiazol, oxadiazol, 1,3-oxazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, pyrazol, pyrrol, tetrazol, thiadiazol, 1,3-thiazol, thien, triazol, và triazin. Nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl có thể tùy ý được oxy hóa và có thể tùy ý được tạo bậc bốn.

Phenyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng, C₄-C₆ xycloalkenyl, dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh, bao gồm các vòng ví dụ, được thế tùy ý trừ khi có chỉ dẫn khác; và được gắn vào gốc phân tử mẹ, qua nguyên tử có thể thế được bất kỳ chứa trong hệ vòng.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Thuật ngữ "nhãn phóng xạ" có nghĩa là hợp chất theo sáng chế trong đó ít nhất là một trong các nguyên tử là nguyên tử có hoạt tính phóng xạ hoặc đồng vị phóng xạ, trong đó nguyên tử có hoạt tính phóng xạ hoặc đồng vị phóng xạ tự phát ra tia gamma hoặc hạt năng lượng, ví dụ như hạt alpha hoặc hạt beta, hoặc positron. Ví dụ về nguyên tử có hoạt tính phóng xạ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ³H (triti), ¹⁴C, ¹¹C, ¹⁵O, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²³I, và ¹²⁵I.

Gốc được mô tả dưới dạng "được thế" khi gốc không phải là hydro ở vị trí của gốc hydro của nguyên tử có thể thế được bất kỳ của gốc này. Do đó, ví dụ như, gốc dị vòng được thế là gốc dị vòng trong đó ít nhất là một gốc không phải hydro ở vị trí của gốc hydro trên dị vòng. Cần nhận thức rằng nếu có nhiều hơn một sự thế trên gốc, mỗi gốc không phải hydro có thể là giống nhau hoặc khác nhau (trừ khi có chỉ dẫn khác).

Nếu gốc được mô tả dưới dạng "được thế tùy ý," gốc này có thể là (1) không được thế hoặc (2) được thế. Nếu gốc được mô tả dưới dạng được thế tùy ý bằng lên đến một số lượng cụ thể của gốc không phải hydro, thì gốc này có thể (1) không được thế; hoặc (2) được thế bằng lên đến số lượng cụ thể đó của gốc không phải hydro hoặc bằng lên đến số lượng lớn nhất của vị trí có thể thế trên gốc, tùy theo giá trị nào nhỏ hơn. Do đó, ví dụ như, nếu gốc được mô tả dưới dạng heteroaryl được thế tùy ý bằng lên đến 3 gốc không phải hydro, thì heteroaryl bất kỳ có ít hơn 3 vị trí có thể thế sẽ được thế tùy ý chỉ bằng lên đến số lượng gốc không phải hydro như khi heteroaryl có vị trí có thể thế. Để minh họa, tetrazolyl (mà chỉ có một vị trí có thể thế) sẽ được thế tùy ý bằng lên đến một gốc không phải hydro. Để minh họa thêm, nếu nitơ amin được mô tả dưới dạng được thế tùy ý bằng lên đến 2 gốc không phải hydro, thì nitơ amin bậc một sẽ được thế tùy ý bằng lên đến 2 gốc không phải hydro, trong khi đó nitơ amin bậc hai sẽ được thế tùy ý bằng lên đến chỉ 1 gốc không phải hydro.

Thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị", và "sự điều trị" dùng để chỉ phương pháp làm nhẹ bớt hoặc loại trừ bệnh và/hoặc các triệu chứng kèm theo của nó. Theo các phương án nhất định, "điều trị," "việc điều trị," và "sự điều trị" dùng để chỉ việc làm cho tốt hơn ít nhất là một thông số vật lý, mà có thể không được nhận thức rõ bởi đối tượng. Theo phương án khác nữa, "điều trị," "việc điều trị," và "sự điều trị" dùng để chỉ việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, về mặt vật lý (ví dụ như, làm ổn định triệu chứng không được nhận thức rõ), về mặt sinh lý (ví dụ như, làm ổn định thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo phương án khác, "điều trị", "việc điều trị", và "sự điều trị" dùng để chỉ việc làm chậm sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Thuật ngữ "ngăn ngừa", "việc ngăn ngừa", và "sự ngăn ngừa" dùng để chỉ phương pháp ngăn ngừa sự khởi phát của bệnh và/hoặc các triệu chứng kèm theo của nó hoặc ngăn không cho đối tượng mắc bệnh. Như được dùng trong bản mô tả này, "ngăn ngừa", "việc ngăn ngừa" và "sự ngăn ngừa" còn bao gồm việc làm chậm sự khởi phát của bệnh

và/hoặc các triệu chứng kèm theo của nó và làm giảm nguy cơ của đối tượng bị mắc hoặc phát triển bệnh hoặc rối loạn.

Cụm từ "lượng hữu hiệu để điều trị" có nghĩa là lượng của hợp chất, hoặc muối được dụng của chúng, đủ để ngăn ngừa sự phát triển hoặc làm nhẹ bớt đến mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh hoặc rối loạn cần điều trị khi được dùng một mình hoặc kết hợp với tác nhân trị liệu khác để điều trị ở đối tượng hoặc quần thể đối tượng cụ thể. "Lượng hữu hiệu để điều trị" có thể thay đổi tùy theo hợp chất, bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, và tuổi, khối lượng, sức khỏe, v.v., của đối tượng cần điều trị. Ví dụ như ở người hoặc động vật có vú khác, lượng hữu hiệu để điều trị có thể được xác định bằng cách thí nghiệm trong bố trí thí nghiệm hoặc lâm sàng, hoặc có thể là lượng đòi hỏi bởi hướng dẫn của Cơ Quan Quản Lý Thuốc Và Thực Phẩm Hoa Kỳ (United States Food and Drug Administration), hoặc cơ quan nước ngoài tương đương, đối với bệnh và đối tượng cụ thể cần điều trị.

Thuật ngữ "đối tượng" được xác định trong bản mô tả này để chỉ động vật chẳng hạn như động vật có vú, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật linh trưởng (ví dụ, người), bò, cừu, dê, lợn, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột nhắt và động vật tương tự. Theo một phương án, đối tượng là người. Thuật ngữ "người," "bệnh nhân," và "đối tượng" được dùng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này.

Thuật ngữ 'ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung' có nghĩa là từ một đến bốn tác nhân trị liệu không phải là hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án- nó có nghĩa là từ một đến ba tác nhân trị liệu bổ sung. Theo phương án khác nó có nghĩa là một hoặc hai tác nhân trị liệu bổ sung. Theo phương án khác nữa nó có nghĩa là một tác nhân trị liệu bổ sung. Theo phương án khác nữa nó có nghĩa là hai tác nhân trị liệu bổ sung. Theo phương án khác nữa nó có nghĩa là ba tác nhân trị liệu bổ sung.

b. Hợp chất

Hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) như được mô tả ở trên.

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

Theo phương án nhất định, R^1 là hydro.

Theo các phương án nhất định, R^1 là CD_2CD_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl; trong đó C_3 - C_6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^1 là CD_2CD_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xyclopropyl, hoặc bixyclo[1.1.1]pentanyl; trong đó mỗi xyclopropyl và bixyclo[1.1.1]pentanyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^1 là CD_2CD_3 .

Theo các phương án nhất định, R^1 là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 haloalkyl. Theo một số phương án, R^1 là CH_3 , CH_2CH_3 , $C(CH_3)_3$, hoặc $C(CH_3)_2CF_3$.

Theo phương án nhất định, R^1 là C_1 - C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là CH_3 , CH_2CH_3 , hoặc $C(CH_3)_3$. Theo một số phương án khác, R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3 . Theo một số phương án khác, R^1 là CH_3 . Theo một số phương án khác, R^1 là CH_2CH_3 .

Theo các phương án nhất định, R^1 là C_1 - C_6 haloalkyl. Theo một số phương án, R^1 là $C(CH_3)_2CF_3$.

Theo các phương án nhất định, R^1 là C_3 - C_6 xycloalkyl; trong đó C_3 - C_6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập. Theo một số phương án, C_3 - C_6 xycloalkyl là xyclopropyl hoặc bixyclo[1.1.1]pentanyl; trong đó mỗi xyclopropyl và bixyclo[1.1.1]pentanyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập. Theo một số phương án khác, C_3 - C_6 xycloalkyl là xyclopropyl trong đó xyclopropyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập. Theo một số phương án khác, C_3 - C_6 xycloalkyl là bixyclo[1.1.1]pentanyl trong đó bixyclo[1.1.1]pentanyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^1 là phenyl hoặc heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh; trong đó mỗi phenyl và heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thể tùy ý bằng một phân tử thể được chọn từ nhóm gồm có G^{2b} và $-OH$; và trong đó mỗi phenyl, xyclopropyl, và xyclopentyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^2 là G^{2a} . Theo một số phương án, G^{2a} là phenyl, xyclopropyl, hoặc xyclopentyl; trong đó mỗi G^{2a} được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm

R^x được chọn độc lập. Theo một số phương án, G^{2a} là phenyl; trong đó phenyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^2 là C_1 - C_6 haloalkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thể tùy ý bằng một phần tử thể được chọn từ nhóm gồm có G^{2b} và $-OH$. Theo một số phương án, R^2 là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, $-CH_2$ -phenyl, $-CH_2CH_2$ -phenyl, CH_2OH , hoặc CH_2CH_2OH ; trong đó gốc phenyl của $-CH_2$ -phenyl và $-CH_2CH_2$ -phenyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^2 là $-CH_2$ -phenyl hoặc $-CH_2CH_2$ -phenyl; trong đó gốc phenyl của $-CH_2$ -phenyl và $-CH_2CH_2$ -phenyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^2 là C_1 - C_6 haloalkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thể tùy ý bằng một $-OH$. Theo một số phương án, R^2 là CF_3 , CH_2F , CH_3 , CH_2CH_3 , $C(H)(CH_3)_2$, $C(CH_3)(H)CH_2CH_3$, $CH_2C(H)(CH_3)_2$, CH_2OH , hoặc CH_2CH_2OH .

Theo các phương án nhất định, R^2 là C_1 - C_6 haloalkyl. Theo một số phương án, R^2 là CF_3 hoặc CH_2F .

Theo các phương án nhất định, R^2 là C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thể tùy ý bằng một $-OH$. Theo một số phương án, R^2 là CH_3 , CH_2CH_3 , $C(H)(CH_3)_2$, $C(CH_3)(H)CH_2CH_3$, $CH_2C(H)(CH_3)_2$, CH_2OH , hoặc CH_2CH_2OH .

Theo phương án nhất định, R^2 là C_1 - C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^2 là CH_3 , CH_2CH_3 , $C(H)(CH_3)_2$, $C(CH_3)(H)CH_2CH_3$, hoặc $CH_2C(H)(CH_3)_2$. Theo một số phương án này, R^2 là CH_3 .

Theo các phương án nhất định, R^2 là C_1 - C_6 alkyl mà được thể bằng một $-OH$. Theo một số phương án, R^2 là CH_2OH hoặc CH_2CH_2OH .

Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng trong đó C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, hoặc xyclopropyl trong đó xyclopropyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^3 là C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng trong đó C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập. Theo một số phương án, R^3 là xyclopropyl trong đó xyclopropyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^3 là CF_3 , CH_3 , hoặc CH_2CH_3 .

Theo các phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl. Theo một số phương án, R^3 là CF_3 .

Theo phương án nhất định, R^3 là C_1 - C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^3 là CH_3 hoặc CH_2CH_3 . Theo một số phương án, R^3 là CH_3 .

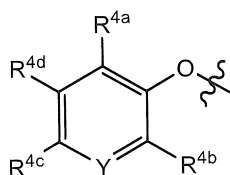
Theo các phương án nhất định, R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng, hoặc dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh; trong đó mỗi C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng, và dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, là xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, hoặc oxetanyl; trong đó mỗi xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, và oxetanyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^4 là phenyl, pyridinyl, C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, hoặc C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng; trong đó mỗi R^4 được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^4 là phenyl, xyclopentenyl, hoặc xyclohexenyl; trong đó mỗi R^4 được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định, R^4 có công thức (a)



(a).

Theo các phương án nhất định, R^{4a} là halogen, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 haloalkyl. Theo một số phương án, R^{4a} là F, Cl, C_1 - C_3 alkyl, hoặc C_1 - C_3 haloalkyl. Theo một số phương án, R^{4a} là F, Cl, CH_3 , CF_3 , hoặc CHF_2 .

Theo các phương án nhất định, R^{4a} là C_1 - C_3 alkyl. Theo một số phương án, R^{4a} là CH_3 .

Theo các phương án nhất định, R^{4b} là halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^{4b} là Cl hoặc C_1 - C_3 alkyl. Theo một số phương án, R^{4b} là Cl hoặc CH_3 .

Theo các phương án nhất định, R^{4b} là C_1 - C_3 alkyl. Theo một số phương án, R^{4b} là CH_3 .

Theo các phương án nhất định, R^{4c} là hydro, halogen, -CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, $-S(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylenyl})-OH$.

Theo các phương án nhất định, R^{4c} là hydro, halogen, -CN, $-S(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylenyl})-OH$.

Theo các phương án nhất định, R^{4c} là hydro, F, Cl, Br, -CN, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, hoặc $-C(CH_3)_2-OH$.

Theo các phương án nhất định, R^{4c} là hydro hoặc halogen. Theo một số phương án, halogen là F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, halogen là F.

Theo các phương án nhất định, R^{4c} là halogen. Theo một số phương án, halogen là F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, halogen là F.

Theo các phương án nhất định, R^{4c} là F.

Theo các phương án nhất định, R^{4d} là hydro hoặc halogen. Theo một số phương án, halogen là F hoặc Cl.

Theo các phương án nhất định, R^{4d} là hydro.

Theo các phương án nhất định, Y là $C(R^{4e})$ hoặc N; trong đó R^{4e} là hydro.

Theo các phương án nhất định, Y là N.

Theo các phương án nhất định, Y là $C(R^{4e})$. Theo một số phương án, R^{4e} là hydro hoặc halogen. Theo một số phương án, R^{4e} là hydro.

Theo các phương án nhất định, R^6 là hydro hoặc halogen. Theo một số phương án, halogen là F.

Theo phương án nhất định, R^6 là hydro.

Theo các phương án nhất định, R^6 là halogen. Theo một số phương án, halogen là F.

Các phương án khác nhau của các phần tử thế $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^5, R^6, X^1, X^2$, và Y đã được thảo luận ở trên. Các phương án phần tử thế này có thể được kết hợp để tạo thành các phương án khác nhau của hợp chất có công thức (I). Tất cả các phương án của hợp chất có công thức (I), được tạo thành bằng cách kết hợp các phương án phần tử thế thảo luận ở trên đều nằm trong phạm vi của sáng chế của Người nộp đơn, và một số phương án minh họa của hợp chất có công thức (I) được nêu dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

R^2 là phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có G^{2b} và $-OH$; và trong đó mỗi phenyl, xyclopropyl, và xyclopentyl được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập; và

R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, hoặc xyclopropyl trong đó xyclopropyl được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

R^2 là C_1 - C_6 haloalkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một $-OH$; và

R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

R^2 là C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một $-OH$; và

R^3 là C_1 - C_6 alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

R^2 là C_1 - C_6 alkyl; và R^3 is C_1 - C_6 alkyl. Theo một số phương án như vậy, R^2 là CH_3 ; và R^3 là CH_3 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là halogen, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{4b} là halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl;

R^{4d} là hydro hoặc halogen; và

Y là C(R^{4e}) hoặc N; trong đó R^{4e} là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

R⁴ có công thức (a); trong đó

R^{4a} là halogen, C₁-C₆ alkyl, hoặc C₁-C₆ haloalkyl;

R^{4b} là halogen hoặc C₁-C₆ alkyl;

R^{4c} là hydro hoặc halogen;

R^{4d} là hydro hoặc halogen; và

Y là C(R^{4e}) hoặc N; trong đó R^{4e} là hydro.

Theo một số phương án, R^{4c} là hydro hoặc F. Theo một số phương án, R^{4c} là F. Theo một số phương án, R^{4c} là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

R⁴ có công thức (a); trong đó

R^{4a} là C₁-C₃ alkyl;

R^{4b} là C₁-C₃ alkyl;

R^{4c} là hydro hoặc halogen;

R^{4d} là hydro; và

Y là C(R^{4e}) trong đó R^{4e} là hydro.

Theo một số phương án, R^{4c} là hydro hoặc F. Theo một số phương án, R^{4c} là F. Theo một số phương án, R^{4c} là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó X¹ là N hoặc C(R⁵); X² là C(R⁵); và R⁵ là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó X¹ và X² là C(R⁵); và R⁵ là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó X¹ là N; X² là C(R⁵); và R⁵ là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó X¹ là C(R⁵); X² là N; và R⁵ là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X¹ là N hoặc C(R⁵);

X² là C(R⁵);

R⁵ là hydro; và

R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng, hoặc dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh; trong đó mỗi C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng, và dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng, hoặc dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh; trong đó mỗi C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng, và dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là halogen, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{4b} là halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl;

R^{4d} là hydro hoặc halogen; và

Y là $C(R^{4e})$ hoặc N; trong đó R^{4e} là hydro; và

R^6 là hydro hoặc halogen.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^1 là C_1 - C_6 alkyl, hoặc R^1 is C_3 - C_6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng, hoặc dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh; trong đó mỗi C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng, và dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4b} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4c} là hydro hoặc halogen;

R^{4d} là hydro; và

Y là $C(R^{4e})$; trong đó R^{4e} là hydro; và

R^6 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án như vậy, R^1 là C_1 - C_6 alkyl.

Theo một số phương án, R^1 là xyclopropyl được thế tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^2 là phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có G^{2b} và $-OH$; và trong đó mỗi phenyl, xyclopropyl, và xyclopentyl được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập; và

R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, hoặc xyclopropyl trong đó xyclopropyl được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^2 là phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có G^{2b} và $-OH$; và trong đó mỗi phenyl, xyclopropyl, và xyclopentyl được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, hoặc xyclopropyl trong đó xyclopropyl được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^4 là phenyl, pyridinyl, C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, hoặc C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng; trong đó mỗi R^4 được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y được chọn độc lập; và

R^6 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^2 là C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một $-OH$;

R^3 là C_1 - C_6 alkyl;

R^4 là phenyl, pyridinyl, C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, hoặc C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng; trong đó mỗi R^4 được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y được chọn độc lập; và

R^6 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó X^1 là $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^1 , R^2 , và R^3 là C_1 - C_6 alkyl;

R^4 là phenyl, pyridinyl, C_3 - C_6 xycloalkyl đơn vòng, hoặc C_4 - C_6 xycloalkenyl đơn vòng; trong đó mỗi R^4 được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^y được chọn độc lập; và

R^6 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^2 là phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thể tùy ý bằng một phần tử thể được chọn từ nhóm gồm có G^{2b} và $-OH$; và trong đó mỗi phenyl, xyclopropyl, và xyclopentyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, hoặc xyclopropyl trong đó xyclopropyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^4 có công thức (a); và

R^6 là hydro hoặc halogen.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^2 là phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thể tùy ý bằng một phần tử thể được chọn từ nhóm gồm có G^{2b} và $-OH$; và trong đó mỗi phenyl, xyclopropyl, và xyclopentyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, hoặc xyclopropyl trong đó xyclopropyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là halogen, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{4b} là halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl;

R^{4d} là hydro hoặc halogen; và

Y là $C(R^{4e})$ hoặc N ; trong đó R^{4e} là hydro; và

R^6 là hydro hoặc halogen.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N ; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^2 là phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thể tùy ý bằng một phần tử thể được chọn từ nhóm gồm có G^{2b} và $-OH$; và trong đó mỗi phenyl, xyclopropyl, và xyclopentyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, hoặc xyclopropyl trong đó xyclopropyl được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc lập;

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4b} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4c} là hydro hoặc halogen;

R^{4d} là hydro; và

Y là $C(R^{4e})$ hoặc N ; trong đó R^{4e} là hydro; và

R^6 là hydro hoặc halogen.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N ; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^2 là C_1 - C_6 haloalkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl trong đó C_1 - C_6 alkyl được thể tùy ý bằng một $-OH$;

R^3 là C_1 - C_6 haloalkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl;

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4b} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4c} là hydro hoặc halogen;

R^{4d} là hydro; và

Y là $C(R^{4e})$ hoặc N; trong đó R^{4e} là hydro; và

R^6 là hydro hoặc halogen.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^1 là C_1 - C_6 alkyl hoặc xyclopropyl mà được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm

R^x được chọn độc lập;

R^2 và R^3 là C_1 - C_6 alkyl;

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4b} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4c} là hydro hoặc halogen;

R^{4d} là hydro; và

Y là $C(R^{4e})$ trong đó R^{4e} là hydro; và

R^6 là hydro hoặc halogen.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^1 là xyclopropyl mà được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^x được chọn độc

lập;

R^2 và R^3 là C_1 - C_6 alkyl;

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4b} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4c} là hydro hoặc halogen;

R^{4d} là hydro; và

Y là $C(R^{4e})$ trong đó R^{4e} là hydro; và

R^6 là hydro.

Theo một số phương án, R^{4c} là halogen. Theo một số phương án, R^{4c} là F.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là N hoặc $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^1 , R^2 và R^3 là C_1 - C_6 alkyl;

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4b} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4c} là hydro hoặc halogen;

R^{4d} là hydro; và

Y là $C(R^{4e})$ trong đó R^{4e} là hydro; và

R^6 là hydro hoặc halogen.

Theo một số phương án, X^1 và X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một số phương án, X^1 là N; X^2 là $C(R^5)$; và R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

X^1 là $C(R^5)$;

X^2 là $C(R^5)$;

R^5 là hydro;

R^1 , R^2 và R^3 là C_1 - C_6 alkyl;

R^4 có công thức (a); trong đó

R^{4a} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4b} là C_1 - C_3 alkyl;

R^{4c} là halogen;

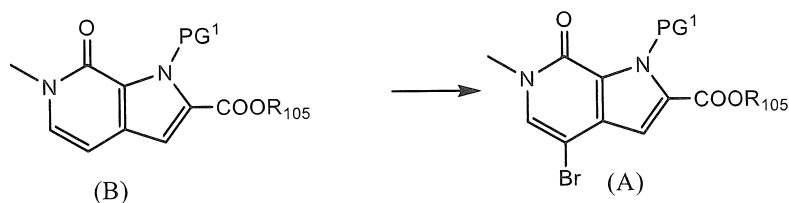
R^{4d} là hydro; và

Y là $C(R^{4e})$ trong đó R^{4e} là hydro; và

R^6 là hydro.

Theo một số phương án, R^{4c} là F.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (A) trong đó quy trình này chứa bước brom hóa hợp chất có công thức (B)



trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ nitơ; và R_{105} là C_1 - C_6 alkyl.

Theo các phương án nhất định, PG^1 được chọn từ nhóm gồm có p-toluensulfonyl, benzyl, và 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl. Theo các phương án nhất định, PG^1 là p-toluensulfonyl.

Theo các phương án nhất định, R_{105} là etyl.

Hợp chất (B) có thể được brom hóa bằng cách sử dụng tác nhân brom hóa và trong sự có mặt của axit. Theo các phương án nhất định, tác nhân brom hóa có thể bao gồm, ví dụ như, brom hoặc N-bromosuccinimit. Theo các phương án nhất định, tác nhân brom hóa là N-bromosuccinimit. Ví dụ về axit có thể bao gồm axit axetic và axit p-toluensulfonic. Theo các phương án nhất định, axit là axit p-toluensulfonic. Theo các phương án nhất định, hợp chất (B) được brom hóa bằng cách sử dụng N-bromosuccinimit và axit p-toluensulfonic.

Theo các phương án nhất định, hợp chất (B) có thể được brom hóa với hoặc không với sự có mặt của dung môi. Theo các phương án nhất định, sự brom hóa được thực hiện trong sự có mặt của dung môi. Dung môi có thể bao gồm, ví dụ như, tetrahydrofuran, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylxetamit, *N*-metyl-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, xyclopentyl metyl ete, toluen, benzen, rượu *tert*-amyl, rượu *tert*-butyl, 2-metyltetrahydrofuran, etyl axetat, isopropyl axetat, anisol, triflotoluen, và dung môi thích hợp khác bất kỳ và dạng kết hợp của chúng. Theo các

phương án nhất định, dung môi là tetrahydrofuran. Theo các phương án nhất định, dung môi là axetonitril.

Theo các phương án nhất định, hợp chất (B) có thể được brom hóa mà không có mặt dung môi, ví dụ như, hợp chất (B) có thể được phản ứng với brom trong axit axetic nguyên chất để tạo ra hợp chất (A).

Theo các phương án nhất định, hợp chất (B) có thể được brom hóa ở nhiệt độ từ khoảng 20 °C đến khoảng 50 °C. Theo các phương án nhất định, hợp chất (B) được brom hóa ở nhiệt độ từ khoảng 20 °C đến khoảng 25 °C. Theo các phương án nhất định, hợp chất (B) được brom hóa ở nhiệt độ bằng khoảng 25 °C.

Theo một phương án, hợp chất (B) được phản ứng với N-bromosuccinimit trong sự có mặt của axit p-toluensulfonic để tạo ra hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (B) được phản ứng với N-bromosuccinimit trong sự có mặt của axit p-toluensulfonic và tetrahydrofuran để tạo ra hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (B) được phản ứng với N-bromosuccinimit trong sự có mặt của axit p-toluensulfonic và axetonitril để tạo ra hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (B) được phản ứng với N-bromosuccinimit trong sự có mặt của axit axetic để tạo ra hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (B) được phản ứng với N-bromosuccinimit trong sự có mặt của axit p-toluensulfonic và tetrahydrofuran ở nhiệt độ khoảng 25 °C để tạo ra hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (B) được phản ứng với N-bromosuccinimit trong sự có mặt của axit p-toluensulfonic và axetonitril ở nhiệt độ khoảng 25 °C để tạo ra hợp chất (A).

Hợp chất theo sáng chế được đặt tên bằng cách sử dụng thuật toán đặt tên Name 2015 của Advanced Chemical Development hoặc thuật toán đặt tên Struct=Name dưới dạng một phần của CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể trong đó có mặt tâm bất đối xứng hoặc tâm chiral. Các chất đồng phân lập thể này là "R" hoặc "S" tùy theo cấu hình của phân tử thể xung quanh nguyên tử cacbon chiral. Thuật ngữ "R" và "S" dùng trong bản mô tả này là các cấu hình như được xác định trong tài liệu IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl.

Chem., 1976, 45: 13-30. Sáng chế bao hàm nhiều chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của chúng và chúng được bao gồm một cách cụ thể trong phạm vi của sáng chế. Chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang. Chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu bắt đầu có trên thị trường mà chứa tâm bất đối xứng hoặc tâm chiral hoặc bằng cách điều chế hỗn hợp triệt quang theo phương pháp phân giải đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp phân giải này được lấy ví dụ bởi (1) sự gắn của hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh với chất phụ trợ chiral, sự tách của hỗn hợp thu được của chất đồng phân không đối quang bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký và sự thoát ra tùy ý của sản phẩm tinh khiết quang học từ chất phụ trợ như được mô tả trong Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, hoặc (2) sự tách trực tiếp của hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh quang học trên cột sắc ký chiral hoặc (3) phương pháp tái kết tinh phân đoạn.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân *cis* hoặc *trans*, trong đó phần tử thể trên vòng có thể được gắn theo cách mà chúng ở trên cùng một phía của vòng (*cis*) đối với nhau, hoặc trên các phía đối diện của vòng đối với nhau (*trans*). Ví dụ như, xyclobutan có thể có mặt ở cấu hình *cis* hoặc *trans*, và có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân đơn lẻ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân *cis* và *trans*. Các chất đồng phân *cis* hoặc *trans* cụ thể của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu bắt đầu có trên thị trường bằng cách sử dụng sự biến đổi hữu cơ chọn lọc, hoặc được điều chế ở dạng đồng phân đơn lẻ bằng cách tinh chế hỗn hợp của các chất đồng phân *cis* và *trans*. Phương pháp này đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và có thể bao gồm sự tách các chất đồng phân bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký.

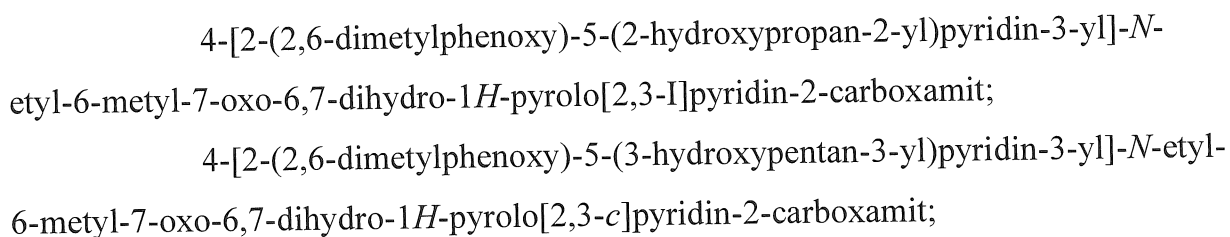
Cần hiểu rằng hợp chất theo sáng chế có thể mang các dạng hỗn hợp, cũng như là các chất đồng phân hình học, và chúng cũng cấu thành khía cạnh của sáng chế.

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất được gắn nhãn đồng vị được dụng có công thức (I) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có cùng số

nguyên tử, nhưng nguyên tử khối hoặc số khối từ nguyên tử khối hoặc số khối mà chiếm ưu thế trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị thích hợp để bao gồm trong hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, chẳng hạn như ^2H và ^3H , cacbon, chẳng hạn như ^{11}C , ^{13}C và ^{14}C , clo, chẳng hạn như ^{36}Cl , flo, chẳng hạn như ^{18}F , iot, chẳng hạn như ^{123}I và ^{125}I , nitơ, chẳng hạn như ^{13}N và ^{15}N , oxy, chẳng hạn như ^{15}O , ^{17}O và ^{18}O , phospho, chẳng hạn như ^{32}P , và lưu huỳnh, chẳng hạn như ^{35}S . Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị nhất định có công thức (I), ví dụ như, các hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, hữu dụng trong nghiên cứu thuốc và/hoặc phân bố mô nèn. Các đồng vị phóng xạ triti, *tức là* ^3H , và cacbon-14, *tức là* ^{14}C , đặc biệt hữu dụng cho mục đích này nhờ sự kết hợp dễ dàng và phương thức phát hiện sẵn có. Sự thế bằng chất đồng vị nặng hơn chẳng hạn như đơteri, *tức là*, ^2H , có thể mang lại các lợi ích trị liệu bắt nguồn từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ thời gian bán thải *in vivo* được tăng lên hoặc yêu cầu liều lượng giảm đi và, do đó, có thể được sử dụng trong một số trường hợp. Sự thế bằng đồng vị phát positron, chẳng hạn như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu dụng trong nghiên cứu Chụp Xạ Hình Cắt Lớp Positron (Positron Emission Topography - PET) để kiểm tra độ chiếm giữ thụ thể nèn. Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có công thức (I) có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong các Ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

Do đó, hình vẽ công thức trong bản mô tả này có thể chỉ thể hiện một trong số các dạng đồng phân triệt quang, đồng phân hình học, hoặc đồng phân lập thể. Cần hiểu rằng sáng chế bao hàm dạng đồng phân triệt quang, đồng phân hình học, hoặc đồng phân lập thể bất kỳ, và hỗn hợp của chúng, và không bị giới hạn chỉ ở một dạng đồng phân triệt quang, đồng phân hình học, hoặc đồng phân lập thể bất kỳ được sử dụng trong hình vẽ công thức.

Hợp chất ví dụ có công thức (I) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxycyclopent-3-en-1-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxycyclopent-3-en-1-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxycyclopentyl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxy-1-phenylpropyl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxybutan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-[1-(4-flophenyl)-1-hydroxypropyl]pyridin-3-yl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(3-hydroxy-5-methylhexan-3-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[5-(1-cyclopentyl-1-hydroxypropyl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[5-(1-cyclopropyl-1-hydroxypropyl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(3-hydroxy-4-methylhexan-3-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(3-hydroxy-1-phenylpentan-3-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-[1-(4-flophenyl)-2-hydroxybutan-2-yl]pyridin-3-yl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxy-1-phenylethyl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-[1-(4-flophenyl)-1-hydroxyethyl]pyridin-3-yl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-3-methylpentan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-4-phenylbutan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-[1-(4-flophenyl)-2-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{5-[xyclopropyl(4-flophenyl)hydroxymetyl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{5-[xyclopentyl(xyclopropyl)hydroxymetyl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{5-[dixyclopropyl(hydroxy)metyl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[5-(1-xyclopropyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[5-(1-xyclopropyl-1-hydroxy-2-methylbutyl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-methyl-6-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-[2-(2-clo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-[2',4'-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-(2,2-diflo-1-metylxyclopropyl)-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-[2-(2-clo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-(2,2-diflo-1-metylxyclopropyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-[2,6-dimethyl-4-(metylsulfanyl)phenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-(2,2-diflo-1-metylxyclopropyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-6-methyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-(2,2-difluoro-1-methylcyclopropyl)-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-chloro-4-fluoro-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(2-chloro-4-fluoro-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-chloro-4-fluoro-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(2-chloro-4-fluoro-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-methylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-methylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-4-flo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-methylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-4-flo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-methylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-4-flo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-(2,2-diflo-1-methylxyclopropyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-(2,2-diflo-1-methylxyclopropyl)-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-(2,2-diflo-1-methylxyclopropyl)-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-4-flo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-(2,2-diflo-1-methylxyclopropyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-[2-(2-clo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-4-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[4-flo-2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[5-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{5-[(2*R*)-1,2-dihydroxypropan-2-yl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{5-[(2*S*)-1,2-dihydroxypropan-2-yl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-[2-(diflometyl)-6-methylphenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-{2-[2-(diflometyl)-6-methylphenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-bromo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-cyano-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-[(2,4-dimethylpyridin-3-yl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-[3-(2,6-dimethylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[3-(2,6-dimethylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-fluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[2-(2-flo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-(*d*₅)ethyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimethylphenoxy]phenyl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,4-diflophenyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimethylphenoxy]phenyl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-ethyl-4-[2-(3-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimethylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimethylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-etyl-4-[3-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[3-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{2-[2-(diflometyl)-4-flo-6-metylphenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(3-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(2,6-diclo-4-flophenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-diclo-4-flophenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-etyl-4-[2-(3-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(3-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-etyl-4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-4'-(triflometoxy)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[4',4'-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)[2',3',4',5'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]]-2-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-etyl-4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-4'-metyl[2',3',4',5'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]]-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(xyclopent-1-en-1-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-tert-butyl-4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*,6-dimetyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-xyclopropyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit; và

N-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit.

Ví dụ về công thức (I) cũng bao gồm:

N-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimetylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimetylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-{5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

N-*tert*-butyl-4-{5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit;

4-[5-(2,5-dihydroxypentan-2-yl)-2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit; và

N-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(4-hydroxyoxan-4-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng ở dạng muối được dụng. Cụm từ "muối được dụng" có nghĩa là muối mà, trong phạm vi của đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng trong sự tiếp xúc với mô của người và động vật bậc thấp mà không gây độc, kích thích, đáp ứng dị ứng và dạng tương tự quá mức và tương xứng với tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

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

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa chức bazơ hoặc chức axit, hoặc cả hai, và có thể được chuyển đổi thành muối được dụng, khi muốn, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ thích hợp. Muối có thể được điều chế in situ trong quá trình phân lập và tinh chế cuối cùng của hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ về muối cộng axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetat, adipat, alginat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, điglucolat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat (isothionat), lactat, malat, maleat, metansulfonat, nicotinat, 2-naphtalensulfonat, oxalat, palmitoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, propionat, succinat, tartrat, thioxyanat, phosphat, glutamat, bicarbonat, p-toluensulfonat và undecanoat. Ngoài ra, nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bậc bốn bằng các chất như alkyl halogenua bậc thấp chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat như dimetyl, dietyl, đibutyl và điamyl sulfat; halogenua mạch dài chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iodua; arylalkyl halogenua như benzyl và phenetyl bromua và các chất khác. Bằng cách đó thu được sản phẩm tan trong nước hoặc dầu hoặc sản phẩm phân tán. Ví dụ về axit mà có thể được sử dụng để tạo thành muối cộng axit được dụng bao gồm axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, và axit phosphoric và axit hữu cơ như axit axetic, axit fumaric, axit maleic, axit 4-metylbenzensulfonic, axit succinic và axit xitric.

Muối cộng bazơ có thể được điều chế in situ trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng của hợp chất theo sáng chế bằng cách cho gốc chứa axit carboxylic phản ứng với bazơ thích hợp chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxit, cacbonat hoặc bicarbonat của cation kim loại được dụng hoặc với amoniac hoặc amin bậc một, bậc hai hoặc bậc ba hữu cơ. Muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cation dựa trên kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối lithi, natri, kali, canxi, magie và nhôm và dạng tương tự và các cation amoniac và amin bậc bốn không độc bao gồm amoni, tetrametylmoni, tetraetylmoni, metylamin, dimetylamin, trimetylamin, trietylamin, dietylamín, etylamin và dạng tương tự. Ví dụ

khác về amin hữu cơ hữu dụng để tạo thành muối cộng bazơ bao gồm etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperidin, piperazin và dạng tương tự.

Thuật ngữ "tiền dược chất được dụng" hoặc "tiền dược chất" như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế mà, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng trong sự tiếp xúc với mô của người và động vật bậc thấp mà không gây độc, kích thích, đáp ứng dị ứng, và dạng tương tự quá mức, tương xứng với tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý, và hữu hiệu để sử dụng chúng như dự kiến.

Sáng chế bao hàm hợp chất có công thức (I) được tạo thành bằng phương thức tổng hợp hoặc được tạo thành bằng cách biến đổi sinh học in vivo của tiền dược chất.

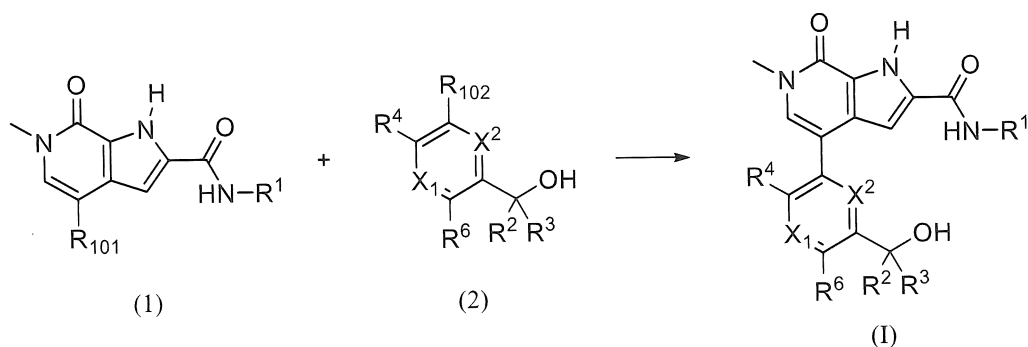
Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như là dạng solvat hóa, bao gồm dạng hydrat hóa, chẳng hạn như hemi-hydrat. Nhìn chung, dạng solvat hóa, với dung môi được dụng chẳng hạn như nước và etanol trong số các dung môi khác là tương đương với dạng không solvat hóa theo mục đích của sáng chế.

c. Phương Pháp Tổng Hợp Chung

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm hợp chất có công thức chung (I) và các ví dụ cụ thể, có thể được điều chế, ví dụ như, thông qua các con đường phản ứng được minh họa trong các Sơ đồ 1-9. Các biến X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , và Y dùng trong các sơ đồ dưới đây có nghĩa như nêu trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và phần Mô tả chi tiết sáng chế trừ khi có chỉ dẫn khác.

Các chữ viết tắt dùng trong việc mô tả các sơ đồ và các ví dụ cụ thể có nghĩa như sau: DMF là *N,N*-dimethylformamit, DMSO là dimethyl sulfoxit, psi là pao cho mỗi in-sơ-vuông, HPLC là sắc ký lỏng hiệu năng cao, và SFC là Sắc Ký Lỏng Siêu Tới Hạn.

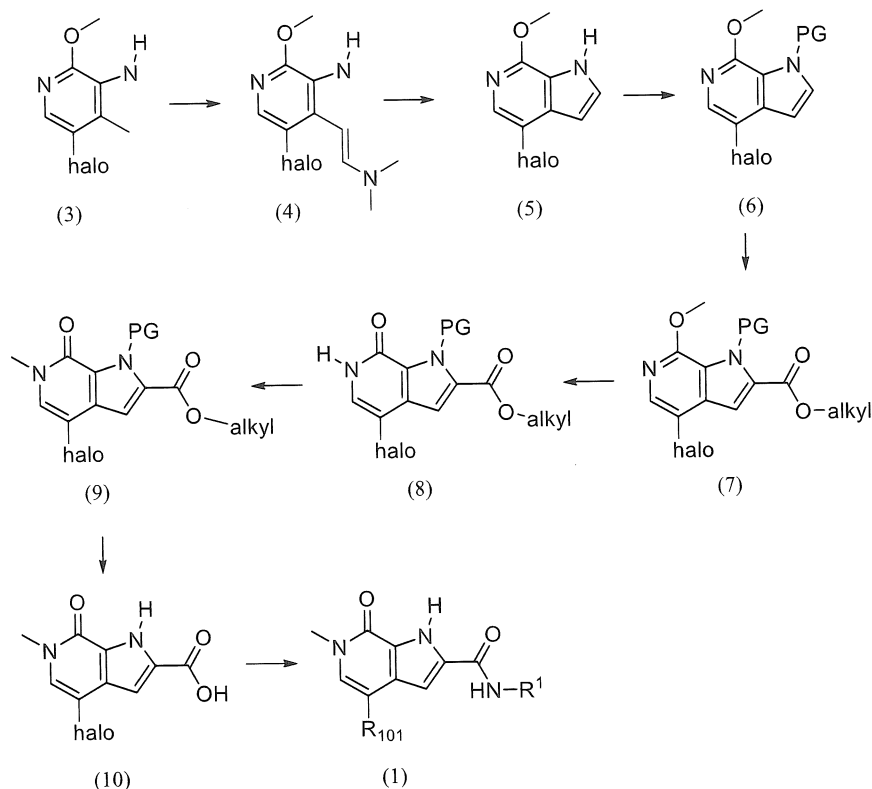
Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế bằng phản ứng của axit boronic hoặc dẫn xuất của chúng (ví dụ, pinacol este) có công thức (1) trong đó R_{101} là axit boronic hoặc dẫn xuất của chúng (ví dụ, pinacol este) với hợp chất có công thức (2), trong đó R_{102} là halo (Cl, Br, hoặc I) hoặc triflat, trong điều kiện ghép nối Suzuki (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148). Ví dụ như, phản ứng ghép nối có thể được thực hiện trong sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ, và tùy ý trong sự có mặt của phối tử, và trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ tăng (từ khoảng 60 °C đến khoảng 150 °C). Phản ứng có thể được làm cho thuận lợi bằng cách chiếu xạ vi sóng. Ví dụ về chất xúc tác paladi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzyliđenaxeton)dipaladi(0), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, và paladi(II)axetat. Ví dụ về bazơ thích hợp mà có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cacbonat hoặc phosphat của natri, kali, và xesi, và xesi florua. Ví dụ về phối tử thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamant, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-phos), và 1,1'-bis(diphenylphosphanyl)feroxen. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về dung môi thích hợp bao gồm metanol, etanol, dimetoxietan, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, và nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Sự biến đổi tương tự có thể được thực hiện đối với hợp chất có công thức (1) trong đó R_{101} là halo (Cl, Br, hoặc I) hoặc triflat và hợp chất có công thức (2) trong đó R_{102} là axit boronic hoặc dẫn xuất của chúng (ví dụ, pinacol este).

Sơ đồ 2



Hợp chất có công thức (1) có thể được điều chế bằng cách sử dụng con đường tổng hợp chung như thể hiện trong Sơ đồ 2. Việc xử lý hợp chất có công thức (3) trong đó halo là Br, Cl, hoặc I, bằng 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmetanamin ở nhiệt độ tăng (ví dụ như, ở nhiệt độ từ khoảng 60 °C đến khoảng 100 °C), trong sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ, và trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, *N,N*-dimethylformamit, tạo ra hợp chất có công thức (4). Ví dụ về bazơ mà có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lithi hoặc natri metanolat. Sự hydro hóa xúc tác của (4) trong sự có mặt của chất xúc tác chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Raney-Nickel và dưới khí hydro (khoảng 30 psi) và trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl axetat, ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ trong phòng thường tạo ra hợp chất có công thức (5). Sự bảo vệ của nguyên tử nitơ bằng nhóm bảo vệ (PG) chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm benzyl, *p*-tolunesulfonyl, và (trimetylsilyl)etoxymetyl có thể được tạo dẫn xuất từ phản ứng với halogenua thích hợp, trong sự có mặt của bazơ mạnh chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydrua, để tạo ra hợp chất có công thức (6). Sự biến đổi (6) thành (7) có thể đạt được bằng phản ứng với alkyl carbonochloridat trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, lithi diisopropylamit. Việc xử lý (7) bằng axit chẳng hạn như, nhưng không

chỉ giới hạn ở, axit clohydric hoặc axit hydrobromic và trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxan hoặc nước, ở nhiệt độ từ khoảng 40 °C đến khoảng 100 °C, tạo ra hợp chất có công thức (8).

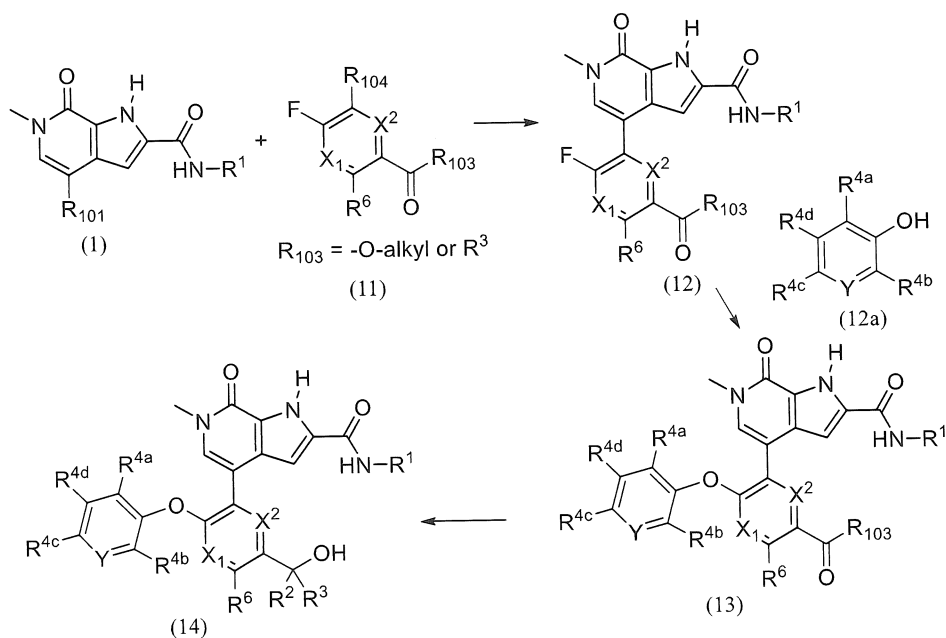
Sự alkyl hóa (8) bằng metyl iđua, trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydrua, xesi cacbonat, hoặc kali cacbonat, và trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, *N,N*-dimetylformamit hoặc dimetylsulfoxit ở nhiệt độ từ khoảng 0 °C đến khoảng 50 °C tạo ra hợp chất có công thức (9). Thủy phân este (9) tạo ra axit có công thức (1).

Axit có công thức (10) có thể được chuyển đổi thành axit clorua thích hợp bằng cách xử lý bằng oxalyl clorua trong sự có mặt của lượng xúc tác của *N,N*-dimetylformamit ở khoảng nhiệt độ trong phòng, và trong dung môi thích hợp chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran hoặc diclometan. Axit clorua thu được có thể được chuyển hóa thành amit có công thức (1) trong đó R₁₀₁ là halo bằng cách xử lý bằng amin có công thức R¹NH₂ trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, *N,N*-dimetylformamit, hoặc diclometan ở nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ trong phòng đến khoảng 50 °C, tùy ý trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, hoặc kali cacbonat, và tùy ý trong sự có mặt của chất xúc tác chẳng hạn như 4-dimetylaminopyridin.

Theo cách khác, axit có công thức (10) có thể được phản ứng với amin có công thức R¹NH₂ trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit trong sự có mặt của chất phản ứng nối chẳng hạn như 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua (BOPCl), 1,3-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), 1,3-dixyclohexylcarbodiimit đỡ bằng polyme (PS-DCC), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), hoặc O-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetrafloborat (TBTU), trong sự có mặt hoặc không có mặt của chất phụ trợ ghép nối chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT) hoặc 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBT). Phản ứng có thể thường được thực hiện trong sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, *N*-metyl morpholin, trietylamin, hoặc *N,N*-diisopropyletylamin.

Việc xử lý hợp chất có công thức (1) trong đó R_{101} là halo bằng 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) thường tạo ra hợp chất có công thức (1) trong đó R_{101} là 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl. Nhìn chung, sự biến đổi có thể được làm cho thuận lợi bằng chất xúc tác paladi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), hoặc paladi(II)axetat, phối tử tùy chọn chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-phos), or 1,1'-bis(điphenylphosphanyl)feroxen, và bazơ chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, cacbonat, axetat, hoặc phosphat của natri, kali, và xesi; và xesi florua. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về dung môi thích hợp bao gồm metanol, dimetoxetan, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, dioxan, tetrahydrofuran, và nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

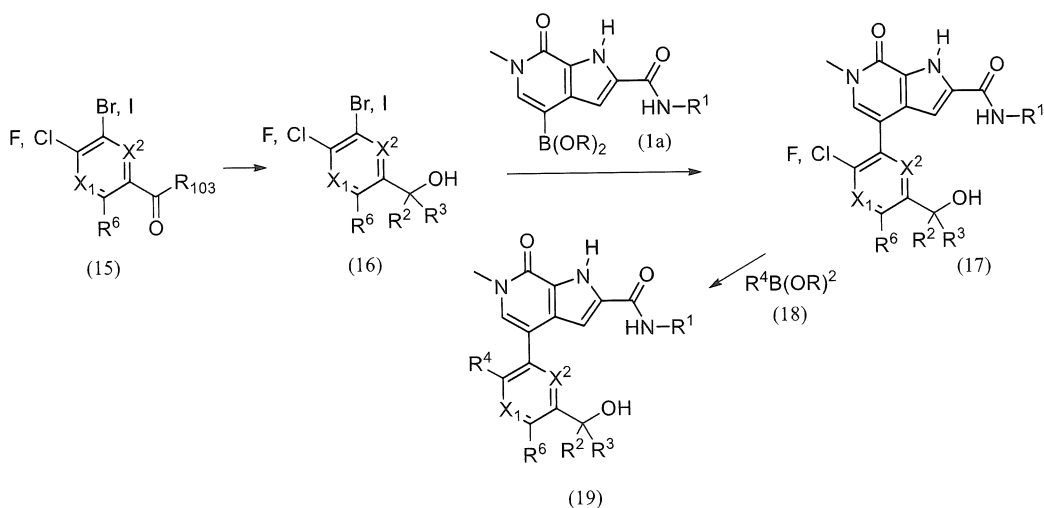
Sơ đồ 3



Hợp chất có công thức chung (I) trong đó R^4 có công thức (a) cũng có thể được điều chế bằng con đường thể hiện trong Sơ đồ 3. Phản ứng có công thức (1) trong đó R_{101} là axit boronic hoặc dẫn xuất của chúng (ví dụ, pinacol este) với hợp chất có công thức (11), trong đó R_{104} là halo (Cl, Br, hoặc I) hoặc triflat, trong điều kiện ghép nối Suzuki (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), như được mô tả ở trên, để tạo ra hợp chất có công thức (12). Hợp chất có công thức (13) có thể được điều chế bằng cách thay thế nguyên tử flo của các hợp chất

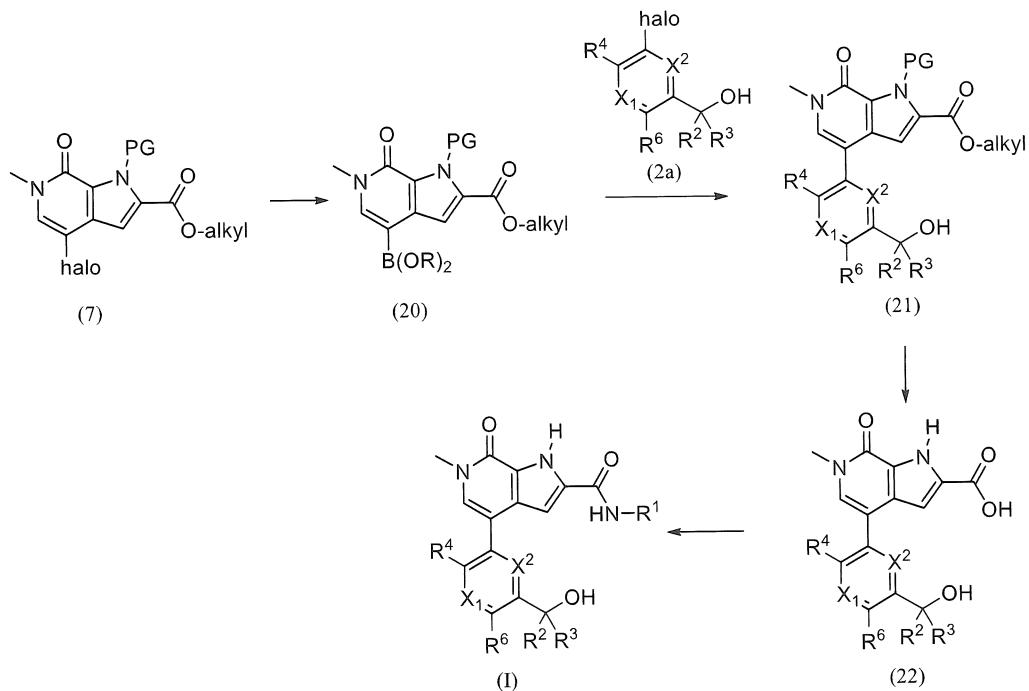
trung gian (12) bằng rượu thích hợp (12a). Sự thay thế của nguyên tử flo có thể được thực hiện trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit, dimetylformamit, dioxan, hoặc tetrahydrofuran và trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, cacbonat của xesi, kali, hoặc natri, hoặc natri hydrua, và ở nhiệt độ từ khoảng 40 °C đến khoảng 120 °C. Hợp chất có công thức (14) trong đó R^2 và R^3 khác nhau có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức (13) trong đó $R_{103} = R^3$ với chất phản ứng Grignard có công thức R^2MgX trong dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran, diete ete, hoặc dioxan ở khoảng nhiệt độ môi trường. Hợp chất có công thức (14) trong đó R^2 và R^3 giống nhau có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức (13) trong đó $R_{103} = \text{Oalkyl}$ với hơn hai đương lượng của chất phản ứng Grignard có công thức R^2MgX trong dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran, diete ete, hoặc dioxan ở khoảng nhiệt độ môi trường.

Sơ đồ 4



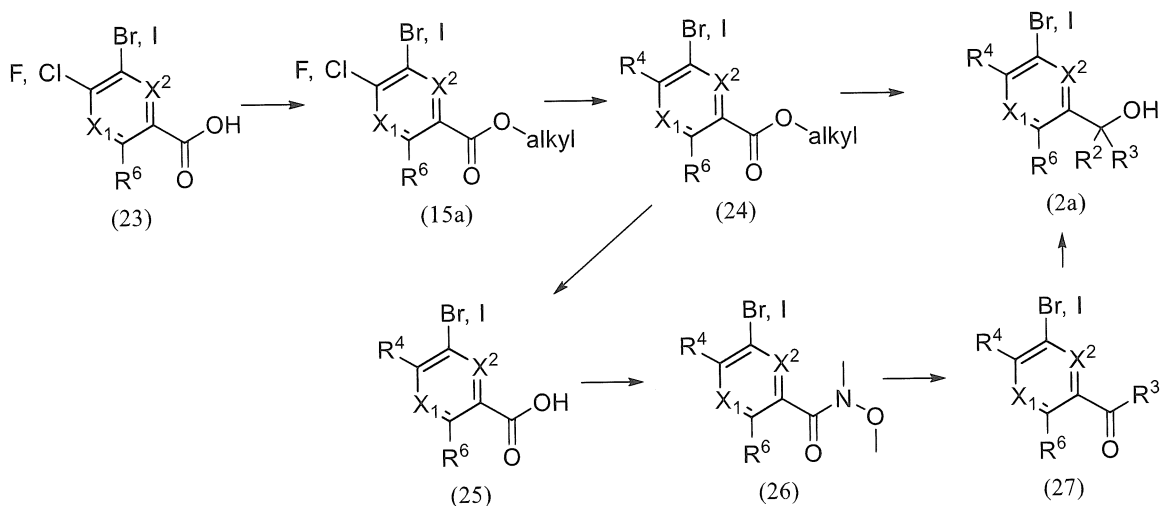
Hợp chất có công thức chung (I) trong đó R^4 là phenyl được thế tùy ý, pyridinyl được thế tùy ý, hoặc C₃-C₆ xycloalkyl đơn vòng được thế tùy ý, có thể được điều chế theo Sơ đồ 4. Bằng cách sử dụng phản ứng điều kiện nêu trong Sơ đồ 3, rượu (16) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (15). Phản ứng của hợp chất có công thức (16) với hợp chất có công thức (1a) trong điều kiện ghép nối Suzuki (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), như mô tả trong Sơ đồ 1, tạo ra hợp chất có công thức (17). Sau đó hợp chất có công thức (19) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (17) bằng phản ứng ghép nối Suzuki tiếp theo với hợp chất có công thức (18).

Sơ đồ 5



Hợp chất có công thức chung (I) cũng có thể được điều chế theo Sơ đồ 5. Việc xử lý hợp chất có công thức (7) bằng 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) trong điều kiện ghép nối chéo như mô tả trong Sơ đồ 2 thường tạo ra hợp chất có công thức (20). Phản ứng của hợp chất có công thức (20) với hợp chất có công thức (2a) trong điều kiện ghép nối Suzuki (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), như mô tả trong Sơ đồ 1, tạo ra hợp chất có công thức (21). Sự thủy phân của este của hợp chất có công thức (21), cùng với sự loại bỏ đi kèm của nhóm bảo vệ (PG) tạo ra hợp chất có công thức (22). Sự biến đổi của axit (22) thành amit tương ứng có công thức (I) có thể đạt được với phản ứng điều kiện như nêu trong Sơ đồ 2.

Sơ đồ 6

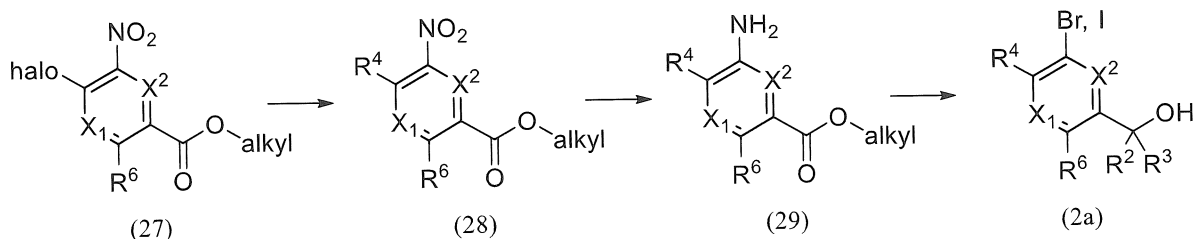


Hợp chất có công thức chung (2a) có thể được điều chế như mô tả trong Sơ đồ 7. Hợp chất có công thức (23) có thể được este hóa trong điều kiện chung đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để tạo ra hợp chất có công thức (15a). Hợp chất có công thức (24) trong đó R⁴ có công thức (a) có thể được điều chế bằng cách thay thế nguyên tử Cl hoặc F của các hợp chất trung gian (15a) bằng rượu như mô tả trong Sơ đồ 3. Sự ghép nối Suzuki của (15a) với axit boronic hoặc este thích hợp (hoặc dẫn xuất của chúng) như mô tả trong Sơ đồ 1. Phản ứng của (24) với khoảng hai đương lượng của chất phản ứng Grignard có công thức R³MgX tạo ra hợp chất có công thức (2a) trong đó R² và R³ giống nhau.

Sự thủy phân este (24) tạo ra axit có công thức (25), mà có thể được xử lý bằng N,O-dimethylhydroxylamin trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran hoặc N,N-dimethylformamid trong sự có mặt của chất phản ứng nối chẳng hạn như 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua (BOPCl), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide đã biến đổi bằng polyme (PS-DCC), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat (HATU), hoặc O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat (TBTU), trong sự có mặt hoặc không có mặt của chất phụ trợ ghép nối chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT) hoặc 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBT), để tạo ra hợp chất có công thức (26). Phản ứng của hợp chất có công thức (26) với chất phản ứng Grignard có công thức R³MgX trong dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran, diete ete, hoặc dioxan ở khoảng nhiệt độ môi trường

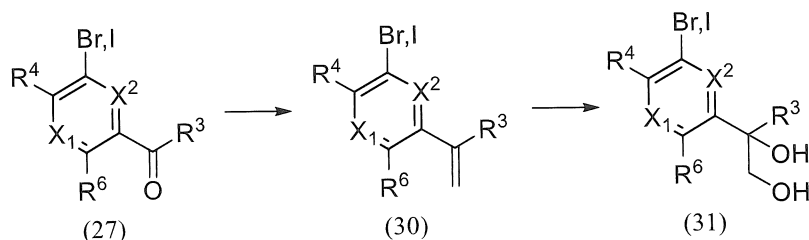
tạo ra hợp chất có công thức (27). Phản ứng của hợp chất có công thức (27) với chất phản ứng Grignard có công thức R^2MgX trong dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran, diete ete, hoặc dioxan ở khoảng nhiệt độ môi trường tạo ra hợp chất có công thức chung (2a).

Sơ đồ 7



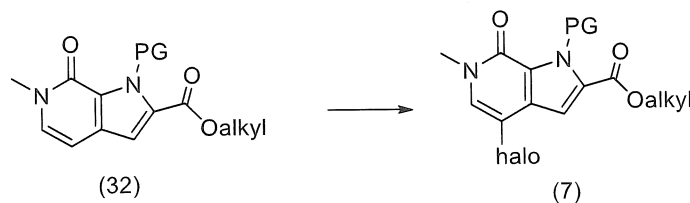
Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (2a) có thể được điều chế như mô tả trong Sơ đồ 7. Sự biến đổi của (27) thành hợp chất (28) có thể đạt được bằng cách sử dụng phản ứng điều kiện như mô tả trong Sơ đồ 4. Sự khử của nhóm nitro của hợp chất có công thức (28) tạo ra amin có công thức (29). Hợp chất có công thức chung (2a) có thể được điều chế từ hợp chất (29) trong điều kiện Sandmeyer.

Sơ đồ 8



Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (2a) trong đó R^2 là $-CH_2OH$ có thể được điều chế như mô tả trong Sơ đồ 8. Phản ứng của hợp chất có công thức (27) với chất phản ứng Wittig chẳng hạn như metyltriphenylphosphoni bromua trong dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran hoặc dioxan trong sự có mặt của bazơ, chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn ở n-butyllithi hoặc natri hydrua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng $-20^\circ C$ đến nhiệt độ môi trường, tạo ra hợp chất có công thức (30). Sự oxy hóa của hợp chất có công thức (30) bằng các chất phản ứng chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn ở kali hexaxyanoferrat (III) và kali osmat hydrat trong tổ hợp dung môi chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn ở nước và tert-butanol trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn ở kali cacbonat hoặc natri cacbonat, tạo ra hợp chất có công thức (31).

Sơ đồ 9



Hợp chất trung gian (7) cũng có thể được điều chế như mô tả trong Sơ đồ 9 bằng cách halogen hóa hợp chất (32). Phản ứng có thể được thực hiện trong sự có mặt của tác nhân halogen hóa chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N-bromosuccinimide, N-iodosuccinimide, hoặc N-closuccinimide, axit chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit p-toluensulfonic, và dung môi chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran và axetonitril.

Có thể hiểu rõ rằng các sơ đồ tổng hợp và các ví dụ cụ thể như được minh họa trong phần ví dụ tổng hợp là để minh họa và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Tất cả các sự thay thế, sự cải biến, và dạng tương đương của các phương pháp tổng hợp và các ví dụ cụ thể được bao gồm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ.

Các điều kiện phản ứng tối ưu và thời gian phản ứng đối với mỗi bước riêng rẽ có thể thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng và phần tử thế có mặt trong các chất phản ứng được sử dụng. Trừ khi có chỉ dẫn khác, dung môi, nhiệt độ và các điều kiện phản ứng khác có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các quy trình cụ thể được nêu trong phần Ví dụ tổng hợp. Các phản ứng có thể được tác động theo phương thức thông thường, ví dụ bằng cách loại bỏ dung môi từ phần cặn và được tinh chế thêm theo phương pháp nhìn chung là đã biết trong lĩnh vực chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh thể hóa, chưng cất, chiết, tán nhỏ và sắc ký. Trừ khi được mô tả theo cách khác, nguyên liệu bắt đầu và các chất phản ứng có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ nguyên liệu có sẵn trên thị trường bằng cách sử dụng các phương pháp đã được mô tả trong tài liệu hóa học.

Các thí nghiệm thông thường, bao gồm sự vận dụng thích hợp của các điều kiện phản ứng, các chất phản ứng và trình tự của con đường tổng hợp, sự bảo vệ của chức hóa học bất kỳ mà có thể không tương thích với các điều kiện phản ứng, và sự khử bảo vệ ở

điểm thích hợp trong trình tự phản ứng này của phương pháp được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Nhóm bảo vệ thích hợp và các phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ các phân tử thể khác nhau bằng cách sử dụng nhóm bảo vệ thích hợp này là đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực; ví dụ về chúng có thể tìm thấy trong tài liệu T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), mà được kết hợp ở đây để tham khảo. Sự tổng hợp của hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp đã được mô tả trong các sơ đồ tổng hợp đã được mô tả ở trên và trong các ví dụ cụ thể.

Nguyên liệu bắt đầu, nếu không có trên thị trường, có thể được điều chế bằng các quy trình được chọn từ các kỹ thuật hóa học hữu cơ tiêu chuẩn, các kỹ thuật tương tự với sự tổng hợp của các hợp chất tương tự về mặt cấu trúc, đã biết, hoặc các kỹ thuật tương tự với các sơ đồ đã được mô tả ở trên hoặc các quy trình đã được mô tả trong phần ví dụ tổng hợp.

Khi dạng có hoạt tính quang học của hợp chất là cần thiết, có thể thu được bằng cách thực hiện một trong các quy trình đã được mô tả ở đây bằng cách sử dụng nguyên liệu bắt đầu có hoạt tính quang học (được điều chế, ví dụ, bằng cách cảm ứng bất đối xứng của bước phản ứng thích hợp), hoặc bằng cách phân giải hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của hợp chất hoặc các hợp chất trung gian bằng cách sử dụng quy trình tiêu chuẩn (chẳng hạn như tách sắc ký, tái kết tinh hoặc phân giải bằng enzym).

Tương tự, khi chất đồng phân hình học tinh khiết của hợp chất là cần thiết, nó có thể được điều chế bằng cách thực hiện một trong các quy trình nêu trên bằng cách sử dụng chất đồng phân hình học tinh khiết làm nguyên liệu bắt đầu, hoặc bằng cách phân giải hỗn hợp của các chất đồng phân hình học của hợp chất hoặc các hợp chất trung gian bằng cách sử dụng quy trình tiêu chuẩn chẳng hạn như tách sắc ký.

d. Dược phẩm

Khi được dùng làm dược liệu, hợp chất theo sáng chế thường được dùng ở dạng dược phẩm. Dược phẩm này có thể được điều chế theo phương thức đã biết rõ trong lĩnh vực dược và chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, một mình hoặc hoặc kết hợp với ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ

sung, cùng với chất mang dược dụng. Cụm từ "dược phẩm" dùng để chỉ hợp phần thích hợp để dùng trong y tế hoặc thú y.

Dược phẩm mà chứa hợp chất có công thức (I), một mình hoặc kết hợp với ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung, có thể được dùng cho đối tượng qua đường miệng, qua trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, trong bể, trong âm đạo, trong màng bụng, tại chỗ (như bằng bột, thuốc mỡ hoặc nhỏ giọt), qua má hoặc dưới dạng dịch phun miệng hoặc mũi. Thuật ngữ "dùng ngoài đường tiêu hóa," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ phương thức sử dụng mà bao gồm trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, trong xương ức, dưới da, và tiêm và truyền trong khớp.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" dùng trong bản mô tả này có nghĩa là chất độn, chất pha loãng, nguyên liệu bao nang hoặc chất phụ trợ chế phẩm lỏng, bán rắn hoặc rắn tro, không độc thuộc loại bất kỳ. Một số ví dụ về nguyên liệu mà có thể đáp ứng làm chất mang dược dụng là đường chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và dẫn xuất của nó chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; đá talc; tá dược chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ ca cao và sáp đàn; dầu chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu rum, dầu vừng, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu tương; glycol; chẳng hạn như propylen glycol; este chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl oleat và etyl laurat; aga; chất đệm chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etyl, và dung dịch đệm phosphat, cũng như là các chất làm trơn tương thích không độc khác chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như là chất tạo màu, chất giải phóng, chất phủ, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị và chất thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm, theo đánh giá của người bào chế.

Dược phẩm để tiêm ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch, dịch phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương trong nước hoặc không trong nước tiệt trùng dược dụng cũng như là bột tiệt trùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc dịch phân tán có thể tiêm được tiệt trùng ngay trước khi sử dụng. Ví dụ về chất mang, chất pha loãng, dung môi hoặc tá dược

lông trong nước và không trong nước thích hợp bao gồm nước, etanol, rượu đa chức (chẳng hạn như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol và chất tương tự), dầu thực vật (chẳng hạn như dầu ô liu), este hữu cơ có thể tiêm được (chẳng hạn như etyl oleat) và hỗn hợp thích hợp của chúng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu phủ chẳng hạn như lexithin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp dịch phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Các hợp phần này cũng có thể chứa chất phụ trợ chẳng hạn như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ tương hóa và chất phân tán. Việc ngăn ngừa tác động của vi sinh vật có thể đảm bảo bằng cách bao gồm các chất kháng khuẩn và chất kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clorobutanol, axit phenol sorbic và chất tương tự. Cũng có thể mong muốn là bao gồm chất đặng tương chẳng hạn như đường, natri clorua và chất tương tự. Sự hấp thụ kéo dài của dạng dược chất có thể tiêm được có thể được tạo ra bằng cách bao gồm các chất, mà làm trì hoãn sự hấp thụ chẳng hạn như nhôm monostearat và gelatin.

Trong một số trường hợp, để kéo dài hiệu quả của thuốc, có thể mong muốn làm chậm sự hấp thụ của thuốc từ sự tiêm dưới da hoặc trong cơ. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của nguyên liệu kết tinh hoặc vô định hình có độ hòa tan trong nước kém. Sau đó tốc độ hấp thụ của thuốc phụ thuộc vào tốc độ phân ly của nó mà, đến lượt nó, có thể phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng kết tinh. Theo cách khác, sự hấp thụ chậm của dạng thuốc dùng ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thuốc trong tá dược lỏng trong dầu.

Các dạng vật chứa có thể tiêm được được tạo ra bằng cách tạo thành chất nền vi bao nang của thuốc trong polyme có thể thoái hóa sinh học chẳng hạn như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của thuốc với polyme và bản chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng thuốc có thể được kiểm soát. Ví dụ về các polyme có thể thoái hóa sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrua). Chế phẩm tiêm trong vật chứa cũng được điều chế bằng cách giam giữ thuốc trong liposom hoặc vi nhũ tương mà tương thích với mô cơ thể.

Chế phẩm tiêm có thể được tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn hoặc bằng cách kết hợp các chất tiệt trùng ở dạng hợp phần rắn tiệt trùng mà có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong nước tiệt trùng hoặc môi trường có thể tiêm được tiệt trùng khác ngay trước khi sử dụng.

Dạng liều lượng rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột và hạt. Theo các phương án nhất định, dạng liều lượng rắn có thể chứa từ 1% đến 95% (khối lượng/khối lượng) của hợp chất có công thức I. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I có thể có mặt ở dạng liều lượng rắn trong khoảng từ 5% đến 70% (khối lượng/khối lượng). Ở dạng liều lượng rắn này, hoạt chất có thể được trộn với ít nhất là một tá dược hoặc chất mang dược dụng, trợ, chẳng hạn như natri xitrat hoặc đicanxi phosphat và/hoặc a) chất nhồi hoặc chất độn chẳng hạn như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol và axit silixic; b) chất gắn chẳng hạn như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza và keo; c) chất giữ ẩm chẳng hạn như glyxerol; d) chất làm phân hủy chẳng hạn như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, các silicat nhất định và natri cacbonat; e) chất làm hòa tan chậm chẳng hạn như parafin; f) chất tăng tốc hấp thụ chẳng hạn như hợp chất amoni bậc bốn; g) chất làm ẩm chẳng hạn như rượu xetyl và glyxerol monostearat; h) chất hấp thụ chẳng hạn như cao lanh và sét bentonit và i) chất làm trơn chẳng hạn như đá talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat và hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều lượng cũng có thể chứa chất đệm.

Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị. Ở dạng này chế phẩm được chia nhỏ thành các liều đơn vị chứa lượng thích hợp của thành phần hoạt tính. Dạng liều đơn vị có thể là chế phẩm đã đóng gói, gói này chứa các lượng rời rạc của chế phẩm, chẳng hạn như viên nén, viên nang, và bột được đóng gói trong lọ nhỏ hoặc ampun. Ngoài ra, bản thân dạng liều đơn vị có thể là viên nang, viên nén, viên nhện, hoặc viên thuốc hình thoi, hoặc nó có thể là số lượng thích hợp của dạng đóng gói bất kỳ trong các dạng đóng gói này. Lượng của thành phần hoạt tính trong chế phẩm liều đơn vị có thể được thay đổi hoặc điều chỉnh từ 0,1 mg đến 1000 mg, từ 1 mg đến 100 mg, hoặc từ 1% đến 95% (khối lượng/khối lượng) của liều đơn vị, theo ứng dụng cụ thể và hiệu lực của thành phần hoạt tính. Dược phẩm, nếu muốn, có thể còn chứa các tác nhân trị liệu tương thích khác.

Liều lượng để dùng cho đối tượng có thể được xác định bởi hiệu quả của hợp chất cụ thể được sử dụng và tình trạng bệnh của đối tượng, cũng như là khối lượng cơ thể hoặc diện tích bề mặt cơ thể của đối tượng cần điều trị. Kích thước của liều lượng cũng sẽ được xác định bởi sự tồn tại, bản chất, và mức độ của tác dụng phụ có hại bất kỳ mà

kèm theo việc sử dụng hợp chất cụ thể ở đối tượng cụ thể. Trong việc xác định lượng hữu hiệu của hợp chất để dùng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa của rối loạn cần điều trị, bác sĩ có thể đánh giá các yếu tố chẳng hạn như hàm lượng trong huyết tương tuần hoàn của hợp chất, độ độc của hợp chất, và/hoặc sự tiến triển của bệnh, v.v. Nhìn chung, dạng tương đương liều lượng của hợp chất là nằm trong khoảng từ khoảng 1 $\mu\text{g/kg}$ đến 100 mg/kg đối với đối tượng điển hình.

Để sử dụng, hợp chất có công thức (I) có thể được dùng ở tốc độ được xác định bởi các yếu tố mà có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, LD_{50} của hợp chất, biên dạng dược động học của hợp chất, thuốc bị cấm dùng, và tác dụng phụ của hợp chất ở các nồng độ khác nhau, như được áp dụng cho khối lượng và sức khỏe chung của đối tượng. Việc dùng có thể được thực hiện thông qua liều dùng đơn lẻ hoặc liều dùng chia nhỏ.

Hợp chất được dùng trong phương pháp được theo sáng chế có thể được dùng ở liều lượng ban đầu nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg hàng ngày. Theo các phương án nhất định, khoảng giá trị liều lượng hàng ngày là từ khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg . Tuy nhiên, liều lượng có thể được thay đổi tùy thuộc vào nhu cầu của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị, và hợp chất được sử dụng. Việc xác định liều lượng phù hợp đối với tình huống cụ thể thuộc vào kỹ năng của người thực hành. Việc điều trị có thể được bắt đầu bằng các liều lượng nhỏ hơn, mà nhỏ hơn liều lượng tối ưu của hợp chất. Sau đó, liều lượng được tăng lên theo các gia lượng nhỏ đến khi đạt được hiệu quả tối ưu trong trường hợp đó. Để cho thuận tiện, tổng liều lượng hàng ngày có thể được chia nhỏ và được dùng trong từng phần trong cả ngày, nếu muốn.

Hợp phần rắn thuộc loại tương tự cũng có thể được dùng làm chất nhồi trong viên nang gelatin được nhồi cứng và mềm bằng cách sử dụng chất mang này dưới dạng lactoza hoặc đường sữa cũng như là polyetylen glycol có khối lượng phân tử cao và chất tương tự.

Dạng liều lượng rắn của viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn và hạt có thể được điều chế có lớp phủ và vỏ chẳng hạn như lớp phủ trong ruột và lớp phủ khác đã biết trong lĩnh vực điều chế dược phẩm. Chúng có thể tùy ý chứa chất cản quang và cũng có thể là hợp phần sao cho chúng chỉ giải phóng (các) thành phần hoạt tính, hoặc tốt hơn

là, trong phần nhất định của đường ruột, tùy ý, theo phương thức tri hoãn. Ví dụ về hợp phần nhúng mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp.

Hoạt chất cũng có thể ở dạng vi bao nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều chất mang nêu trên.

Dạng liều lượng lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, sirô và cồn ngọt được dùng. Ngoài các hoạt chất, dạng liều lượng lỏng có thể chứa chất pha loãng trợ thường là được sử dụng trong lĩnh vực chẳng hạn như, ví dụ, nước hoặc dung môi khác, chất làm hòa tan và chất nhũ tương hóa chẳng hạn như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetyl formamit, các dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, dầu cây thân củ, dầu ngô, dầu mầm, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan và hỗn hợp của chúng.

Bên cạnh chất pha loãng trợ, hợp phần dùng qua đường miệng cũng có thể bao gồm chất phụ trợ chẳng hạn như chất làm ẩm, chất tạo nhũ tương và chất tạo huyền phù, chất tạo ngọt, chất tạo vị và chất thơm.

Huyền phù, ngoài hoạt chất, có thể chứa chất tạo huyền phù như, ví dụ, rượu isostearyl được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và este của sorbitan, xenluloza vi kết tinh, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga, tragacan và hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm để dùng qua trực tràng hoặc âm đạo tốt hơn là thuốc đạn mà có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với chất mang không kích thích thích hợp hoặc chất mang chẳng hạn như bơ ca cao, polyetylen glycol hoặc sáp đạn mà ở thể rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng ở thể lỏng ở nhiệt độ cơ thể và do đó tan chảy trong khoang trực tràng hoặc âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được dùng ở dạng liposom. Liposom thường có thể có nguồn gốc từ phospholipit hoặc chất lipit khác. Liposom được tạo thành bằng tinh thể lỏng hydrat hóa đơn lớp hoặc nhiều lớp mà được phân tán trong môi trường nước. Lipit có thể chuyển hóa được và được chấp nhận về mặt sinh lý, không độc có khả năng tạo thành liposom có thể được sử dụng. Dược phẩm ở dạng liposom này có thể chứa, ngoài hợp chất có công thức (I), chất làm ổn định, chất bảo quản, tá dược, và chất tương tự. Ví dụ về lipit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phospholipit tự nhiên và tổng hợp và phosphatidyl cholin (lexitin), được dùng riêng rẽ hoặc cùng nhau.

Phương pháp tạo thành liposom đã được mô tả, ví dụ xem trong, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

Dạng liều lượng để dùng tại chỗ của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm bột, thuốc xịt, thuốc mỡ và thuốc xông. Hoạt chất có thể được trộn trong điều kiện tiệt trùng với chất mang được dụng và chất bảo quản, chất đệm hoặc chất đẩy cần thiết bất kỳ mà có thể được yêu cầu. Chế phẩm dùng cho mắt, thuốc mỡ tra mắt, bột và dung dịch cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

e. Phương pháp sử dụng

Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, và dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, có thể được dùng cho đối tượng mắc rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều biến bằng bromodomain. Thuật ngữ "dùng" dùng để chỉ phương pháp cho hợp chất tiếp xúc với đối tượng. Do đó, hợp chất có công thức (I) có thể được dùng bằng cách tiêm, tức là, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong da, dưới da, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa, hoặc trong màng bụng. Ngoài ra, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng bằng cách xông, ví dụ như, trong mũi. Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được dùng qua da, tại chỗ, qua cấy ghép, và qua da. Theo các phương án nhất định, hợp chất của công thức (I) có thể được phân phối qua đường miệng. Hợp chất cũng có thể được phân phối qua trực tràng, qua má, trong âm đạo, qua mắt, qua andial hoặc bằng cách bơm khí. Rối loạn và tình trạng bệnh được điều biến bằng bromodomain có thể được điều trị theo cách dự phòng, cấp tính, và mãn tính bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I), tùy theo bản chất của rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Thông thường, vật chủ hoặc đối tượng trong mỗi phương pháp là người, mặc dù động vật có vú khác cũng có thể có lợi từ việc dùng hợp chất có công thức (I).

"Rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều biến bằng bromodomain" đặc trưng bởi sự tham gia của một hoặc nhiều bromodomain (ví dụ, BRD4) trong sự khởi đầu, sự biểu lộ của một hoặc nhiều triệu chứng hoặc dấu hiệu bệnh, độ nghiêm trọng, hoặc sự tiến triển của rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Theo đó, phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u dây thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính

(bạch cầu đơn nhân, nguyên tủy bào, ung thư tuyến, sarcôm mạch máu, u tế bào hình sao, dòng tủy-mono và tiền tủy bào), bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô ống mật, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư biểu mô phế quản, ung thư cổ, sarcôm sụn, u nguyên sống, ung thư biểu mô rau, bệnh bạch cầu mãn tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, bệnh bạch cầu tủy bào (bạch cầu hạt) mãn tính, bệnh bạch cầu tủy xương mãn tính, ung thư ruột kết, ung thư kết trực tràng, u sọ hầu, ung thư biểu mô nang tuyến, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, các thay đổi loạn tăng sinh (loạn sản và dị sản), ung thư biểu mô phổi, ung thư nội mạc tử cung, sarcôm nội mô, u màng não thất, carcinom biểu mô, chứng tăng hồng-bạch cầu, ung thư thực quản, ung thư vú dương tính thụ thể estrogen, bệnh tăng tiểu cầu vô căn, u Ewing, sarcôm xơ, u lympho thể nang, ung thư tinh hoàn tế bào mầm, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm, sarcôm thần kinh đệm, bệnh chuỗi nặng, u nguyên bào mạch máu, ung thư gan, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến tiền liệt không nhạy hormon, sarcôm cơ trơn, bệnh bạch cầu, sarcôm mỡ, ung thư phổi, sarcôm nội mô mạch bạch huyết, sarcôm mạch bạch huyết, bệnh bạch cầu dòng lympho, u lympho (Hodgkin và không Hodgkin), u ác tính và rối loạn tăng sinh của bàng quang, vú, ruột kết, phổi, buồng trứng, tuyến tụy, tuyến tiền liệt, da và tử cung, u ác tính dạng lympho có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, u lympho, ung thư biểu mô thể tủy, u nguyên bào tủy, u melanin, u màng não tủy, u trung biểu mô, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tủy, u tủy, sarcôm niêm, u nguyên bào thần kinh, ung thư biểu mô đường giữa NUT (NMC), ung thư phổi tế bào không nhỏ, u thần kinh đệm ít nhánh, ung thư miệng, sarcôm mô tạo xương, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến hình nhú, ung thư biểu mô hình nhú, u tuyến tủy, bệnh đa hồng cầu, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư biểu mô tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, sarcôm cơ vân, sarcôm, ung thư biểu mô tuyến bã nhờn, u tuyến tinh, ung thư da, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, khối u rắn (ung thư biểu mô và sarcôm), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư biểu mô tế bào vảy, u màng hoạt dịch, ung thư biểu mô tuyến mồ hôi, ung thư tuyến giáp, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, u tinh hoàn, ung thư tử cung và u Wilms. Phương pháp này chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc phương án được ưu tiên của chúng, với hoặc không với chất mang được dùng.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh viêm, tình trạng viêm, và các bệnh tự miễn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh Addison, bệnh gút cấp tính, viêm cột sống dính khớp, bệnh hen, chứng vữa xơ động mạch, bệnh Behcet, bệnh da bọng nước, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh Crohn, viêm da, eczema, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm cuộn tiểu cầu thận, viêm gan, viêm tuyến yên, bệnh viêm ruột, bệnh Kawasaki, viêm thận luput, đa xơ cứng, viêm cơ tim, viêm cơ, viêm thận, chứng thái bạch mảnh ghép cơ quan, viêm xương khớp, viêm tụy, viêm màng ngoài tim, viêm đa động mạch nút, viêm phổi, xơ gan mật nguyên phát, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, viêm khớp dạng thấp, viêm màng cứng mắt, viêm xơ chai đường mật, nhiễm trùng huyết, luput ban đỏ hệ thống, viêm động mạch Takayasu, sốc độc tố, viêm tuyến giáp, bệnh tiểu đường typ I, viêm loét đại tràng, viêm màng bồ đào, bạch biến, viêm mạch, và bệnh u hạt Wegener. Phương pháp này chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc phương án được ưu tiên của chúng, với hoặc không với chất mang được dụng.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh thận tiểu đường, bệnh thận tăng huyết áp, bệnh thận đi kèm HIV, viêm cuộn tiểu cầu thận, viêm thận luput, bệnh thận IgA, xơ chai cầu thận khu trú từng vùng, viêm cuộn tiểu cầu thận màng, bệnh thay đổi tối thiểu, bệnh thận đa nang, hoặc viêm kẽ ống thận. Phương pháp này chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc phương án được ưu tiên của chúng, với hoặc không với chất mang được dụng.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị tổn thương hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh thận cấp tính, trong đó tổn thương hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh thận cấp tính này được chọn từ nhóm gồm có: bệnh thận do tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ gây ra, bệnh thận do phẫu thuật tim và phẫu thuật lớn gây ra, bệnh thận do can thiệp động mạch vành qua da gây ra, bệnh thận do chất phóng xạ cản quang gây ra, bệnh thận do nhiễm trùng huyết gây ra, bệnh thận do viêm phổi gây ra, và bệnh thận do ngộ độc thuốc gây ra. Phương pháp này chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc phương án được ưu tiên của chúng, với hoặc không với chất mang được dụng.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh thận mãn tính, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh này được chọn từ nhóm gồm có: bệnh thận tiểu

đường, bệnh thận tăng huyết áp, bệnh thận đi kèm HIV, viêm cuộn tiểu cầu thận, viêm thận luput, bệnh thận IgA, xơ chai cầu thận khu trú từng vùng, viêm cuộn tiểu cầu thận màng, bệnh thay đổi tối thiểu, bệnh thận đa nang, và viêm kẽ ống thận. Phương pháp này chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc phương án được ưu tiên của chúng, với hoặc không với chất mang được dùng.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị AIDS. Phương pháp này chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc phương án được ưu tiên của chúng, với hoặc không với chất mang được dùng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, để sử dụng trong y học. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn như được mô tả ở trên.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng để điều chế thuốc. Thuốc tùy ý có thể chứa ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một số phương án thuốc là để sử dụng trong việc điều trị bệnh và rối loạn như được mô tả ở trên.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng để sản xuất thuốc để điều trị bệnh và rối loạn như được mô tả ở trên. Thuốc tùy ý có thể chứa ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung.

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng dưới dạng hoạt chất duy nhất hoặc nó có thể được dùng cùng với tác nhân trị liệu khác, bao gồm hợp chất khác mà chúng tỏ hoạt tính trị liệu giống hoặc tương tự và được xác định là an toàn và hữu hiệu đối với việc dùng kết hợp này. Thuật ngữ "được dùng cùng nhau" có nghĩa là việc dùng hai hoặc hơn hai tác nhân trị liệu khác nhau hoặc sự điều trị (ví dụ, xạ trị) mà được dùng cho đối tượng trong dược phẩm đơn lẻ hoặc trong các dược phẩm riêng rẽ. Do đó việc dùng cùng nhau bao gồm việc dùng cùng lúc của dược phẩm đơn lẻ chứa hai hoặc hơn hai tác nhân trị liệu khác nhau hoặc việc dùng hai hoặc hơn hai dược phẩm khác nhau cho cùng một đối tượng vào cùng thời điểm hoặc các thời điểm khác nhau.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cùng với lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung để điều trị bệnh ung thư, trong đó ví dụ về tác nhân

trị liệu bao gồm, chẳng hạn như phóng xạ, chất alkyl hóa, chất ức chế hình thành mạch, kháng thể, chất chống chuyển hóa, chất chống phân bào, chất chống tăng sinh, chất kháng virus, chất ức chế aurora kinaza, chất ức chế vùng khởi động chết theo chương trình (ví dụ như, Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1), chất hoạt hóa của con đường thụ thể gây chết, chất ức chế Bcr-Abl kinaza, kháng thể BiTE (Chất Ăn Khớp Tế Bào T Đặc Hiệu Kép - Bi-Specific T cell Engager), thể liên hợp thuốc kháng thể, chất cải biến đáp ứng sinh học, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất ức chế chu trình tế bào, chất ức chế cyclooxygenase-2, DVD (kháng thể miền biến đổi kép), chất ức chế thụ thể chất tương đồng gen gây ung thư virus gây bệnh bạch cầu (ErbB2), chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế protein sốc nhiệt (HSP)-90, chất ức chế histon deacetylase (HDAC), liệu pháp hormon, chất miễn dịch, chất ức chế của chất ức chế của protein gây chết tế bào theo chương trình (IAP), chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế kinaza, chất ức chế kinesin, chất ức chế Jak2, đích động vật có vú của chất ức chế rapamycin, microARN, chất ức chế kinaza được điều hòa bằng tín hiệu ngoại bào được hoạt hóa bởi chất gây nguyên phân, protein liên kết đa hóa trị, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-ribose polymerase (PARP), hóa trị liệu platin, chất ức chế kinaza giống polo (Plk), chất ức chế phosphoinositide-3 kinaza (bromodomain), chất ức chế proteasom, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin, chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, alkaloid thực vật etinoid/deltaoid, axit ribonucleic ức chế nhỏ (siARN), chất ức chế topoisomerase, chất ức chế ubiquitin ligase, và chất tương tự, và kết hợp với ít nhất là một trong các chất này.

Kháng thể BiTE là kháng thể đặc hiệu kép mà định hướng tế bào T tấn công tế bào ung thư bằng cách liên kết đồng thời hai tế bào này. Sau đó tế bào T tấn công tế bào ung thư đích. Ví dụ về kháng thể BiTE bao gồm adcatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) và chất tương tự. Không bị hạn chế bởi lý thuyết, một trong các cơ chế mà tế bào T gây ra sự chết theo chương trình của tế bào ung thư đích là bằng cách xuất bào các thành phần hạt gây phân giải tế bào, mà bao gồm perforin và granzyme B. Liên quan đến vấn đề này, Bcl-2 đã được chứng minh là làm suy yếu sự xảy ra của sự chết theo chương trình bởi cả perforin và granzyme B. Dữ liệu này gợi ý rằng sự ức chế của Bcl-2 có thể làm tăng cường tác dụng gây độc tế bào gây ra bởi tế bào T

khi nhắm đích vào tế bào ung thư (V.R. Sutton, D.L. Vaux and J.A. Trapani, *J. of Immunology* **1997**, 158 (12), 5783).

siRNA là phân tử có bazơ ARN nội sinh hoặc nucleotit được cải biến hóa học. Sự cải biến này không làm mất hoạt tính tế bào, mà hơn nữa mang lại sự ổn định tăng lên và/hoặc hiệu lực tế bào tăng lên. Ví dụ về sự cải biến hóa học bao gồm nhóm phosphorothioat, 2'-đeoxy nucleotit, ribonucleotit chứa 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleotit, 2'-metoxyethyl ribonucleotit, dạng kết hợp của chúng và dạng tương tự. siRNA có thể có chiều dài thay đổi (ví dụ, 10-200 bp) và cấu trúc thay đổi (ví dụ, dạng kẹp tóc, sợi đơn/sợi kép, chỗ phòng, chỗ nứt/chỗ cách quãng, chỗ bắt cặp nhầm) và được xử lý trong tế bào để tạo ra sự làm câm gen hoạt tính. siRNA sợi kép (dsRNA) có thể có cùng số lượng nucleotit trên mỗi sợi (đầu cụt) hoặc các đầu bất đối xứng (nhô ra). Sự nhô ra của 1-2 nucleotit có thể có mặt trên sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa, cũng như là có mặt trên đầu 5'- và/ hoặc đầu 3'- của sợi nhất định.

Protein liên kết đa hóa trị là protein liên kết chứa hai hoặc hơn hai vị trí liên kết kháng nguyên. Protein liên kết đa hóa trị được thiết kế để có ba hoặc hơn ba vị trí liên kết kháng nguyên và thường không phải là kháng thể có trong tự nhiên. Thuật ngữ "protein liên kết đa đặc hiệu" có nghĩa là protein liên kết có khả năng liên kết hai hoặc hơn hai đích có liên quan hoặc không liên quan. Protein liên kết miền biến đổi kép (DVD) là protein liên kết hóa trị bốn hoặc đa hóa trị protein liên kết chứa hai hoặc hơn hai vị trí liên kết kháng nguyên. DVD này có thể là đơn đặc hiệu (tức là, có khả năng liên kết một kháng nguyên) hoặc đa đặc hiệu (tức là, có khả năng liên kết hai hoặc hơn hai kháng nguyên). Các protein liên kết DVD chứa hai polypeptit DVD chuỗi nặng và hai polypeptit DVD chuỗi nhẹ được gọi là DVD Ig. Mỗi một nửa của DVD Ig gồm có polypeptit DVD chuỗi nặng, polypeptit DVD chuỗi nhẹ, và hai vị trí liên kết kháng nguyên. Mỗi vị trí liên kết chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ với tổng cộng 6 CDR tham gia vào việc liên kết kháng nguyên trên mỗi vị trí liên kết kháng nguyên. DVD đa đặc hiệu bao gồm protein liên kết DVD mà liên kết DLL4 và VEGF, hoặc C-met và EGFR hoặc ErbB3 và EGFR.

Tác nhân alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostallicin, busulfan, carboquon, carmustin (BCNU), chlorambucil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamit, decarbazin,

estramustin, fotemustin, glufosfamid, ifosfamid, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamid, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, mù tạc nitơ N-oxit, ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamid và dạng tương tự.

Chất ức chế hình thành mạch bao gồm chất ức chế tyrosin kinaza (Tie-2) thụ thể đặc hiệu màng trong, chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng insulin-2 (IGFR-2), chất ức chế chất nền kim loại proteinaza-2 (MMP-2), chất ức chế chất nền kim loại proteinaza-9 (MMP-9), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR), chất tương tự thrombospondin, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch (VEGFR) và chất tương tự.

Chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azaxitidin, XELODA® (capecitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, xytosin arabinosit, decitabin, deferoxamin, đoxifluridin, eflornithin, EICAR (5-ethynyl-1-β -D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamid), enocitabin, ethnylxytidin, fludarabin, 5-flouraxin một mình hoặc kết hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemcitabin), hydroxyure, ALKERAN®(melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, methotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabin, UFT và dạng tương tự.

Chất chống virus bao gồm ritonavir, hydroxycloquin và dạng tương tự.

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

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

Chất ức chế Bcr-Abl kinaza bao gồm DASATINIB[®] (BMS-354825), GLEEVEC[®] (imatinib) và dạng tương tự.

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

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

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

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

Chất ức chế histon deacetylaza bao gồm depsipeptit, LAQ-824, MS-275, trapoxin, axit suberoylanilit hydroxamic (SAHA), TSA, axit valproic và dạng tương tự.

Chất ức chế HSP-90 bao gồm 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (kháng thể tái tổ hợp người đối với HSP-90), NCS-683664, PU24Fc1, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 và dạng tương tự.

Chất ức chế của chất ức chế của protein gây chết theo chương trình bao gồm HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 và dạng tương tự.

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

Chất hoạt hóa của con đường thụ thể gây chết bao gồm TRAIL, kháng thể hoặc tác nhân khác mà nhắm đích TRAIL hoặc thụ thể gây chết (ví dụ, DR4 và DR5) chẳng hạn như Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 và trastuzumab.

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

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

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

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

Thuốc kháng viêm không steroid bao gồm AMIGESIC[®] (salsalat), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofen), ORUDIS[®] (ketoprofen), RELAFEN[®] (nabumeton), FELDENE[®] (piroxicam), kem ibuprofen, ALEVE[®] (naproxen) và NAPROSYN[®] (naproxen), VOLTAREN[®] (diclofenac), INDOCIN[®] (indomethacin), CLINORIL[®] (sulindac), TOLECTIN[®] (tolmetin), LODINE[®] (etodolac), TORADOL[®] (ketorolac), DAYPRO[®] (oxaprozin) và dạng tương tự.

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

Chất hóa trị liệu platin bao gồm cisplatin, ELOXATIN[®] (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN[®] (carboplatin), satraplatin, picoplatin và dạng tương tự.

Chất ức chế kinaza giống polo bao gồm BI-2536 và dạng tương tự.

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

Chất tương tự thrombospondin bao gồm ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 và dạng tương tự.

Chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (ribozym mà ức chế sự hình thành mạch (Ribozyme Pharmaceuticals

(Boulder, CO.) và Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), kháng thể đặc hiệu ErbB3, kháng thể đặc hiệu BSG2, kháng thể đặc hiệu DLL4 và kháng thể đặc hiệu C-met, và dạng tương tự.

Chất kháng sinh bao gồm chất kháng sinh xen kẽ aclarubixin, actinomycin D, amrubixin, annamycin, adriamycin, BLENOXANE® (bleomycin), daunorubixin, CAELYX® hoặc MYOCET® (doxorubixin liposom), elsamitruxin, epirbuxin, glarbuixin, ZAVEDOS® (idarubixin), mitomycin C, nemorubixin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubixin, rebeccamycin, stimalamer, streptozoxin, VALSTAR® (valrubixin), zinostatin và dạng tương tự.

Chất ức chế topoisomeraza bao gồm aclarubixin, 9-aminocamptothecin, amonafit, amsacrin, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecan hydroclorua), camptothecin, CARDIOXANE® (dexrazoxin), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE® hoặc PHARMORUBICIN® (epirubixin), etoposid, exatecan, 10-hydroxycamptothecin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, orathecin, pirarbuxin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, tafluposit, topotecan và dạng tương tự.

Kháng thể bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), kháng thể đặc hiệu CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), kháng thể đặc hiệu IGF1R, lantuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, kháng thể CD20 typ I và II và dạng tương tự.

Trị liệu hormon bao gồm ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestan), arzoxifen, CASODEX® (bicalutamit), CETROTIDE® (xetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostan), dexamethason, DROGENIL® (flutamit), EVISTA® (raloxifen), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifen), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestan, glucocorticoid, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (sevelamer cacbonat), lasofoxifen, leuprolit axetat, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepriston), NILANDRON™ (nilutamit), NOLVADEX® (tamoxifen xitrat), PLENAXIS™ (abarelix), prednison, PROPECIA® (finasterit),

rilostan, SUPREFACT® (buserelin), TRELSTAR® (hormon gây giải phóng hormon tạo hoàng thể (LHRH)), VANTAS® (cây Histrelin), VETORYL® (trilostan hoặc modrasthan), ZOLADDEX® (fosrelin, goserelin) và dạng tương tự.

Đeltoit và retinoit bao gồm seocalxitol (EB1089, CB1093), lexacalxitrol (KH1060), fenretinit, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (tretinoin liposom), TARGRETIN® (bexaroten), LGD-1550 và dạng tương tự.

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

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

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

Ví dụ về chất miễn dịch bao gồm interferon và các chất tăng cường miễn dịch khác. Interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferon gamma-1b) hoặc interferon gamma-n1, dạng kết hợp của chúng và dạng tương tự. Tác nhân khác bao gồm ALFAFERONE®, (IFN- α), BAM-002 (glutathion oxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (kháng nguyên tế bào lympho gây độc tế bào 4), decarbazin, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferon tế bào bạch cầu alpha, imiquimod, MDX-010 (kháng-CTLA-4), vắc xin u melanin, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamixin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (trị liệu miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Chất Đặc Hiệu Của Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclodecaoxit (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và dạng tương tự.

Các chất cải biến đáp ứng sinh học là các tác nhân mà cải biến cơ chế bảo vệ của sinh vật sống hoặc đáp ứng sinh học, chẳng hạn như sự sống sót, sự sinh trưởng hoặc sự biệt hóa của tế bào mô để định hướng chúng để có hoạt tính kháng khối u và bao gồm

krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex và dạng tương tự.

Chất tương tự pyrimidin bao gồm xytarabin (ara C hoặc arabinosit C), xytosin arabinosit, đoxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-flouraxin), floxuridin, GEMZAR® (gemxitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluridin troxaxitabin) và dạng tương tự.

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

Chất chống phân bào bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxymethylsulfonamid, ixabepilone (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (doxetaxel), PNU100940 (109881), patupilone, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và dạng tương tự.

Chất ức chế ubiquitin ligaza bao gồm chất ức chế MDM2, chẳng hạn như nutlin, chất ức chế NEDD8 chẳng hạn như MLN4924 và dạng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng dưới dạng liệu pháp xạ trị bức xạ làm tăng cường hiệu quả của liệu pháp xạ trị. Ví dụ về liệu pháp xạ trị bao gồm liệu pháp xạ trị chùm bên ngoài, xạ trị chiếu ngoài, xạ trị áp sát và xạ trị nguồn kín, không kín và dạng tương tự.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với tác nhân hóa trị liệu khác chẳng hạn như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vắc xin Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, ARN tổng hợp), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (axit pamidronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-metyl-3,17-dionandrosta-1,4-dien), AVAGE® (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combrestatin) BEC2 (mitumomab), cachectin hoặc cachexin (yếu tố hoại tử khối u), canvaxin (vắc xin), CEAVAC® (vắc xin ung thư), CELEUK® (celmoleukin), CEPLENE® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (vắc xin virus papilloma ở người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamid); H: ADRIAMYCIN® (hydroxyđoxorubixin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (xyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (miền xúc tác và chuyển vị của độc tố bạch hầu dung hợp qua cầu nối His-Ala với yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người) hoặc TransMID-107R™ (độc tố bạch

hầu), đacarbazin, đactinomycin, axit 5,6-dimetyl-xanthenon-4-axetic (DMXAA), eniluraxin, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (lotion liposom T4N5), discodermolit, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (vắc xin tái tổ hợp virus papilloma ở người hóa trị bốn (Typ 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vắc xin liên hợp gangliosit), GVAX® (vắc xin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamid, axit ibandronat, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (xintredekin besudotox), ngoại độc tố IL-13-pseudomonas, interferon- α , interferon- γ , JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (điều trị vắc xin u melanin), ONCOVAX® (vắc xin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (thuốc tế bào dựa trên kháng thể), OVAREX® Mab (kháng thể đơn dòng ở chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglycon saponin từ nhân sâm chứa 20(S)protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vắc xin ung thư nghiên cứu), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (axitretin), staurosporin (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamid, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, thalidomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazolin dihydroclorua), TNFERADE™ (vật truyền adeno: Chất mang ADN chứa gen đối với yếu tố hoại tử khối u- α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrin, TRISENOX® (arsen trioxit), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của alkaloid từ cây hoàng liên lớn), vitaxin (kháng thể kháng- α phavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinium), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (axit zoledronic), zorubixin và dạng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng cùng với lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm, hoặc bệnh tự miễn, trong đó ví dụ về các tác nhân này bao gồm, chẳng hạn như

methotrexat, 6-mercaptopurin, azathioprin sulphasalazin, mesalazin, olsalazin cloquinin/hydroxycloquin, pencillamin, aurothiomalat (trong cơ và qua miệng), azathioprin, cochixin, corticosteroid (qua miệng, xông và tiêm cục bộ), chất chủ vận thụ thể hệ giao cảm beta-2 (salbutamol, terbutalin, salmeteral), xanthin (theophyllin, aminophyllin), cromoglycat, nedocromil, ketotifen, ipratropium và oxitropium, xyclosporin, FK506, rapamycin, mycophenolat mofetil, leflunomit, NSAID, ví dụ như, ibuprofen, corticosteroid 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 TNF α hoặc IL-1 (ví dụ, chất ức chế NIK, IKK, p38 hoặc MAP kinaza), chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1 β , chất ức chế 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 thụ thể p55 hoặc p75 TNF hòa tan và dẫn xuất p75TNFRIGG (etanercept) và p55TNFRIGG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), xytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 và TGF β), celecoxib, axit folic, hydroxycloquin sulfat, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxen, valdecoxib, sulfasalazin, metyprednisolon, meloxicam, metyprednisolon axetat, vàng natri thiomalat, aspirin, triamxinolon axetonit, propoxyphen napsylat/apap, folat, nabumeton, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac natri, oxaprozin, oxycodon HCl, hydrocodon bitartrate/apap, diclofenac natri/misoprostol, fentanyl, anakinra, tramadol HCl, salsalat, sulindac, xyanocobalamin/fa/pyridoxin, axetaminophen, alendronat natri, prednisolon, morphin sulfat, lidocain hydroclorua, indomethaxin, glucosamin sulf/chondroitin, amitriptylin HCl, sulfadiazin, oxycodon HCl/axetaminophen, olopatadin HCl misoprostol, naproxen natri, omeprazol, xyclophosphamit, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, kháng-IL-12, kháng-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, chất chủ vận S1P1 (chẳng hạn như FTY720), chất ức chế họ PKC (chẳng hạn như Ruboxistaurin hoặc AEB-071) và Mesopram. Theo các phương án nhất định, dạng kết hợp bao gồm methotrexat hoặc leflunomit và trong các trường hợp viêm khớp dạng thấp trung bình hoặc nghiêm trọng, xyclosporin và kháng thể kháng-TNF như nêu trên.

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tác nhân trị liệu đối với bệnh viêm ruột mà hợp chất có công thức (I) có thể được đồng sử dụng với nhóm bao gồm các tác nhân trị liệu sau đây: budenosit; yếu tố phát triển biểu bì; corticosteroid; cyclosporin, sulfasalazin; aminosalixylat; 6-mercaptopurin; azathioprin; metronidazol; chất ức chế lipoxigenaza; mesalamin; olsalazin; balsalazit; chất chống oxy hóa; chất ức chế thromboxan; chất đối kháng thụ thể IL-1; kháng thể đơn dòng kháng-IL-1 β ; 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, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF, và PDGF; 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; cyclosporin; FK506; rapamycin; mycophenolat mofetil; leflunomit; NSAID, ví dụ như, ibuprofen; corticosteroid 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 TNF α hoặc IL-1 (ví dụ chất ức chế NIK, IKK, hoặc MAP kinaza); chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1 β ; chất ức chế enzym chuyển hóa TNF α ; 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 thụ thể p55 hoặc p75 TNF hòa tan, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) và xytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 và TGF β). Ví dụ ưu tiên về tác nhân trị liệu đối với bệnh Crohn mà hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với bao gồm các tác nhân trị liệu sau đây: chất đối kháng TNF, ví dụ như, kháng thể kháng-TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab), CDP 571, cấu trúc TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (etanercept) và chất ức chế p55TNFRIgG (LENERCEPT™) và chất ức chế PDE4. Hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với corticosteroid, ví dụ như, budenosit và dexamethason; 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-1 β 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; methylprednisolon natri succinat;

diphenoxylat/atrop sulfat; loperamit hydroclorua; methotrexat; omeprazol; folat; ciprofloxacin/dextroza-nước; hydrocodon bitartrat/apap; tetracyclin hydroclorua; fluoxinonit; metronidazol; thimerosal/axit boric; cholestyramin/sucroza; ciprofloxacin hydroclorua; hyosyamin sulfat; meperidin hydroclorua; midazolam hydroclorua; oxycodon HCl/axetaminophen; promethazin hydroclorua; natri phosphat; sulfamethoxazol/trimethoprim; xelecoxib; polycarbophil; propoxyphen napsylat; hydrocortison; multivitamin; balsalazit dinatri; codein phosphat/apap; colesevelam HCl; xyanocobalamin; axit folic; levofloxacin; metylprednisolon; natalizumab và interferon-gamma.

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tác nhân trị liệu đối với đa xơ cứng mà hợp chất có công thức (I) có thể được đồng sử dụng với bao gồm các tác nhân trị liệu sau đây: corticosteroid; prednisolon; metylprednisolon; azathioprin; cyclophosphamid; cyclosporin; methotrexat; 4-aminopyridin; tizanidin; interferon- β 1a (AVONEX[®]; Biogen); interferon- β 1b (BETASERON[®]; Chiron/Berlex); interferon α -n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferon- α (Alfa Wassermann/J&J), interferon β 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferon α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolymer 1 (Cop-1; COPAXONE[®]; 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, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, và PDGF. Hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với 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, cyclosporin, FK506, rapamycin, mycophenolat mofetil, leflunomid, chất chủ vận S1P1, NSAID, ví dụ như, ibuprofen, corticosteroid 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 TNF α hoặc IL-1 (ví dụ, chất ức chế NIK, IKK, p38 hoặc MAP kinaza), chất ức chế enzym chuyển hóa IL-1 β , 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 thụ thể p55 hoặc p75 TNF hòa tan, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) và xytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-13 và TGF β).

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được đồng sử dụng với các chất, chẳng hạn như alemtuzumab, đronabinol, daclizumab, mitoxantron, xaliproden hydroclorua, fampridin, glatiramer axetat, natalizumab, sinnabidol, 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, pirfenidon allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, 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.

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tác nhân trị liệu đối với viêm cột sống dính khớp mà hợp chất có công thức (I) có thể được đồng sử dụng với bao gồm các tác nhân trị liệu sau đây: ibuprofen, diclofenac, misoprostol, naproxen, meloxicam, indomethaxin, diclofenac, xelecoxib, rofecoxib, sulfasalazin, methotrexat, azathioprin, minoxycilin, prednison, và kháng thể kháng-TNF, D2E7 (HUMIRA[®]), CA2 (influximab), CDP 571, cấu trúc TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBRELE[®]) và p55TNFRIgG (LENERCEPT[®]).

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tác nhân trị liệu đối với bệnh hen mà hợp chất có công thức (I) có thể được đồng sử dụng với bao gồm các tác nhân trị liệu sau đây: albuterol, salmeterol/fluticason, montelukast natri, fluticason propionat, budesonit, prednison, salmeterol xinafoat, levalbuterol HCl, albuterol sulfat/ipratropium, prednisolon natri phosphat, triamxinolon axetonit, beclomethason dipropionat, ipratropium bromua, azithromyxin, pirbuterol axetat, prednisolon, theophyllin khan, methylprednisolon natri succinat, clarithromycin, zafirlukast, formoterol fumarat, vắc xin virus cúm, amoxicillin trihydrat, flunisolit, tiêm dị ứng, cromolyn natri, fexofenadin hydroclorua, flunisolit/menthol, amoxicillin/clavulanat, levofloxacin, guaifenesin, dexamethason natri phosphat, moxifloxacin HCl, doxyxycilin hyclat, guaifenesin/d-methorphan, p-ephedrin/cod/chlorphenir, gatifloxacin, xetirizin hydroclorua, mometason furoat, salmeterol xinafoat, benzonatat, xephalexin, pe/hydrocodon/chlorphenir, xetirizin

HCl/pseudoephed, phenylephrin/cod/promethazin, codein/promethazin xefprozil, dexamethason, guaifenesin/pseudoephedrin, chlorpheniramin/hydrocodon, nedocromil natri, terbutalin sulfat, epinephrin, metylprednisolon, kháng thể kháng-IL-13, và metaproterenol sulfat.

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tác nhân trị liệu đối với COPD mà hợp chất có công thức (I) có thể được đồng sử dụng với bao gồm các tác nhân trị liệu sau đây: albuterol sulfat/ipratropium, ipratropium bromua, salmeterol/fluticason, albuterol, salmeterol xinafoat, fluticason propionat, prednison, theophyllin khan, metylprednisolon natri succinat, montelukast natri, budesonit, formoterol fumarat, triamxinolon axetonit, levofloxacin, guaifenesin, azithromyxin, beclomethason dipropionat, levalbuterol HCl, flunisolit, xeftriaxon natri, amoxixillin trihydrat, gatifloxacin, zafirlukast, amoxixillin/clavulanat, flunisolit/menthol, chlorpheniramin/hydrocodon, metaproterenol sulfat, metylprednisolon, mometason furoat, p-ephedrin/cod/chlorphenir, pirbuterol axetat, p-ephedrin/loratađin, terbutalin sulfat, tiotropium bromua, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast và roflumilast.

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tác nhân trị liệu đối với bệnh vẩy nến mà hợp chất có công thức (I) có thể được đồng sử dụng với bao gồm các tác nhân trị liệu sau đây: calcipotrien, clobetasol propionat, triamxinolon axetonit, halobetasol propionat, tazaroten, methotrexat, fluoxinonit, betamethason diprop gia tăng, fluoxinolon axetonit, axitretin, dầu gội hắc ín, betamethason valerat, mometason furoat, ketoconazol, pramoxin/fluoxinolon, hydrocortison valerat, flurandrenolit, ure, betamethason, clobetasol propionat/emoll, fluticason propionat, azithromyxin, hydrocortison, chế phẩm dưỡng ẩm, axit folic, desonit, pimecrolimus, hắc ín than đá, diflorason điaxetat, etanercept folat, axit lactic, methoxsalen, hc/bismuth subgal/znox/resor, metylprednisolon axetat, prednison, 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, desoximetason, diazepam, chất làm mềm, fluoxinonit/chất làm mềm, dầu khoáng/dầu thầu dầu/na lact, dầu khoáng/dầu lạc, dầu mỡ/isopropyl myristat, psoralen, axit salixylic, xà phòng/tribromsalan, thimerosal/axit boric, xelecoxib, infliximab, xyclosporin, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazin, ABT-874 và ustekinumab.

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tác nhân trị liệu đối với bệnh viêm khớp vẩy nến mà hợp chất có công thức (I) có thể được đồng sử dụng với bao gồm các tác nhân trị liệu sau đây: methotrexat, etanercept, rofecoxib, celecoxib, axit folic, sulfasalazin, naproxen, leflunomit, metylprednisolon axetat, indomethaxin, hydroxycloquin sulfat, prednison, sulindac, betamethason diprop tăng cường, 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, alefacept, D2E7 (adalimumab), và efalizumab.

Ví dụ về tác nhân trị liệu đối với SLE (Lupus) mà hợp chất có công thức (I) có thể được đồng sử dụng với bao gồm các tác nhân trị liệu sau đây: NSAIDS, ví dụ như, diclofenac, naproxen, ibuprofen, piroxicam, indomethaxin; chất ức chế COX2, ví dụ như, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; chất chống sốt rét, ví dụ như, hydroxycloquin; steroid, 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-1 β 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 kết hợp với LJP 394 (abetimus), chất làm suy kiệt hoặc làm bất hoạt tế bào B, ví dụ như, Rituximab (kháng thể kháng-CD20), lymphostat-B (kháng thể kháng-BlyS), chất đối kháng TNF, ví dụ như, kháng thể kháng-TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab),

CDP 571, cấu trúc TNFR-Ig, (p75TNFR IgG (etanercept) và p55TNFR IgG (LENERCEPT™).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng cùng với lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một tác nhân trị liệu bổ sung dùng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị AIDS, trong đó ví dụ về tác nhân trị liệu này bao gồm, chất ức chế transcriptaza ngược HIV, chất ức chế HIV proteaza, chất điều biến miễn dịch, và các thuốc retrovirus khác. Ví dụ về chất ức chế transcriptaza ngược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abacavir, adefovir, didanosin, didpivoxil delavirdin, efavirenz, lamivudin, nevirapin, stavudin, zalcitabin, và zidovudin. Ví dụ về chất ức chế proteaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, và saquinavir.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các Ví dụ sau đây có thể được sử dụng nhằm minh họa và không được hiểu là làm thu hẹp phạm vi của sáng chế.

Tất cả các chất phản ứng đều thuộc loại thương mại và được dùng như khi nhận được mà không cần tinh chế thêm, trừ khi có chỉ dẫn khác. Dung môi khan có sẵn trên thị trường được dùng cho phản ứng được thực hiện trong khí trơ. Dung môi thuộc loại chất phản ứng được dùng trong tất cả các trường hợp, trừ khi có chỉ dẫn khác. Độ dịch chuyển hóa học (δ) đối với phổ ^1H NMR được ghi theo phần triệu (ppm) tương quan với tetrametylsilan (δ 0,00) hoặc đỉnh dung môi dư thích hợp, tức là CHCl_3 (δ 7,27), làm tham chiếu nội tại. Số bội được đưa ra dưới dạng mức đơn (s), mức đôi (d), mức ba (t), mức bốn (q), mức năm (quin), mức bội (m) và rộng (br).

Ví dụ 1: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamid

Phương pháp A để điều chế ethyl 4-bromo-6-methyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat:

Ví dụ 1a: (*E*)-2-(5-bromo-2-methoxy-3-nitropyridin-4-yl)-*N,N*-dimethylethanamin

Hòa tan 5-bromo-2-methoxy-4-methyl-3-nitropyridin (15,0 g, 60,7 mmol) trong dimethylformamid (300 ml), và bổ sung lithi metanolat (6,07 ml, 6,07 mmol, 1 M). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C. Bổ sung vào đó hỗn hợp 1,1-dimethoxy-*N,N*-dimethylmetanamin (64,5 ml, 486 mmol) trong thời gian 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 16 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ

môi trường và bổ sung nước cân thận (300 ml, tỏa nhiệt). Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13,9 g, 45,9 mmol, hiệu suất 76%).

Ví dụ 1b: 4-bromo-7-metoxi-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin

Bổ sung Ví dụ 1a (13,9 g, 45,8 mmol) và etyl axetat (150 ml) vào bột nhão nước Ra-Ni 2800 (rửa sơ bộ bằng etanol) (6,9 g, 118 mmol) trong chai áp suất bằng thép không gỉ và khuấy trong thời gian 30 phút ở 30 psi của H₂ và nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô. Tán nhỏ phần cặn với diclometan, và lọc chất rắn để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,82 g). Cô dịch mẹ và tán nhỏ lại phần cặn với diclometan và lọc để tạo ra 1,63 g nữa của hợp chất nêu ở đề mục. Hiệu suất tổng cộng = 7,45 g, hiệu suất 72 %.

Ví dụ 1c: 4-bromo-7-metoxi-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin

Khuấy dung dịch của Ví dụ 1b (7,42 g, 32,7 mmol) trong dimetylformamit (235 ml) ở nhiệt độ môi trường. Bổ sung vào dung dịch này natri hydrua (1,18 g, 1,96 g dịch phân tán 60 % trong dầu, 49,0 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút. Sau đó bổ sung từng phần *p*-toluensulfonyl clorua (9,35 g, 49,0 mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường dưới nitơ trong thời gian 16 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Thu gom chất rắn màu be thu được bằng cách lọc chân không trên phễu Buchner, và rửa bằng nước. Thu gom chất rắn và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50 °C để tạo ra 12,4 g (100 %) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 1d: etyl 4-bromo-7-metoxi-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat

Bổ sung từng giọt lithi diisopropylamit (24,3 ml, 47,2 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 1c (12 g, 31,5 mmol) trong tetrahydrofuran (150 ml) ở nhiệt độ -70 °C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ từ -70 °C đến -50 °C trong thời gian 45 phút, sau đó là bổ sung từng giọt etyl carbonocloridat (5,12 g, 47,2 mmol). Sau 1,5 giờ, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, lớp hữu cơ được tách riêng, và chiết pha nước bằng etyl axetat (3 x 300 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tán nhỏ sản phẩm thô này với diclometan và metanol (1:10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13 g, hiệu suất 91%).

Ví dụ 1e: etyl 4-bromo-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat

Bổ sung từng giọt clotrimetylsilan (10,43 g, 96 mmol) vào hỗn hợp của Ví dụ 1d (29 g, 64,0 mmol) và natri iodua (14,38 g, 96 mmol) trong axetonitril (400 ml) ở nhiệt

độ môi trường. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1 giờ. Bổ sung từng giọt nước (0,576 g, 32,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 3 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường và lọc. Hòa chất kết tủa màu nâu vàng trong diclometan, lọc, và cô để tạo ra chất rắn mà được tán nhỏ với ete dầu mỏ và diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (32 g, 97 %). Ví dụ 1f: ethyl 4-bromo-6-methyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat

Bổ sung xesi cacbonat (16,66 g, 51,1 mmol), sau đó là bổ sung từng giọt iodometan (3,20 ml, 51,1 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 1e (18,72 g, 42,6 mmol) trong dimetylformamit khan (200 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 72 giờ ở nhiệt độ môi trường. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng (500 ml) và lọc chất kết tủa ra, rửa bằng nước, và làm khô qua đêm trong lò chân không ở nhiệt độ 55 °C để tạo ra 17,9 g (93%) hợp chất nêu ở đề mục.

Phương pháp B để điều chế ethyl 4-bromo-6-methyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat:

Ví dụ 1f-i: *N*-(2,2-dimetoxyetyl)-*N*-methyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamit

Làm lạnh dung dịch của axit 1*H*-pyrrol-2-carboxylic (50,0 g, 450 mmol) trong 500 ml tetrahydrofuran xuống từ -5 đến -8 °C, sau đó là bổ sung 2,2-dimetoxy-*N*-metyletanamin (64,4 g, 540 mmol) và diisopropyletylamin (171 ml, 128 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này, trong khi đó bổ sung từng giọt propylphosphonic anhyđrua (315 g, 495 mmol) trong thời gian 20 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 23 °C trong thời gian 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó gia nhiệt lên 40 °C. Sau 18 giờ ở nhiệt độ 40 °C, để hỗn hợp phản ứng nguội trong bể nước đá và pha loãng bằng 1000 ml nước và 500 ml ethyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra. Chiết lớp nước trở lại ba lần với 250 ml ethyl axetat. Rửa các lớp ethyl axetat kết hợp bằng 250 ml nước và 250 ml nước muối. Làm giảm lớp hữu cơ thu được dưới chân không cao trong buồng với nhiệt độ vỏ bằng 30-40 °C. Sau khi thể tích được giảm đi 50% về 850 ml, bổ sung 850 ml nữa của heptan và tiếp tục chưng cất dưới chân không cao trong buồng với nhiệt độ vỏ bằng 30-40 °C. Chưng cất heptan (550 ml) ra và để hỗn hợp phản ứng nguội xuống 15 °C. Sản phẩm bắt đầu kết tủa và sau đó bổ sung 500 ml heptan để tạo ra bột nhão, mà được gia nhiệt lên 30-40 °C để

loại bỏ toàn bộ chất rắn mà dính vào thành bình. Để bột nhão nguội xuống 25 °C. Bổ sung 500 ml heptan nữa để làm lỏng bột nhão. Làm lạnh bột nhão trong bể nước đá và lọc ở nhiệt độ 0 °C. Rửa nhanh chất rắn bằng heptan, và sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40 °C qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (63,6 g, hiệu suất 70,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng, mịn.

Ví dụ 1f-ii: 6-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-7(6*H*)-on

Bổ sung vào Ví dụ 1f-i (50 g, 236 mmol) trong 500 ml tetrahydrofuran, axit *p*-toluensulfonic monohydrat (8,96 g, 47,1 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 5 giờ. Sau thời gian này, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 12 giờ, và để nguội xuống 23 °C. Trong suốt thời gian này, sản phẩm bắt đầu kết tủa từ hỗn hợp phản ứng. Bổ sung dung dịch của natri bicacbonat (0,2 N, 500 ml), và chiết hỗn hợp phản ứng bằng 250 ml etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp nước được chiết trở lại ba lần với 188 ml etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (188 ml). Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng magie sulfat khan, lọc qua bộ lọc 0,45 micromét, và giảm lớp hữu cơ xuống 850 ml trong chân không với nhiệt độ vỏ bằng 40 °C. Sau thời gian này, bổ sung từ từ 500 ml heptan trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 25 °C. Bột nhão tạo thành, mà được để nguội xuống 10 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 14 giờ. Lọc chất rắn thu được, rửa bằng heptan, và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50 °C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,9 g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 1f-iii: 6-metyl-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-7(6*H*)-on

Sục bình thót cổ đáy tròn 3000 ml có vỏ bằng niro và nạp bằng Ví dụ 1f-ii (121 g, 817 mmol). Bổ sung tetrahydrofuran (1200 ml) và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -8 °C. Bổ sung dung dịch tetrahydrofuran của lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M, 1022 ml, 1022 mmol) vào huyền phù thu được ở tốc độ mà duy trì nhiệt độ phản ứng nội tại dưới 10 °C. Làm lạnh dung dịch xuống -8 °C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau thời gian này, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (238 g, 1225 mmol) trong một vài phần. Khi nhiệt độ bên trong của hỗn hợp phản ứng được làm ổn định, thành phần chứa trong bình thót cổ được để cho ấm lên đến nhiệt độ 20 °C, ở thời điểm đó sản phẩm bắt đầu kết tủa. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ, và giữ trong 14 giờ nữa. Sau thời gian này, bổ sung heptan (600 ml) và chưng cất hỗn hợp phản ứng đến tổng thể tích bằng xấp

xi 1200 ml. Làm lạnh dung dịch xuống 0 °C, và lọc chất rắn kết tủa trong phễu lọc 2 l với thủy tinh frit cỡ trung bình. Sau đó tạo bột nhão chất rắn đã được thu gom trong 1200 ml nước và lọc lại. Tạo ra lượng bột nhão bổ sung bằng cách sử dụng chất rắn và 1200 ml metanol. Sau khi khuấy bột nhão trong thời gian 15 phút lọc chất rắn và làm khô ở nhiệt độ 35 °C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (215 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 1f-iv: ethyl 6-methyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat

Bổ sung Ví dụ 1f-iii (10,0 g, 33,1 mmol) vào bình thót cổ đáy tròn ba cổ 500 ml. Bình thót cổ được lắp với cặp nhiệt và sục bằng nitơ. Sau khi 30 phút bật kín bình thót cổ bằng vách ngăn, và cửa nạp nitơ. Sau đó tạo huyền phù chất rắn trong 70 ml tetrahydrofuran. Khuấy huyền phù màu trắng nhờ và làm lạnh xuống -15 °C. Sau khi giữ ở nhiệt độ này trong thời gian 2 phút, bổ sung *n*-butyllithi trong hexan (2,5 M, 13,0 ml, 32,5 mmol) ở tốc độ để duy trì nhiệt độ ở +/- 5 °C, mà tạo ra huyền phù màu nâu sáng. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút, và sau đó làm lạnh xuống -55 °C. Sau khi giữ ở nhiệt độ này trong thời gian 1 phút, bổ sung ethyl carbonocloridat (4,6 ml, 50,7 mmol) ở tốc độ để duy trì nhiệt độ +/- 10 °C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút và sau đó loại bỏ bề làm lạnh. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 180 phút nữa hoặc đến khi hỗn hợp phản ứng ấm lên đến 20 °C. Sau thời gian này, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng 50 ml nước và bổ sung vào phễu riêng rẽ với khoảng 100 ml nước nữa. Sau đó bổ sung ethyl axetat (200 ml) và các lớp được tách riêng. Sau đó chiết lớp nước 2 X 100 ml với ethyl axetat. Sau khi loại bỏ ethyl axetat, tạo bột nhão chất rắn màu nâu đậm thô trong 100 ml axetonitril, mà tạo ra chất kết tủa màu nâu vàng. Thu gom chất rắn, rửa bằng 20 ml axetonitril, và làm khô. Chung cất dịch lọc axetonitril đến khi bắt đầu kết tủa một lần nữa. Thu gom chất rắn màu nâu vàng bằng cách lọc, rửa bằng axetonitril (1 x 20 ml), và làm khô. Kết hợp chất rắn đã được thu gom để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,94 g, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 1f: ethyl 4-bromo-6-methyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn 250 ml với thanh khuấy và Ví dụ 1f-iv (3,00 g, 8,02 mmol). Bổ sung 100 ml tetrahydrofuran vào bình thót cổ, và khuấy hỗn hợp phản ứng đến khi hòa tan hoàn toàn (khoảng 1 phút). Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng có khuấy axit p-tolunesulfonic hydrat (0,763 g, 4,01 mmol), sau đó là *N*-bromosuccinimit (1,455 g, 8,17 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23 °C trong 12,5 giờ. Sau thời gian này, loại bỏ tetrahydrofuran trên máy bay hơi quay, để lại cặn màu vàng. Tạo huyền phù phần cặn trong etanol 200 proof (75 ml), và khuấy dưới dạng bột nhão trong thời gian 80 phút. Lọc bột nhão và rửa bằng etanol (200 proof, 1 x 50 ml), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,06 g, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 1g: 4-bromo-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Bổ sung 8 % theo khối lượng% magie metanolat (88 ml, 66,7 mmol) trong metanol vào dung dịch của Ví dụ 1f (10 g, 22,06 mmol) và etanamin 2 M trong tetrahydrofuran (90 ml, 180 mmol) ở nhiệt độ 20 °C. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 55 °C trong thời gian 15 giờ với hệ thống kín. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng HCl 0,5 N (800 ml), khuấy trong thời gian 5 phút, và lọc. Rửa chất rắn bằng nước đá và làm khô để tạo ra 6,8 g (98 %) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 1h: *N*-etyl-6-metyl-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn ba cổ 1 l với kali axetat đã được làm khô (17,18 g, 175 mmol), Ví dụ 1g (17,4 g, 58,4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (29,6 g, 117 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (1,837 g, 2,335 mmol), và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (1,113 g, 2,335 mmol), và đặt dưới nito. Bổ sung 2-metyl tetrahydrofuran khan đã khử khí (500 ml) và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 75 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng nước và etyl axetat và khuấy hỗn hợp hai pha trong khoảng một giờ với 1,2 g (3,0 đương lượng trên mol paladi) amoni pyrolidin dithiocarbamat. Lọc hỗn hợp qua nút đất Diatomit với etyl axetat và dịch rửa metanol/etyl axetat 10 %. Pha loãng dịch lọc thêm với etyl axetat và nước muối, các lớp tách riêng, và rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm

khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tán nhỏ sản phẩm thô này với 300 ml etyl axetat/heptan 20 %. Làm khô chất rắn tạo ra 17,4 g (86 %) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 1i: axit 5-bromo-6-(2,6-dimetylphenoxy)nicotinic

Gia nhiệt dung dịch của axit 5-bromo-6-clonicotinic (12 g, 50,8 mmol), 2,6-dimetylphenol (7,44 g, 60,9 mmol) và xesi cacbonat (49,6 g, 152 mmol) trong dimetyl sulfoxit (100 ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 40 giờ, để nguội đến nhiệt độ môi trường, và rót vào 500 ml nước đá. Điều chỉnh độ pH về độ pH không đổi bằng 2 bằng cách bổ sung cẩn thận HCl 12 M. Chiết hỗn hợp trong nước bằng etyl axetat (3 x 200 ml). Rửa các chất hữu cơ kết hợp hai lần bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat khan, xử lý bằng than tẩy màu, lọc, và cô. Hấp thụ nguyên liệu thô trên silicagel và sắc ký trên hộp chứa silic oxit 330 g, rửa giải bằng 10-70 % etyl axetat/etanol: heptan 3:1 để tạo ra 10,74 g (66 %) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 1j: 5-bromo-6-(2,6-dimetylphenoxy)-*N*-metoxy-*N*-metylnicotinamit

Khuấy dung dịch của Ví dụ 1i (8,5 g, 26,4 mmol), *N*¹-((etylimino)metylen)-*N*³,*N*³-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (6,05 g, 31,6 mmol), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hydrat (5,12 g, 33,4 mmol), *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (5,21 g, 53,4 mmol) và 4-metylmorpholin (10 ml, 91 mmol) trong diclometan (130 ml) ở nhiệt độ 25 °C trong thời gian 3 giờ. Rửa hỗn hợp vào phễu riêng rẽ với 50 ml diclometan, chiết bằng nước, rửa bằng natri bicacbonat trong nước, và làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (silicagel, 0-50 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,56 g, 89 %).

Ví dụ 1k: 1-(5-bromo-6-(2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)etanon

Xử lý dung dịch của Ví dụ 1j (1,51 g, 4,13 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml) bằng dung dịch của metylmagie clorua (dung dịch 3,0 M trong tetrahydrofuran, 1,8 ml, 5,40 mmol) và khuấy ở nhiệt độ 25 °C trong thời gian 90 phút. Rót dung dịch vào amoni clorua trong nước và chiết vào etyl axetat (100 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (silicagel, 0-100 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra 0,875 g (66 %) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 1l: 2-(5-bromo-6-(2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Xử lý dung dịch của Ví dụ 1k (0,239 g, 0,746 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) bằng dung dịch của metylmagie clorua (dung dịch 3,0 M trong tetrahydrofuran, 0,4 ml,

1,2 mmol) và khuấy ở nhiệt độ 25 °C trong thời gian 3,5 giờ. Rót dung dịch vào amoni clorua trong nước và chiết vào etyl axetat (60 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (silicagel, 0-100 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra 0,195 g (78 %) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 1m: 4-(2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp Ví dụ 1h (222 mg, 0,643 mmol), Ví dụ 1l (195 mg, 0,580 mmol), kali phosphat (363 mg, 1,710 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (16,7 mg, 0,018 mmol) và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (18,3 mg, 0,063 mmol) và phun bằng nitơ trong thời gian 15 phút, sau đó bổ sung hỗn hợp đã khử khí của tetrahydrofuran (4,80 ml)/ nước (1,20 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng 20 ml etyl axetat, rửa bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng HPLC pha đảo (C18, CH₃CN/nước (axit trifloaxetic 0,1 %), gradien 0-100 %) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối axit trifloaxetic. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (bs, 1H), 8,35 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 475,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 2: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(3-hydroxypentan-3-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 2 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, etyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,76 (dh, *J* = 13,8, 7,1 Hz, 4H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,71 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 503 (M+H)⁺.

Ví dụ 3: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 3a: axit 3-bromo-4-(2,6-dimetylphenoxy)benzoic

Gia nhiệt hỗn hợp của metyl 3-bromo-4-flobenzoat (10,80 g, 46,3 mmol), 2,6-dimetylphenol (6,24 g, 51,1 mmol) và xesi cacbonat (16,6 g, 50,9 mmol) trong dimetyl

sulfoxit (95 ml) ở nhiệt độ 190 °C trong thời gian 20 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống, sau đó rót vào 400 ml nước muối, axit hóa bằng HCl và chiết bằng 500 ml etyl axetat. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên magie sulfat khan. Sau khi lọc hấp thụ nguyên liệu thô trên silicagel và sắc ký trên hộp chứa silic oxit 220 g rửa giải bằng 10-70 % etyl axetat/etanol:heptan 3:1 để tạo ra 13,54g (91 %) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 3b: 3-bromo-4-(2,6-dimetylphenoxy)-*N*-metoxy-*N*-metylbenzamid

Ví dụ 3b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1j, Ví dụ 3a thay thế cho Ví dụ 1i.

Ví dụ 3c: 1-(3-bromo-4-(2,6-dimetylphenoxy)phenyl)etanon

Phương pháp A:

Bổ sung bằng bơm tiêm metylmagie clorua (dung dịch 3,0 M trong tetrahydrofuran, 1,4 ml, 4,20 mmol) vào hỗn hợp của Ví dụ 3b (1,19 g, 3,27 mmol) trong tetrahydrofuran (24 ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường. Sau 90 phút, rót dung dịch vào amoni clorua bão hòa trong nước và chiết vào etyl axetat (100 ml). Làm khô các chất hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, 0-100% etyl axetat/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,631 g, hiệu suất 61%).

Phương pháp B:

Khuấy hỗn hợp của kali cacbonat (4,78 g, 34,6 mmol) 2,6-dimetylphenol (2,96 g, 24,19 mmol) 1-(3-bromo-4-flophenyl)etanon (5 g, 23,04 mmol) trong dimetylaxetamid (50 ml) ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ môi trường, bổ sung nước (40 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, và rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước, nước muối, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,1 g, 22,24 mmol, hiệu suất 97 %).

Ví dụ 3d: 2-(3-bromo-4-(2,6-dimetylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Phương pháp A:

Bổ sung bằng bơm tiêm metylmagie clorua (dung dịch 3,0 M trong tetrahydrofuran, 1 ml, 3,00 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 3c (0,365 g, 1,144 mmol) trong tetrahydrofuran (10,00 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường. Sau 3,5 giờ, dung dịch được phân chia giữa amoni clorua bão hòa trong nước (50 ml) và etyl axetat (75 ml). Làm khô các chất hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm.

Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, 0-100% etyl axetat/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,247g, hiệu suất 64%).

Phương pháp B:

Bổ sung xesi cacbonat (41,9 g, 129 mmol) vào dung dịch của 2,6-dimetylphenol (11,53 g, 94 mmol) và metyl 3-bromo-4-flobenzoat (20 g, 86 mmol) trong dimetyl sulfoxit (80 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80 °C dưới nitơ trong thời gian 2 giờ, để nguội, pha loãng bằng 200 ml nước, và khuấy trong thời gian 10 phút. Chuyển hỗn hợp vào phễu riêng rẽ và chiết 4 x 200 ml với metyl tert-butyl ete. Dịch chiết hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 0-10 % etyl axetat trong heptan) tạo ra metyl 3-bromo-4-(2,6-dimetylphenoxy)benzoat dưới dạng dầu mà hóa rắn khi để yên (25,7 g, 82%). Bổ sung metylmagesium bromua (33,1 ml, 99 mmol, 3,0 M trong dietyl ete) vào dung dịch của nguyên liệu này (11,08 g, 33,1 mmol) trong tetrahydrofuran (165 ml) dưới nitơ ở nhiệt độ 23 °C theo phương thức từng giọt. Phản ứng tỏa nhiệt. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ để cho nhiệt độ bên trong nguội xuống khoảng nhiệt độ môi trường. Rót hỗn hợp vào amoni clorua trong nước 5 % lạnh và phân chia với 400 ml dietyl ete. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 0-25 % etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9,0 g, 81%).

Ví dụ 3e: 4-(2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 3e được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 3d thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (bds, 1H), 8,34 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (m 2H), 2,02 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 474,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 4: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-hydroxyxyclopent-3-en-1-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 4a: 1-(5-bromo-6-(2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)but-3-en-1-on

Ví dụ 4a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1k, allylmagie clorua thay thế cho metylmagie clorua.

Ví dụ 4b: 4-(5-bromo-6-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)hepta-1,6-dien-4-ol

Ví dụ 4b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 11, Ví dụ 4a thay thế cho Ví dụ 1k, và allylmagie clorua thay thế cho metylmagie clorua.

Ví dụ 4c: 1-(5-bromo-6-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)xyclopent-3-enol

Nạp vào bình thốt cô có thanh khuấy với (1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden)diclo(phenylmetylen)(trixyclohexylphosphin)-ruteni (21,5 mg, 0,025 mmol), bịt kín bằng vách ngăn và quét bằng nitơ. Bổ sung dung dịch của Ví dụ 4b (176 mg, 0,453 mmol) trong 1,2-dicloetan đã khử khí (4,5 ml) vào bình phản ứng. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ, cô, và hấp thu phần cặn trong 4 ml diclometan, lọc qua bộ lọc bơm tiêm, và sắc ký (silicagel, 0-100% etyl axetat/heptan) để tạo ra 0,138g (85%) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 4d: 4-(2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxyxyclopent-3-en-1-yl)pyridin-3-yl)-N-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 4d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 4c thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,86 - 2,61 (m, 4H), 1,99 (s, 6H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 499,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 5: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxyxyclopent-3-en-1-yl)phenyl]-N-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 5a: 1-(5-bromo-6-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)but-3-en-1-on

Ví dụ 5a được điều chế theo Phương pháp A của Ví dụ 3c, allylmagie clorua thay thế cho metylmagie clorua.

Ví dụ 5b: 4-(3-bromo-4-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl)hepta-1,6-dien-4-ol

Ví dụ 5b được điều chế theo Phương pháp A của Ví dụ 3d, Ví dụ 5a thay thế cho Ví dụ 3c, và allylmagie clorua thay thế cho metylmagie clorua.

Ví dụ 5c: 1-(5-bromo-6-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)xyclopent-3-enol

Ví dụ 5c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 4c, Ví dụ 5b thay thế cho Ví dụ 4b.

Ví dụ 5d: 4-(2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxyxyclopent-3-en-1-yl)phenyl)-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 5d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 5c thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,22 (bs, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 16,2 Hz, 2H), 2,56 (d, *J* = 16,2 Hz, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,12 (td, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 498,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 6: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxyxyclopentyl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Bổ sung Ví dụ 4d (48 mg, 0,096 mmol) và tetrahydrofuran (10 ml) vào 5 % Pd/C (JM#9 ảm) (9 mg, 0,038 mmol) trong chai áp suất 50 ml và lắc trong thời gian 30 phút ở 30 psi của hydro, và ở nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp, và cô. Tinh chế phân cận bằng HPLC pha đảo (C18, CH₃CN/nước (axit trifloaxetic 0,1 %), gradien 0-100 %) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối axit trifloaxetic. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11 - 6,93 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,97 - 1,68 (m, 8H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 501,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 7: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-hydroxy-1-phenylpropyl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Nạp vào lọ 4 ml với Ví dụ 1j (75 mg, 0,20 mmol) trong tetrahydrofuran (1,5 ml) và xử lý bằng phenyl magie bromua, dung dịch 1,0 M trong tetrahydrofuran (0,3 ml, 0,3 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ. Sau 3 giờ, bổ sung amoni clorua trong nước và chiết hợp chất trung gian keton bằng diclometan bằng cách sử dụng thiết bị tách pha. Cô lớp hữu cơ. Hòa tan phân cận thu được trong tetrahydrofuran (1,5 ml) và xử lý bằng etyl magie bromua (dung dịch 3,0 M trong tetrahydrofuran, 0,1 ml, 0,32 mmol) và để có khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ. Sau 3 giờ, bổ sung amoni clorua trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hợp chất trung gian rượu bậc ba bằng diclometan bằng cách sử dụng thiết bị tách pha. Sau khi lọc và loại bỏ dung môi, kết hợp nguyên liệu thô với Ví dụ 1h (9 mg, 0,027 mmol), kali phosphat (20

mg, 0,027 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,75 mg, 82 μ mol) và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphoadamantan (0,70 mg, 0,0025 mmol). Làm sạch hỗn hợp bằng nitơ trong thời gian 15 phút và hòa tan trong hỗn hợp đã khử khí của 0,5 ml tetrahydrofuran và 0,1 ml nước. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 3 giờ, lọc qua đất diatomit, và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong dimetyl sulfoxit/metanol 1:1 và tinh chế bằng HPLC pha đảo HPLC trên cột Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA (30 mm $\times$ 150 mm) với gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B), ở tốc độ dòng chảy bằng 50 ml/phút (0-0,5 phút 5 % A, 0,5-8,5 phút gradien tuyến tính 5-100 % A, 8,7-10,7 phút 100 % A, 10,7 -11,0 phút gradien tuyến tính 100-5 % A) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối axit trifloaxetic (3,8 mg, hiệu suất 21%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 551 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 8: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxybutan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 8 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, metyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,75 (dt, J = 8,9, 6,7 Hz, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 9: 4-{2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-[1-(4-flophenyl)-1-hydroxypropyl]pyridin-3-yl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 9 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 4-flophenyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 10: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(3-hydroxy-5-methylhexan-3-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 10 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 2-methyl-1-propyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,75 (ddd, *J* = 25,4, 14,0, 6,6 Hz, 3H), 1,68 – 1,50 (m, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 531 (M+H)⁺.

Ví dụ 11: 4-[5-(1-xylopentyl-1-hydroxypropyl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 11 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, xylopentyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,04 – 6,97 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,80 (dd, *J* = 11,5, 7,1 Hz, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 33,2 Hz, 3H), 1,27 – 1,20 (m, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 543 (M+H)⁺.

Ví dụ 12: 4-[5-(1-xylopropyl-1-hydroxypropyl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 12 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, xylopropyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,11 – 6,98 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,83 (dh, *J* = 21,1, 7,3 Hz, 2H), 1,33 – 1,25 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,76 (q, *J* = 7,4, 6,9 Hz, 3H), 0,43 (ddt, *J* = 43,3, 9,1, 4,9 Hz, 2H), 0,31 – 0,21 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 515 (M+H)⁺.

Ví dụ 13: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(3-hydroxy-4-methylhexan-3-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 13 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 2-butyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 7,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,85 – 7,81 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,90 – 0,82 (m, 3H), 0,79 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 0,68 (dd, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 531 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 14: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(3-hydroxy-1-phenylpentan-3-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 14 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 2-phenyletyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,28 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,65 (dq, $J = 12,4, 7,6, 6,5$ Hz, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,81 (dt, $J = 13,6, 6,8$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 579 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 15: 4-{2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-[1-(4-flophenyl)-2-hydroxybutan-2-yl]pyridin-3-yl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 15 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 4-flobenzyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 – 6,93 (m, 7H), 6,81 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,99 (q, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,94 (s, 7H), 1,78 (dt, $J = 14,2, 7,2$ Hz, 1H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 514 ($M+H$)⁺. MS (ESI+) 583 m/z ($M+H$)⁺.

Ví dụ 16: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-hydroxy-1-phenyletyl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 16 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, metyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,5, 6,1$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,98 (s, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 536,9 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 17: 4-{2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-[1-(4-flophenyl)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 17 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 4-flophenyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và metyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,5, 6,1$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,98 (s, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 555,7 (M+H) $^+$.

Ví dụ 18: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 18 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 2-metyl-1-propyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và metyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,71 – 1,57 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 517 (M+H) $^+$.

Ví dụ 19: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 19 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, isopropyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và metyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), δ 7,09 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 3,64 (s, 3H),), 6,9 (s, 1H) 3,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,91 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,18 – 1,09 (m, 3H), 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 503 (M+H) $^+$.

Ví dụ 20: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-3-metylpentan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 20 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 2-butyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và metyl magie

bromua thay thế cho etyl magie bromua. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,59 – 1,53 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 11,7$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,83 – 0,75 (m, 5H). MS (ESI+) m/z 517 (M+H) $^+$.

Ví dụ 21: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxy-4-phenylbutan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 21 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 2-phenyletyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và metyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,03 (dd, $J = 8,4, 6,3$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,29 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,65 (ddd, $J = 13,6, 11,0, 6,0$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J = 13,4, 11,0, 5,6$ Hz, 1H), 2,07 – 2,03 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,56 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 565 (M+H) $^+$.

Ví dụ 22: 4-{2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-[1-(4-flophenyl)-2-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 22 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 4-flobenzyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và metyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,04 – 6,96 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,30 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 568,9 (M+H) $^+$.

Ví dụ 23: 4-{5-[xyclopropyl(4-flophenyl)hydroxymetyl]-2-(2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 23 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 4-flophenyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và xyclopropyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ^1H NMR (400 MHz, Pyridin- d_5) δ 8,46 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,11 – 6,98 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 2,15 (s, 7H), 1,81 (tt, $J = 8,2, 5,4$ Hz, 1H), 1,20 (t, $J =$

7,2 Hz, 3H), 0,90 – 0,75 (m, 2H), 0,62 (dtdd, $J = 26,5, 9,1, 5,3, 3,7$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 581 (M+H)⁺.

Ví dụ 24: 4-{5-[xyclopentyl(xyclopropyl)hydroxymetyl]-2-(2,6-dimetylphenoxy)-pyridin-3-yl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 24 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, xyclopentyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và xyclopropyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, Pyridin-*d*₅) δ 8,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 7,03 – 6,96 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (td, $J = 7,2, 5,6$ Hz, 2H), 2,64 (h, $J = 9,0, 8,6$ Hz, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,85 (dt, $J = 9,6, 6,6$ Hz, 2H), 1,75 – 1,40 (m, 7H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,88 (ddd, $J = 9,1, 5,4, 3,7$ Hz, 1H), 0,57 – 0,31 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺.

Ví dụ 25: 4-{5-[dixyclopropyl(hydroxy)metyl]-2-(2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 25 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, xyclopropyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và xyclopropyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, Pyridin-*d*₅) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,23 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 3,65 (d, $J = 10,0$ Hz, 3H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 2,16 (d, $J = 3,2$ Hz, 6H), 1,43 – 1,29 (m, 1H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,88 – 0,78 (m, 2H), 0,72 (dtd, $J = 9,5, 5,5, 3,9$ Hz, 2H), 0,54 (ddd, $J = 9,4, 7,4, 4,6$ Hz, 2H), 0,42 (tdd, $J = 9,1, 5,6, 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺.

Ví dụ 26: 4-[5-(1-xyclopropyl-1-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(2,6-dimetylphenoxy)-pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 26 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, isopropyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và xyclopropyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, Pyridin-*d*₅) δ 8,45 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,59 – 3,50 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 1,20 – 1,13 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98-0,90 (m, 1H), 0,58 – 0,50 (m, 1H), 0,50 – 0,43 (m, 1H), 0,4-0,38 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺.

Ví dụ 27: 4-[5-(1-xyclopropyl-1-hydroxy-2-metylbutyl)-2-(2,6-dimetylphenoxy)-pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 27 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 7, 2-butyl magie bromua thay thế cho phenyl magie bromua, và xyclopropyl magie bromua thay thế cho etyl magie bromua. ¹H NMR (400 MHz, Pyridin-*d*₅) δ 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,05 – 6,95 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,57 – 3,50 (m, 2H), 2,17 (s, 7H), 2,06 (td, *J* = 6,9, 3,6 Hz, 2H), 1,58 – 1,39 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,10 (dd, *J* = 12,8, 6,9 Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 4H), 0,61 – 0,43 (m, 2H), 0,43 – 0,34 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 543 (M+H)⁺.

Ví dụ 28: *N*-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 28a: 2-(benzyloxy)-1-metyl-3-(triflometyl)benzen

Phenylmetanol (3,24 g, 30,0 mmol) trong 1-metylpyrolidin-2-on (25 ml) được xử lý bằng natri hydrua 60% trong dầu (2,40 g, 60,0 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 10 phút. Bổ sung vào dung dịch này 2-flo-1-metyl-3-(triflometyl)benzen (1,781 g, 10 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong 4 giờ. Sau khi để nguội, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung ba lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, phân tách, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silic oxit rửa giải bằng etyl axetat 5% trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,56 g, 5,86 mmol, hiệu suất 58,6 %) dưới dạng dầu không màu.

Ví dụ 28b: 2-metyl-6-(triflometyl)phenol

Ví dụ 28a (1,1 g, 4,13 mmol) và metanol (25 ml) được bổ sung vào Pd(OH)₂ 20% trên cacbon (âm, 0,22g, 0,16 mmol) trong chai áp suất 50 ml và khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 30 psi của hydro và ở nhiệt độ 50 °C. Sau khi để nguội, loại bỏ chất rắn bằng cách lọc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,35 g, 1,987 mmol, 48%).

Ví dụ 28c: metyl 3-bromo-4-(2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy)benzoat

Gia nhiệt hỗn hợp của methyl 3-bromo-4-flobenzoat (0,280 g, 1,2 mmol), Ví dụ 28b (0,211 g, 1,200 mmol), và xesi cacbonat (0,391 g, 1,200 mmol) trong dimetyl sulfoxit (5 ml) ở nhiệt độ 110 °C qua đêm. Sau khi để nguội, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung ba lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, phân tách, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên silic oxit rửa giải bằng etyl axetat 20% trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,08 g, 0,206 mmol, hiệu suất 17,1 %).

Ví dụ 28d: 2-(3-bromo-4-(2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ol

Ví dụ 28c (0,08 g, 0,206 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được xử lý bằng metylmagie clorua (0,685 ml, 2,056 mmol) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước, và nó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung ba lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, phân tách, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng silic oxit, etyl axetat 20 % trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,056 g, 0,144 mmol, hiệu suất 70,0 %).

Ví dụ 28e: *N*-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Gia nhiệt hỗn hợp của Ví dụ 1h (0,069 g, 0,2 mmol), Ví dụ 28d (0,078 g, 0,200 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,023 g, 0,020 mmol), và xesi florua (0,091 g, 0,600 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (1 ml) và metanol (0,500 ml) ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 40 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi để nguội, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung ba lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, phân tách, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, metanol 5 % trong etyl axetat) để tạo ra sản phẩm thô, mà sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột C18, CH₃CN/nước (axit trifloaxetic 0,1 %), gradien 20-80 %) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,039 g, 0,074 mmol, hiệu suất 37,0 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,53 (m, 3H), 7,42 – 7,21 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,27 (qdd, *J* =

7,2, 4,9, 2,4 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 528,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 29: 4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 29a: metyl 5-bromo-6-(2-clo-6-metylphenoxy)nicotinat

Khuấy hỗn hợp của 2-clo-6-metylphenol (1,195 g, 8,38 mmol), metyl 5-bromo-6-clonicotinat (2g, 7,98 mmol), và xesi cacbonat (2,60 g, 7,98 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (20 ml) ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ môi trường, bổ sung nước (40 ml) vào hỗn hợp, và thu gom sản phẩm kết tủa bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,6 g, 7,29 mmol, hiệu suất 91 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 29b: 2-(5-bromo-6-(2-clo-6-metylphenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt metylmagie bromua 1 M (14,02 mmol) trong tetrahydrofuran vào dung dịch của Ví dụ 29a (1 g, 2,80 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10 ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước (20 ml) cẩn thận, và chiết bằng etyl axetat (20 ml x 3). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1 g, 2,80 mmol, hiệu suất 100 %).

Ví dụ 29c: 4-(2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 29c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 29b thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,36 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,28 (td, $J = 7,2, 5,3$ Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 495,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 30: 4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 30a: metyl 3-bromo-4-(2-clo-6-metylphenoxy)benzoat

Khuấy hỗn hợp của xesi cacbonat (839 mg, 2,57 mmol), 2-clo-6-metylphenol (294 mg, 2,060 mmol), và metyl 3-bromo-4-flobenzoat (400 mg, 1,716 mmol) trong dimetyl sulfoxit (5 ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 1 giờ dưới nitơ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ môi trường, bổ sung nước (50 ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (50 ml) hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc và loại bỏ dung môi tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (silicagel, 0-50 % etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (400 mg, hiệu suất 65,5 %).

Ví dụ 30b: 2-(3-bromo-4-(2-clo-6-metylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Ví dụ 30b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 29b, Ví dụ 30a thay thế cho Ví dụ 29a.

Ví dụ 30c: 4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 30c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 30b thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,34 (bs, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,25 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 494,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 31: *N*-*tert*-butyl-4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Hòa tan hỗn hợp của Ví dụ 30b (95 mg, 0,268 mmol), natri cacbonat (85 mg, 0,804 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (24,5 mg, 0,027 mmol), Ví dụ 32c (100 mg, 0,268 mmol), và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (9,40 mg, 0,032 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) và nước (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 3 giờ dưới nitơ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường và lọc và chiết dịch lọc bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách riêng và làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và làm bay hơi. Hòa tan phần cặn thô trong dimetyl sulfoxit và tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Waters HSS C18, 2,1*50 mm, 1,8 μm; Pha Động A: nước/10 mmol NH₄HCO₃, Pha Động B: axetonitril; tốc độ dòng chảy: 25 ml/phút; gradien: từ 25 % B đến 50 % B trong 5 phút, giữ 0,5 phút; 254 nm) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18,9 mg, 0,036 mmol, hiệu suất 13,5 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31

(m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 522,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 32: *N-tert-butyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 32a: axit 4-bromo-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylic

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn 500 ml với Ví dụ 1f (7,9 g, 17,43 mmol) và dioxan (100 ml). Bổ sung vào dung dịch này NaOH 2M (34,9 ml, 69,7 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng HCl (0,1 N) đến độ pH 2. Sau đó bổ sung từng giọt HCl 1N để hạ độ pH đến khoảng 1. Khuấy mạnh hỗn hợp thu được trong khoảng một giờ. Lọc hỗn hợp và rửa chất rắn thu được bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,44 g, hiệu suất 94 %).

Ví dụ 32b: 4-bromo-*N*-(*tert*-butyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Bổ sung 4 giọt dimetylformamit sau đó là bổ sung oxalyl clorua (1,93 ml, 22,0 mmol) vào bột nhão của Ví dụ 32a (2,98 g, 11,0 mmol) trong diclometan (30 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ và cô. Bổ sung vào phần cặn tetrahydrofuran (30 ml) và 2-metylpropan-2-amin (3,47 ml, 33,0 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được phân chia với etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tán nhỏ phần cặn thu được với etyl axetat/heptan (1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,35 g, 10,27 mmol, 93 %).

Ví dụ 32c: *N*-(*tert*-butyl)-6-metyl-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Khử khí hỗn hợp của kali axetat khan (26,6 g, 271 mmol), Ví dụ 32b (29,5 g, 90 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (45,9 g, 181 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (2,85 g, 3,62 mmol), và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (1,725 g, 3,62 mmol) dưới luồng khí nitơ. Bổ sung vào đó hỗn hợp

2-methyl tetrahydrofuran khan đã khử khí (1 l). Gia nhiệt bột nhão màu vàng thu được ở nhiệt độ 80 °C qua đêm. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó pha loãng bằng nước (500 ml) và etyl axetat (500 ml) và khuấy trong thời gian 90 phút với 1,8 g (3,0 đương lượng trên mol paladi) amoni pyrolidin dithiocarbamat. Lọc hỗn hợp thu được qua đất diatomit và súc rửa miếng đất diatomit với etyl axetat. Rửa dịch lọc bằng nước muối. Trộn lớp hữu cơ với khoảng 20 g SiliaMetS Thiol® (thiol gắn trên silic oxit qua chuỗi alkyl, chất tẩy tạp paladi từ Silicycle), và khuấy hỗn hợp này trong khoảng một giờ. Làm khô hỗn hợp trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên Grace Reveleris X2 MPLC bằng cách sử dụng cột silicagel Teledyne-Isco RediSep Rf Gold 750 g, rửa giải bằng từ 50 % đến 60 % đến 70 % đến 80 % etyl axetat/heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. Nghiền siêu âm nguyên liệu này trong 250 ml etyl axetat/heptan 20 %. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat 20%/heptan, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17,6 g, hiệu suất 52%).

Ví dụ 32d: *N-tert-butyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Thổi dòng khí nitơ qua hỗn hợp của Ví dụ 32c (15,0 g, 40,2 mmol), Ví dụ 3d (16,2 g, 48,2 mmol), 1,3,5,7-tetramethyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (1,175 g, 4,02 mmol), kali phosphat (21,33 g, 100 mmol), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (1,104 g, 1,206 mmol) trong một giờ. Trong lúc này, trong bình thót cổ 1 l trộn dioxan khan (300 ml) và nước (75 ml). Khử khí dung dịch này trong một giờ bằng cách tạo bọt khí nitơ qua nó. Sau một giờ, chuyển dung môi qua ống thông vào hỗn hợp của chất rắn đã khử khí. Khi bổ sung dung môi quan sát thấy sự tỏa nhiệt và nhiệt độ tăng lên từ 20,5 °C lên 32,0 °C. Khi hỗn hợp phản ứng được trộn thành công, nó được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 2,5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Khuấy hỗn hợp trong một giờ với khoảng 600 mg (3,0 đương lượng trên mol paladi) amoni pyrolidin dithiocarbamat. Lọc hỗn hợp thu được qua đất diatomit. Rửa miếng đất diatomit bằng etyl axetat. Rót dịch lọc thu được vào phễu riêng rẽ và pha loãng hỗn hợp thêm với etyl axetat và nước muối. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2X) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên Grace Reveleris X2 MPLC bằng cách sử dụng cột silicagel Teledyne Isco RediSep Rf Gold 330 g rửa giải bằng từ 70 % đến 80 % đến

90 % etyl axetat/heptan đến 100 % etyl axetat. Hòa tan nguyên liệu tinh khiết thu được với sự gia nhiệt trong etanol, cô dưới áp suất giảm, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18,0 g, hiệu suất 89%). $^1\text{H NMR}$ (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,03 (dd, $J = 8,3, 6,6$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 502,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 33: *N-tert-butyl-4-[2',4'-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 33a: metyl 2',4'-diflo-2-nitro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat

Kết hợp hỗn hợp của metyl 4-bromo-3-nitrobenzoat (750 mg, 2,88 mmol), (2,4-diflophenyl)axit boronic (683 mg, 4,33 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (333 mg, 0,288 mmol), và natri cacbonat (611 mg, 5,77 mmol) trong dioxan (15 ml) và nước (4 ml), phun bằng khí nitơ trong thời gian 10 phút, và gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C dưới nitơ trong thời gian 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng đất diatomit, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (silicagel, 0-100 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (510 mg, 1,739 mmol, hiệu suất 60,3 %).

Ví dụ 33b: metyl 2-amino-2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat

Kết hợp Ví dụ 33a (450 mg, 1,535 mmol), kẽm (1003 mg, 15,35 mmol) và amoniac hydroclorua (821 mg, 15,35 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml), metanol (1 ml) và nước (1 ml) với sự khuấy mạnh ở nhiệt độ 26 °C trong thời gian 3 giờ. Lọc hỗn hợp qua nút đất diatomit để loại bỏ chất rắn. Súc rửa nút này lặp đi lặp lại với metanol và tetrahydrofuran. Cô dịch lọc và phân cận được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp etyl axetat bằng nước muối, làm khô (natri sulfat khan), lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (380 mg, 1,444 mmol, hiệu suất 94 %).

Ví dụ 33c: metyl 2',4'-diflo-2-iodo-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat

Xử lý dung dịch của Ví dụ 33b (200 mg, 0,760 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) ở nhiệt độ 0 °C bằng HCl đặc (27,7 mg, 0,760 mmol) và khuấy trong thời gian 15 phút và sau đó xử lý bằng dung dịch của natri nitrit (62,9 mg, 0,912 mmol) trong nước (2 ml).

Khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0 °C, xử lý bằng dung dịch của kali iodua (252 mg, 1,52 mmol) trong nước (2 ml) và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng bão hòa natri thiosulfat, nước, và nước muối, làm khô (magie sulfat khan), lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (300 mg, 0,642 mmol, hiệu suất 84 %).

Ví dụ 33d: 2-(2',4'-diflo-2-iodo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-ol

Khuấy hỗn hợp của Ví dụ 33c (100 mg, 0,267 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ -10 °C. Bổ sung từ từ vào dung dịch này metylmagie bromua (0,356 ml, 1,069 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 25 °C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl ete, rửa bằng 20 ml nước (hai lần), và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 33/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, 0,134 mmol, hiệu suất 50,0 %).

Ví dụ 33e: *N*-*tert*-butyl-4-[2',4'-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 33e được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 32d, Ví dụ 33d thay thế cho Ví dụ 3d. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,86 – 6,77 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI+) *m/z* 494,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 34: *N*-(2,2-diflo-1-metylxclopropyl)-4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 34a: 4-bromo-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carbonyl clorua

Xử lý Ví dụ 32a (1,0 g, 3,69 mmol) trong diclometan (18,45 ml) dưới nitơ bằng *N,N*-dimetylformamit (0,057 ml, 0,738 mmol) sau đó bổ sung từng giọt oxalyl diclorua (0,969 ml, 11,07 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới nitơ ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ và cô. Đồng sôi phân cận ba lần nữa với diclometan/toluen 1:1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,06 g, 99%) mà được sử dụng mà không cần tinh chế.

Ví dụ 34b: 4-bromo-*N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Xử lý từng giọt hỗn hợp của Ví dụ 34a (1,06 g, 3,69 mmol) và 2,2-diflo-1-metylxcyclopropanamin hydroclorua (0,636 g, 4,43 mmol) trong tetrahydrofuran (24,59 ml) dưới nitơ với *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (6,44 ml, 36,9 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới nitơ ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế bằng tán nhỏ (diclometan/heptan 2:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,688 g, 52 %).

Ví dụ 34c: *N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-6-metyl-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,109 g, 0,229 mmol), kali axetat (0,750 g, 7,64 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,052 g, 0,057 mmol), Ví dụ 34b (0,688 g, 1,910 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,455 g, 5,73 mmol) trong dioxan (9,55 ml) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp dưới nitơ trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 80 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô (natri sulfat khan), xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silicagel, 20-100 % etyl axetat trong heptan) tạo ra sản phẩm mong muốn thô. Tán nhỏ trong thể tích tối thiểu của heptan/dietyl ete 9:1 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,362 g, 46 %).

Ví dụ 34d: *N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp Ví dụ 34c (0,06 g, 0,147 mmol), Ví dụ 11 (0,059 g, 0,177 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (4,05 mg, 4,42 μmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (4,31 mg, 0,015 mmol) và natri cacbonat (0,062 g, 0,589 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó sục dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (1,0 ml) bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 3 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu

cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Tinh chế bằng HPLC pha đảo (C18, CH₃CN/nước (axit trifloaxetic 0,1 %), 0-100 %) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,066 g, 83 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 12,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07 - 6,89 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,72 - 1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 537 [M+H]⁺.

Ví dụ 35: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 35a: 4-flo-2,6-dimetylphenol

Làm lạnh dung dịch của 2-bromo-5-flo-1,3-dimetylbenzen (25 g, 123 mmol) trong tetrahydrofuran (300 ml) xuống -78 °C và bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (59,1 ml, 148 mmol) ở tốc độ để giữ nhiệt độ bên trong ở hoặc ở dưới -75 °C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ và sau đó bổ sung trimetylborat (16,51 ml, 148 mmol) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ -78 °C, sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau khi 4 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống -10 °C và dung dịch đã làm lạnh từ trước của NaOH (7,39 g, 185 mmol) và bổ sung hydro peroxit 30 % (201 ml, 1970 mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến độ pH 1 bằng HCl 2M. Bổ sung 400 ml etyl ete và 200 ml nước và các lớp được tách riêng. Chiết lớp nước bằng 3 x 200 ml ete, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng NaHCO₃ bão hòa và NaS₂O₃ bão hòa, sau đó khuấy với dung dịch NaS₂O₅ bão hòa trong nước (200 ml) trong thời gian 15 phút. Làm khô pha hữu cơ bằng magie sulfat khan, lọc, và cô. Hấp thụ phần cặn trong dietyl ete/pentan 1/1 và sục qua nút silic oxit. Cô dịch lọc tạo ra 11,47g (67%) của hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 35b: metyl 3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)benzoat

Bổ sung xesi cacbonat (6,49 g, 19,91 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 35a (1,86 g, 13,27 mmol) và metyl 3-bromo-4-flobenzoat (2,099 ml, 14,20 mmol) trong dimetyl sulfoxit (14 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 2 giờ, để nguội, và pha loãng bằng nước (100 ml), sau đó chiết bằng metyl tert-butyl ete (200 ml). Chiết pha nước bằng các phần bổ sung (2 x 100 ml) của metyl tert-butyl ete. Làm khô các chất hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký

(silicagel, rửa giải bằng 0-25 % etyl axetat/heptan) để tạo ra 4,56g (97%) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 35c: 2-(3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Đặt bình thốt cổ chứa dung dịch của Ví dụ 35b (2,49 g, 7,05 mmol) trong tetrahydrofuran (28,0 ml) trong bể nước, và sau đó xử lý bằng metylmagie bromua 3 M trong tetrahydrofuran (7,0 ml, 21,00 mmol). Sau 30 phút, làm dừng hỗn hợp bằng cách bổ sung 100 ml amoni clorua trong nước và tạo ra 100 ml dietyl ete. Rửa các chất hữu cơ bằng nước và làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc và loại bỏ dung môi, sắc ký nguyên liệu thô (hộp chứa silic oxit, 0-100 % etyl axetat/heptan) để tạo ra 2,056 g (83 %) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 35d: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Phương pháp A:

Khử khí hỗn hợp của Ví dụ 35c, Ví dụ 1h (0,280 g, 0,810 mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,021 g, 0,073 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (4) (0,017 g, 0,019 mmol), và kali phosphat (0,331 g, 1,557 mmol) trong dioxan (4 ml) và nước (1 ml) và nhồi đầy trở lại bằng nitơ sáu lần. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung (3 x 20 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng metanol 5 % trong etyl axetat. Tinh chế thêm sản phẩm thô bằng HPLC điều chế pha đảo (C18, CH₃CN/nước (axit trifloaxetic 0,1 %), gradien 20-80 %). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,14 g, 0,285 mmol, hiệu suất 45,7 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (s, 1H), 8,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,21 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (dt, *J* = 12,6, 6,2 Hz, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 492,2 (*M*+H)⁺.

Phương pháp B:

Bước 1: Điều chế etyl 4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat

Nạp vào bình thót cổ ba cổ với thanh khuấy, và lắp với cặp nhiệt và bộ ngưng tụ hồi lưu. Bổ sung vào bình thót cổ bis(pinacolato)diborane (27,0 g, 106 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipaladi(0) (605 mg, 0,661 mmol), 1,3,5,7-tetramethyl-6-phenyl-2,4,8-trioxo-6-phosphaadamantan (465 mg, 1,591 mmol), Ví dụ 1f được điều chế từ Phương pháp B (38,832 g, 86 mmol), và kali axetat (17,67 g, 180 mmol). Làm sạch bình thót cổ chứa chất rắn bằng nitơ trong thời gian 30 phút và bình thót cổ riêng rẽ chứa 350 ml tetrahydrofuran được súc trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, bình thót cổ ba cổ được đẩy nút và 350 ml tetrahydrofuran đã được súc được chuyển vào chất rắn bằng cách sử dụng ống thông. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt lên 60 °C đến khi phản ứng được đánh giá là hoàn thành bởi HPLC (22 giờ). Sau thời gian này, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng đất diatomit, và thu gom trong bình thót cổ đáy tròn. Rửa miếng đất diatomit bằng tetrahydrofuran (1 x 50 ml) và bổ sung vào phản ứng. Sau đó súc hỗn hợp phản ứng bằng nitơ trong thời gian 30 phút. Trong bình thót cổ riêng rẽ, hòa tan kali phosphat tribazơ (52,0 g, 548 mmol) trong nước (50 ml) và súc dung dịch bằng nitơ trong thời gian 30 phút. Sau thời gian này, mở bình thót cổ chứa hỗn hợp phản ứng ra (dưới dòng nitơ cao) và bổ sung Ví dụ 35c (28,8 g, 82 mmol) dưới dạng chất rắn. Ngay sau khi bổ sung, dung dịch phosphat và nước được bổ sung qua ống thông. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2 giờ hoặc đến khi quan sát thấy sự tiêu thụ hoàn toàn của Ví dụ 35C. Sau đó loại bỏ các thành phần dễ bay hơi trên máy bay hơi quay. Bổ sung vào hỗn hợp còn lại 300 ml etyl axetat để hòa tan hoàn toàn phần cặn thô. Lọc nước và lớp hữu cơ được tách riêng, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 250 ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng 5% cysteine/8% natri bicacbonat (2 x 100 ml). Lớp hữu cơ và lớp nước được tách riêng và thành phần hữu cơ được loại bỏ trên máy bay hơi quay để lại chất rắn màu vàng/màu nâu sáng. Hòa tan chất rắn trong methyl tert-butyl ete (450 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng và 900 ml heptan được bổ sung vào để thúc đẩy sự kết tủa. Lọc chất rắn màu trắng nhờ và rửa nhanh bằng 200 ml heptan. Cô dịch lọc đến khi lại bắt đầu kết tủa. Lại lọc chất rắn và rửa. Lượng cuối cùng của dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thứ hai, và bắt đầu tạo thành chất kết tủa. Để nguội dịch lọc, sau đó là lọc và rửa chất rắn bằng heptan, tạo ra mẻ thứ ba và cuối cùng của hợp chất nêu ở đề mục (41,69 g, 75%).

Bước 2: Điều chế 4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-axit carboxylic

Nạp vào lọ nhỏ 24 ml với thanh khuấy và etyl 4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat (140 mg, 0,216 mmol). Hòa tan chất rắn trong 3 ml tetrahydrofuran và bổ sung kali hydroxit trong nước (4,45 M, 0,60 ml, 2,67 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 22 giờ. Bổ sung vào lọ này 10 ml etyl axetat. Chuyển hỗn hợp phản ứng vào phễu riêng rẽ và lắc. Lớp hữu cơ và lớp nước được tách riêng. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung (2 x 10 ml). Sau đó điều chỉnh lớp nước đến độ pH = 3 bằng cách sử dụng HCl 1 M, và chiết bằng etyl axetat (3 x 10 ml). Các phân đoạn etyl axetat đã được thu gom sau khi điều chỉnh độ pH được kết hợp và được chưng cất từ phản ứng bằng cách sử dụng máy bay hơi quay để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, hiệu suất 80%).

Bước 3: Điều chế *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn 50 ml với thanh khuấy và axit 4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylic (80 mg, 0,388 mmol). Xịt bình thót cổ bằng nitơ, và bổ sung 3,8 ml *N,N*-dimetylforamit khan. Khuấy dung dịch màu vàng sáng này khi bổ sung HATU (1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat, 166 mg, 0,437 mmol) trong một phần dưới dạng chất rắn. Khuấy hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt trong thời gian 10 phút. Sau thời gian này, bổ sung etanamin (0,40 ml, 0,800 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút nữa trước khi bổ sung diisopropyletylamin (0,20 ml, 1,145 mmol). Sau 12 giờ, bổ sung 20 ml nước vào hỗn hợp phản ứng làm cho kết tủa sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. Rửa nhanh chất rắn bằng lượng nước bổ sung (2 x 10 ml) và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70 mg, hiệu suất 83%).

Ví dụ 36: *N-tert*-butyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 36 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 32d, Ví dụ 35c thay thế cho Ví dụ 3d. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (s,

1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 2H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 520,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 37: *N-tert-butyl-4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrollo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Kết hợp Ví dụ 32c (45 mg, 0,12 mmol), Ví dụ 29b (47 mg, 0,13 mmol), natri cacbonat (46 mg, 0,42 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,3 mg, 3,6 μmol) và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (3,2 mg, 11 μmol) trong ống vi sóng và sục bằng nitơ trong thời gian 15 phút. Sục hỗn hợp của tetrahydrofuran (2 ml) và nước (0,5 ml) bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển vào ống vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội và phân chia với etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20-40 % etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (56 mg, 89 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺.

Ví dụ 38: *4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-N-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrollo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 38a: *4-bromo-6-metyl-7-oxo-N-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrollo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 38a (1,04 g, 74 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 34b, 1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-amin thay thế cho 2,2-diflo-1-metylxcyclopropanamin hydroclorua.

Ví dụ 38b: *6-metyl-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-N-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrollo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 38b (0,404 g, 60 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 34c, Ví dụ 38a thay thế cho Ví dụ 34b.

Ví dụ 38c: 4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 38c (48 mg, 83 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 38b thay thế cho Ví dụ 32c. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,54 (s, 1H), 8,11 – 8,06 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,46 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 577 (M+H)⁺.

Ví dụ 39: 4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 39 (48 mg, 86 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 34c thay thế cho Ví dụ 32c. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,71 – 1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 557 (M+H)⁺.

Ví dụ 40: 4-{2-[2,6-dimetyl-4-(metylsulfanyl)phenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 40 được tách dưới dạng sản phẩm phụ từ sự điều chế Ví dụ 35. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (qd, *J* = 7,2, 5,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 520,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 41: 4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 41 (44 mg, 76%) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 38b thay thế cho Ví dụ 32c, và Ví dụ 30b thay thế cho Ví dụ 29b. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H),

4,98 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 576 (M+H)⁺.

Ví dụ 42: 4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 42 (45 mg, 81%) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 34d, Ví dụ 30b thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,71 – 1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺.

Ví dụ 43: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 43a: metyl 5-bromo-6-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)nicotinat

Ví dụ 43a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28c, lần lượt Ví dụ 35a thay thế cho Ví dụ 28b, và metyl 5-bromo-6-clonicotinat thay thế cho metyl 3-bromo-4-flobenzoat.

Ví dụ 43b: 2-(5-bromo-6-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Ví dụ 43b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28d, Ví dụ 43a thay thế cho Ví dụ 28c.

Ví dụ 43c: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 43c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 43b thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (qd, *J* = 7,3, 5,2 Hz, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 493,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 44: *N*-*tert*-butyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 44 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, lần lượt Ví dụ 43b thay thế cho Ví dụ 11, và Ví dụ 32c thay thế cho Ví dụ 1h. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H),

7,87 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,98 – 6,82 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 521,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 45: *N-tert-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 45a: 2-(benzyloxy)-1-metyl-3-(triflometyl)benzen

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn 250 ml được sấy bằng lò và được sục nitơ, 3 cổ với natri hyđrua 60% (8,98 g, 225 mmol). Bình thót cổ được lắp với bộ ngưng tụ hồi lưu và que dò nhiệt độ và hệ thống được khử khí bằng nitơ trong thời gian 30 phút. Bổ sung 1-metylpyrrolidin-2-on (150 ml), và làm lạnh huyền phù này trong bể nước đá (đến nhiệt độ bên trong = 4 °C). Bổ sung từng giọt rượu benzyl (17,4 ml, 168 mmol) trong thời gian khoảng 5 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút. Bổ sung dung dịch của 2-flo-1-metyl-3-(triflometyl)benzen (20,0 g, 112 mmol) trong toluen (30 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 5 phút, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 16 giờ, làm lạnh trong bể nước đá, làm dừng cẩn thận bằng rượu isopropyl (25 ml), pha loãng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat bốn lần. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, 0-5% etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27,6 g, 92%).

Ví dụ 45b: 2-metyl-6-(triflometyl)phenol

Bổ sung Pd(OH)₂/C (âm, 20 %, 6,60 g, 10,2 % theo khối lượng, 4,79 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 45a (35,3 g, 133 mmol) trong metanol (200 ml) trong chai áp suất bằng thép không gỉ 500 ml. Lắc hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 3 giờ dưới 30 psi của hydro, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (22,9 g, 98 %).

Ví dụ 45c: metyl 5-bromo-6-(2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy)nicotinat

Kết hợp metyl 5-bromo-6-clonicotinat (9,90 g, 39,5 mmol), Ví dụ 45b (8,70 g, 49,4 mmol) và xesi cacbonat (25,8 g, 79,0 mmol) trong dimetyl sulfoxit (100 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 2 giờ, để nguội, pha loãng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc

ký nhanh (silicagel, 0-10 % ethyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11,9 g, 77 %).

Ví dụ 45d: 2-(5-bromo-6-(2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt metylmagie clorua 3M trong tetrahydrofuran (30,6 ml, 92,0 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 45c (11,9 g, 30,6 mmol) trong tetrahydrofuran (300 ml) trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ -74 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong bể lạnh mà được làm tan qua đêm, làm lạnh trong bể nước đá, làm dừng bằng cách bổ sung cẩn thận nước, pha loãng bằng nước và chiết bằng ethyl axetat ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, 0-25 % ethyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,1 g, 51 %).

Ví dụ 45e: *N-tert-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 45e được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 45d thay thế cho Ví dụ 29b. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, metanol 2-4 % trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (57 mg, 85 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,7, 3,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,34 (s, 9H). MS (ESI+) *m/z* 557 (M+H)⁺.

Ví dụ 46: 4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 46 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 38b thay thế cho Ví dụ 32c, và Ví dụ 45d thay thế cho Ví dụ 29b. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, metanol 2-4 % trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (61 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,56 (s, 1H), 8,09 – 8,06 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,7, 3,2 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,44 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 611 (M+H)⁺.

Ví dụ 47: *N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 47 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 34c thay thế cho Ví dụ 32c và Ví dụ 45d thay thế cho Ví dụ 29b. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, metanol 2-4% trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (53 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,7, 3,1 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 1,70 – 1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,42 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 591 (M+H)⁺.

Ví dụ 48: *N*-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 48 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 45d thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,12 (s, 2H), 7,54 (dd, *J* = 16,8, 7,7 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 529,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 49: 4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 49a: metyl 3-bromo-4-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)benzoat

Ví dụ 49a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, 2-clo-4-flo-6-metylphenol thay thế cho Ví dụ 35a.

Ví dụ 49b: 2-(3-bromo-4-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Ví dụ 49b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35c, Ví dụ 49a thay thế cho Ví dụ 35b.

Ví dụ 49c: 4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 49c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 49b thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,1, 3,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,9,

3,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 512,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 50: *N-tert-butyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 50 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 32c thay thế cho Ví dụ 1h. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 512,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 51: *N-tert-butyl-4-[2-(2-clo-4-flo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 51a: methyl 5-bromo-6-(2-clo-4-flo-6-methylphenoxy)nicotinat

Ví dụ 51a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, methyl 5-bromo-6-clonicotinat thay thế cho methyl 3-bromo-4-flobenzoat, và 2-clo-4-flo-6-methylphenol thay thế cho Ví dụ 35a.

Ví dụ 51b: 2-(5-bromo-6-(2-clo-4-flo-6-methylphenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Ví dụ 51b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35c, Ví dụ 51a thay thế cho Ví dụ 35b.

Ví dụ 51c: *N-tert-butyl-4-[2-(2-clo-4-flo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 51c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 51b thay thế cho Ví dụ 29b. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,2, 3,0$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 541,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 52: 4-[2-(2-clo-4-flo-6-methylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 52 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 51b thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,3, 3,0$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,3, 3,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,1$ Hz,

1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (td, J = 7,3, 5,4 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 513,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 53: *N-tert-butyl-4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 53 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 49b thay thế cho Ví dụ 29b. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,44 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 540,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 54: *N-tert-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 54 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 28d thay thế cho Ví dụ 29b. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,37 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 556,4 (M+H)⁺.

Ví dụ 55: *4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-N-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 55 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35d, Ví dụ 38b thay thế cho Ví dụ 1h. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,67 (s, 6H), 1,55 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 574,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 56: *4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-N-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Gia nhiệt hỗn hợp của Ví dụ 43b (80 mg, 0,226 mmol), Ví dụ 38b (106 mg, 0,248 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (7,65 mg, 8,36 μmol), kali phosphat tribazo (144 mg, 0,678 mmol) và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (8,85 mg, 0,030 mmol) trong tetrahydrofuran (2,5 ml) và nước (0,6 ml) trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 2 giờ dưới nitơ. Để nguội hỗn hợp

phản ứng, nó phân chia giữa ethyl axetat và nước, và chiết pha nước hai lần bằng ethyl axetat. Rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra chất thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (Cột: Waters HSS C18, 2,1*50 mm, 1,8 μ m; Pha Động A: nước/10 mmol amoni cacbonat, Pha Động B: axetonitril; Tốc độ dòng chảy: 25 ml/phút; Gradient: từ 25 % B đến 50 % B trong 5 phút, giữ 0,5 phút; 254 nm) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (68 mg, 0,118 mmol, hiệu suất 52,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,58 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 575,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Ví dụ 57: 4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 57 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 56, Ví dụ 49b thay thế cho Ví dụ 43b, và gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian hai giờ. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 6,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,46 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 594,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 58: 4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-*N*-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 58 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 56, Ví dụ 51b thay thế cho Ví dụ 43b. Gia nhiệt hỗn hợp trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian hai giờ, và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC (cột C18, CH₃CN/nước (axit trifloaxetic 0,1 %)). ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 - 7,04 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 595,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 59: 4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Gia nhiệt hỗn hợp của tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (9,19 mg, 10,04 μ mol), Ví dụ 49b (0,075 g, 0,201 mmol), Ví dụ 34c (0,090 g, 0,221 mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (5,86 mg, 0,020 mmol), và kali phosphat tribazơ (0,128 g, 0,602 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) nước (1 ml) trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60 °C dưới nitơ trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ môi trường, lọc hỗn hợp qua miếng đất diatomit và rửa bằng etyl axetat (30 ml). Rửa dịch lọc bằng nước (20 ml), và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (Cột: Waters HSS C18, 2,1*50 mm, 1,8 μ m; Pha Động A: nước/10 mmol amoni cacbonat, Pha Động B: axetonitril; Tốc độ dòng chảy: 25 ml/phút; Gradient: từ 25 % B đến 50 % B trong 5 phút, giữ 0,5 phút; 254 nm), và các phân đoạn đã được thu gom được làm khô lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,038 g, 0,066 mmol, hiệu suất 33,0 %). ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 2H), 6,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 594,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 60: *N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 60 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 59, Ví dụ 35c thay thế cho Ví dụ 49b, và gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian hai giờ. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,52 (s, 1H), 7,2 – 7,3 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,35 – 1,55 (m, 11H). MS (ESI+) m/z 554,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 61: *N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 61 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 59, Ví dụ 43b thay thế cho Ví dụ 49b, và gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 70 °C trong

thời gian hai giờ. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,02 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,45 – 1,55 (m, 8H), 1,43 (q, $J = 2,7$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 555,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 62: 4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-(2,2-diflo-1-metylxcyclopropyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 62 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 59, Ví dụ 51b thay thế cho Ví dụ 49b. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,1, 3,0$ Hz, 1H), 6,88 – 6,98 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,45 – 1,55 (m, 8H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI+) m/z 575,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 63: *N*-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 63a: *N*-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-bromo-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 63a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 32b, thay 2-metylpropan-2-amin bằng bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin.

Ví dụ 63b: *N*-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-6-metyl-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 63b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 32c, thay Ví dụ 32b bằng Ví dụ 63a.

Ví dụ 63c: *N*-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Gia nhiệt hỗn hợp của Ví dụ 29b (40 mg, 0,112 mmol), Ví dụ 63b (47,3 mg, 0,123 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,80 mg, 4,15 μmol), kali phosphat tribazơ (71,4 mg, 0,336 mmol) và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (4,39 mg, 0,015 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) và nước (0,3 ml) trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 2 giờ dưới khí nitơ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường, nó được phân chia giữa etyl axetat và nước, chiết pha nước hai lần bằng etyl axetat, và rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước và natri clorua

bảo hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế (Cột: Waters HSS C18, 2,1*50 mm, 1,8 μ m; Pha Động A: nước/10 mmol amoni cacbonat, Pha Động B: axetonitril; tốc độ dòng chảy: 25 ml/phút; gradien: từ 25 % B đến 50 % B trong 5 phút, giữ 0,5 phút; 254 nm) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11 mg, 0,021 mmol, hiệu suất 18,40 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 533,2 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 64: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-4-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 64a: metyl 5-bromo-2,4-diflobenzoat

Bổ sung thionyl clorua (0,493 ml, 6,75 mmol) vào dung dịch của axit 5-bromo-2,4-diflobenzoic (400 mg, 1,688 mmol) trong metanol (8,44 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào 50 ml nước đá và sau đó phân chia với etyl axetat (3 x 30 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,269 g, 1,05 mmol, hiệu suất 62,3 %).

Ví dụ 64b: metyl 5-bromo-4-(2,6-dimetylphenoxy)-2-flobenzoat

Khuấy hỗn hợp của xesi cacbonat (1,537 g, 4,72 mmol), 2,6-dimetylphenol (0,137 g, 1,120 mmol), và Ví dụ 64a (0,296 g, 1,179 mmol) trong dimetyl sulfoxit (6 ml) ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá (50 ml) và phân chia với etyl axetat (3 x 30 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,362 g, 1,026 mmol, hiệu suất 87 %) dưới dạng dầu không màu.

Ví dụ 64c: 2-(5-bromo-4-(2,6-dimetylphenoxy)-2-flophenyl)propan-2-ol

Ví dụ 64c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35c, thay Ví dụ 35b bằng Ví dụ 64b.

Ví dụ 64d: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-4-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 64d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 64c thay thế cho Ví dụ 1l. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,65 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,98 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,98 (s, 6H), $1,5J = 1,0$ Hz, 6H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 492,2 (M+H) $^+$.

Ví dụ 65: *N*-etyl-4-[4-flo-2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 65a: metyl 5-bromo-2-flo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)benzoat

Ví dụ 65a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 64b, thay 2,6-dimetylphenol bằng 4-flo-2,6-dimetylphenol.

Ví dụ 65b: 2-(5-bromo-2-flo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Ví dụ 65b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35c, thay Ví dụ 35b bằng Ví dụ 65a.

Ví dụ 65c: *N*-etyl-4-[4-flo-2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 65c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 65b thay thế cho Ví dụ 1l. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,27 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 510,2 (M+H) $^+$.

Ví dụ 66: 4-[5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-(2,6-dimetylphenoxy)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 66a: 2-(2-bromo-4-(prop-1-en-2-yl)phenoxy)-1,3-dimetylbenzen

Bổ sung *n*-butyllithi trong hexan (6,46 ml, 10,34 mmol) vào hỗn hợp của metyltriphenylphosponi bromua (3,68 g, 10,34 mmol) trong tetrahydrofuran khan (40 ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp này từng giọt dung dịch của Ví dụ 3c (3 g, 9,40 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10 ml) ở nhiệt độ 0 °C, và để hỗn hợp ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa nước (50 ml) và etyl axetat (30 ml), chiết bằng etyl axetat (30 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế

phần cặn bằng sắc ký nhanh (silicagel, rửa giải bằng hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2 g, 6,30 mmol, hiệu suất 67,1 %) dưới dạng dầu không màu.

Ví dụ 66b: 2-(3-bromo-4-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl)propan-1,2-diol

Bổ sung kali cacbonat (0,261 g, 1,891 mmol), kali osmat hydrat (4,67 mg, 0,013 mmol) và kali hexaxyanoferrat (III) (0,933 g, 2,84 mmol) vào hỗn hợp của Ví dụ 66a (0,2 g, 0,630 mmol) trong nước (10 ml) và *tert*-butanol (10 ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (20 ml), chiết bằng etyl axetat, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,2 g, 0,199 mmol, hiệu suất 31,6 %), mà bị nhiễm bẩn bằng Ví dụ 66a. Nguyên liệu này được sử dụng trong Ví dụ 66c mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 66c: 4-[5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Gia nhiệt hỗn hợp của tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (7,82 mg, 8,54 µmol), Ví dụ 66b (0,2 g, 0,171 mmol), Ví dụ 1h (0,071 g, 0,205 mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (4,99 mg, 0,017 mmol) và kali phosphat (0,109 g, 0,512 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) và nước (1 ml) trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60 °C dưới nitơ trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp qua miếng đất diatomit, súc rửa bằng etyl axetat (30 ml). Rửa dịch lọc bằng nước (20 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (Cột: Waters HSS C18, 2,1*50 mm, 1,8 µm; Pha Động A: nước/10 mmol amoni cacbonat, Pha Động B: axetonitril; Tốc độ dòng chảy: 25 ml/phút; Gradient: từ 25 % B đến 50 % B trong 5 phút, giữ 0,5 phút; 254 nm), và cô các phân đoạn đã được thu gom dưới áp suất giảm. Phần cặn được làm khô lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,03 g, 0,061 mmol, hiệu suất 35,9 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,24 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,20 (m, 4H), 2,00 (s, 6H), 1,39 (s, 3H), 1,16 - 1,05 (m, 3H). MS (ESI+) *m/z* 490,5 (M+H)⁺.

Ví dụ 67: 4-[5-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 67a: 2-(3-bromo-4-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl)but-3-en-2-ol

Bổ sung vinylmagie bromua (1M trong tetrahydrofuran, 1,6 ml) vào dung dịch của Ví dụ 3c (0,5 g, 1,566 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etyl axetat, và chiết bằng etyl axetat. Cô các chất chiết kết hợp đến khô và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silicagel, etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,2 g, 0,576 mmol, hiệu suất 36,8 %).

Ví dụ 67b: 3-(3-bromo-4-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl)butane-1,3-diol

Bổ sung phức hợp boran-tetrahydrofuran (2,304 ml, 2,304 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 67a (0,4 g, 1,152 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp này natri hydroxit 5 M trong nước (0,276 g, 6,91 mmol) từ từ, sau đó là hydro peroxit 30 % (1,883 ml, 18,43 mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etyl axetat, chiết bằng etyl axetat, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,4 g, hiệu suất 95 %).

Ví dụ 67c: 4-[5-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)-2-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 67c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 67b thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 – 3,49 (m, 2H), 3,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,0 – 2,1 (m, 8H), 1,56 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H). MS (ESI+) *m/z* 504,5 (M+H)⁺.

Ví dụ 68: 4-{5-[(2*R*)-1,2-dihydroxypropan-2-yl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Thu được Ví dụ 68 dưới dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất từ sự tách ra của hai chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 66c bằng SFC-HPLC bất đối xứng (70% (CO₂):30% metanol (0,1% axit trifloaxetic làm chất phụ gia, cột AD-H (10 mmx250 mm, 5 μm). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,17 (bs, 1H), 8,28 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,98 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,20 (dd, *J* = 7,3, 5,4 Hz, 1H), 2,01 (s,

1H), 1,95 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 490,5 (M+H)⁺. Hóa học lập thể được gán tùy ý.

Ví dụ 69: 4-{5-[(2*S*)-1,2-dihydroxypropan-2-yl]-2-(2,6-dimethylphenoxy)phenyl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Thu được Ví dụ 69 dưới dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai từ sự tách ra của hai chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 66c bằng SFC-HPLC bất đối xứng (70% (CO₂):30% metanol (0,1% axit trifloaxetic làm chất phụ gia, cột AD-H (10 mmx250 mm, 5 μ m). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,28 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,99 (dd, $J = 8,5, 6,3$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,63 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 1,95 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,17 (s, 1H), 1,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 490,5 (M+H)⁺. Hóa học lập thể được gán tùy ý.

Ví dụ 70: 4-{2-[2-(*di*flometyl)-6-methylphenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 70a: methyl 3-bromo-4-(2-(*di*flometyl)-6-methylphenoxy)benzoat

Ví dụ 70a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, 2-hydroxy-3-methylbenzaldehyt thay thế cho Ví dụ 35a.

Ví dụ 70b: methyl 3-bromo-4-(2-(*di*flometyl)-6-methylphenoxy)benzoat

Ví dụ 70a (0,56 g, 1,604 mmol) trong diclometan (20 ml) được xử lý bằng DAST (diethylamino lưu huỳnh triflorua) (0,636 ml, 4,81 mmol) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm, và xử lý bằng natri cacbonat bão hòa trong nước. Chiết lớp nước bằng lượng diclometan bổ sung ba lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 10% ethyl axetat trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,52 g, 1,401 mmol, hiệu suất 87 %).

Ví dụ 70c: 2-(3-bromo-4-(2-(*di*flometyl)-6-methylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Ví dụ 70c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28d, Ví dụ 70b thay thế cho Ví dụ 28c.

Ví dụ 70d: 4-{2-[2-(*di*flometyl)-6-methylphenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 70d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 70c thay thế cho Ví dụ 1l. ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ 12,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,33 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 6,94 (J = 57,4 Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (qd, $J = 7,2, 5,3$ Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 510,1 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 71: *N-tert-butyl-4-{2-[2-(diflometyl)-6-metylphenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 71 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, lần lượt Ví dụ 70c thay thế cho Ví dụ 1l, và Ví dụ 32c thay thế cho Ví dụ 1h. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 – 7,23 (m, 5H), 6,95 (d, $J = 54,8$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 538,1 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 72: 4-[2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 72a: 4-(5-axetyl-2-flophenyl)-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp 3'-bromo-4'-floaxetophenon (0,126 g, 0,579 mmol), Ví dụ 1h (0,2 g, 0,579 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,016 g, 0,017 mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,017 g, 0,058 mmol) và natri cacbonat (0,246 g, 2,317 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (6,0 ml) được sục bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 6 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Tinh chế bằng cách tán nhỏ trong diclometan/heptan 1:1 (5 ml) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (0,180 g, 85%).

Ví dụ 72b: 4-(5-axetyl-2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp 4-bromo-2,6-dimethylphenol (0,204 g, 1,013 mmol), Ví dụ 72a (0,18 g, 0,507 mmol) và xesi cacbonat (0,413 g, 1,266 mmol) trong dimetyl sulfoxit (1,688 ml) dưới argon trong ống kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 30-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,12 g, 43%).

Ví dụ 72c: 4-[2-(4-bromo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Xử lý từng giọt Ví dụ 72b (0,03 g, 0,056 mmol) trong tetrahydrofuran (1,119 ml) dưới nitơ ở nhiệt độ môi trường bằng metylmagie bromua 1,4 M trong tetrahydrofuran (0,160 ml, 0,224 mmol). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 16 giờ và nó được phân chia giữa amoni clorua trong nước 5 % và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 1-10 % metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,0018 g, 6 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (qd, *J* = 7,2, 5,3 Hz, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 552 [M+H]⁺.

Ví dụ 73: 4-[2-(4-xyano-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 73a: 4-(4-axetyl-2-bromophenoxy)-3,5-dimethylbenzonitril

Kết hợp 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzonitril (0,356 g, 2,419 mmol), 3'-bromo-4'-floaxetophenon (0,5 g, 2,304 mmol) và xesi cacbonat (1,126 g, 3,46 mmol) trong dimetyl sulfoxit (7,68 ml) dưới argon trong ống kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được phân chia giữa natri bicacbonat trong nước 5% và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 0-40 % etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,3 g, 51%).

Ví dụ 73b: 4-(2-bromo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenoxy)-3,5-dimethylbenzonitril

Xử lý từng giọt Ví dụ 73a (0,22 g, 0,639 mmol) trong tetrahydrofuran (6,39 ml) dưới nitơ ở nhiệt độ 10 °C bằng metylmagie bromua 1,4 M trong tetrahydrofuran (0,913

ml, 1,278 mmol). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ và nó được phân chia giữa amoni clorua trong nước 5 % và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và, cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 5-50 % etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21 g, 88%).

Ví dụ 73c: 4-[2-(4-xyano-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamid

Kết hợp Ví dụ 73b (0,052 g, 0,145 mmol), Ví dụ 1h (0,05 g, 0,145 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,98 mg, 4,35 μ mol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (4,23 mg, 0,014 mmol) và natri cacbonat (0,061 g, 0,579 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (1,5 ml) được sục bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 16 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 73 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,30 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 499 [M+H].

Ví dụ 74 : 4-{2-[(2,4-dimetylpyridin-3-yl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamid

Ví dụ 74a: 1-(3-bromo-4-((2,4-dimetylpyridin-3-yl)oxy)phenyl)etanon

Khuấy huyền phù của 3'-bromo-4'-floaxetophenon (1,0128 g, 4,67 mmol), 2,4-dimetylpyridin-3-ol (0,603 g, 4,90 mmol), và xesi cacbonat (2,281 g, 7,00 mmol) trong dimetyl sulfoxit (15,56 ml) ở nhiệt độ khoảng 90 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (10-70 % (etyl axetat:etanol 3:1):heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,1753 g, 79%).

Ví dụ 74b: 2-(3-bromo-4-((2,4-dimethylpyridin-3-yl)oxy)phenyl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt metylmagie bromua (4,46 ml, 6,24 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 74a (1,1753 g, 3,67 mmol) trong tetrahydrofuran (25 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (20-80% (etyl axetat:etanol 3:1):heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu mà hóa rắn thành chất rắn màu trắng khi để yên qua đêm (0,7518 g, 61 %).

Ví dụ 74c: 4-{2-[(2,4-dimethylpyridin-3-yl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 74c (0,0858 g, 61 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 74b thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 524,2 (*M*+H)⁺.

Ví dụ 75: *N*-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 75a: etyl 6-metyl-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 75a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1h, Ví dụ 1f thay thế cho Ví dụ 1g.

Ví dụ 75b: etyl 4-(2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat

Bịt kín bình thót cổ đã được nạp với Ví dụ 75a (3,506 g, 7,01 mmol), xesi cacbonat (3,11 g, 9,55 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (65 mg, 0,071 mmol) và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (84 mg, 0,287 mmol) và sục bằng nitơ trong thời gian 15 phút, sau đó bổ sung dung dịch đã khử khí của Ví dụ 35c (2,056 g, 5,82 mmol) trong tetrahydrofuran (40,0 ml)/ nước (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và

etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat khan. Sau khi lọc và loại bỏ dung môi, sắc ký phần cận trên hộp chứa silic oxit 80 g rửa giải bằng 0-100 % etyl axetat/heptan để tạo ra 3,21 g (85%) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 75c: 4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-axit carboxylic

Gia nhiệt hỗn hợp của Ví dụ 75b (3,21 g, 4,96 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (2,13 g, 50,8 mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (75 ml) và nước (25 ml) ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 2 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và điều chỉnh đến độ pH 2-3 bằng HCl 1 M. Pha loãng hỗn hợp bằng 400 ml nước đá, chiết bằng 2 x 200 ml methyl tert-butyl ete. Làm khô các chất hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan. Sau khi lọc và loại bỏ dung môi, sắc ký phần cận trên cột silic oxit HP 40 g rửa giải bằng 10-100 % etyl axetat:etanol/heptan 3:1 để tạo ra 1,95 g (85%) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 75d: *N*-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Khuấy hỗn hợp của Ví dụ 75c (59,4 mg, 0,128 mmol), *N*¹-((etylimino)metylen)-*N*³,*N*³-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (36 mg, 0,188 mmol), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hydrat (33 mg, 0,215 mmol), bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin, hydroclorua (24,7 mg, 0,207 mmol) và 4-metylmorpholin (65 µl, 0,591 mmol) trong diclometan (4 ml) trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được phân chia giữa natri bicacbonat trong nước và diclometan. Làm khô các chất hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Sắc ký phần cận (silicagel, 0-10 % metanol bão hòa amoniac/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,045 g, hiệu suất 66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,93 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI⁺) *m/z* 530,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 76: *N*-tert-butyl-4-[3-(2,6-dimetylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 76a: metyl 6-bromo-5-(2,6-dimetylphenoxy)picolinat

Ví dụ 76a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, lần lượt 2,6-dimethylphenol thay thế cho Ví dụ 35a, và methyl 6-bromo-5-flopicolinat thay thế cho methyl 3-bromo-4-flobenzoat.

Ví dụ 76b: 2-(6-bromo-5-(2,6-dimethylphenoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol

Ví dụ 76b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28d, Ví dụ 76a thay thế cho Ví dụ 28c.

Ví dụ 76c: *N*-tert-butyl-4-[3-(2,6-dimethylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 76c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 76b thay thế cho Ví dụ 29b. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) *m/z* 503,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 77: 4-[3-(2,6-dimethylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-*N*-etyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 77 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 76b thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (qd, *J* = 7,2, 5,2 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 475,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 78: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 78a: 2-(5-bromo-6-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)-1-flopropan-2-ol

Gia nhiệt dung dịch của Ví dụ 43b (0,200 g, 0,565 mmol) và 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan-1,4-diium tetrafloroborat (0,231 g, 0,652 mmol) trong axetonitril khan (6 ml), ở nhiệt độ 82 °C trong lọ được bịt kín trong thời gian 68 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường và nó được phân chia giữa 50 ml mỗi natri bicacbonat bão hòa trong nước và diclometan. Rửa các chất hữu cơ hai lần bằng nước,

làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân căn bằng cách sắc ký (silic oxit, 0-50 % etyl axetat/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,052 g, 25%).

Ví dụ 78b: *N*-etyl-4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 78b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 78a thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,06 (s, 1H), 8,33 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* = 511,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 79: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 79a: axit 5-bromo-6-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)nicotinic

Ví dụ 79a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 3a, metyl 5-bromo-6-clonicotinat thay thế cho metyl 3-bromo-4-flobenzoat và Ví dụ 35a thay thế cho 2,6-dimetylphenol.

Ví dụ 79b: 5-bromo-6-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-*N*-metoxy-*N*-metylnicotinamit

Ví dụ 79b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1j, Ví dụ 79a thay thế cho Ví dụ 1i.

Ví dụ 79c: 1-(5-bromo-6-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)etanon

Ví dụ 79c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1k, Ví dụ 79b thay thế cho Ví dụ 1j.

Ví dụ 79d: 2-(5-bromo-6-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Xử lý dung dịch của Ví dụ 79c (0,585 g, 1,730 mmol) và xesi florua (0,284 g, 1,870 mmol) trong tetrahydrofuran (12,00 ml) bằng dung dịch của trimetyl(triflometyl)silan (2,0 M trong tetrahydrofuran, 1,2 ml, 2,400 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Làm khô các chất hữu cơ trên magie sulfat khan, lọc, và cô, và tinh chế phân căn bằng sắc ký (silicagel, 0-50 % etyl axetat/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,132 g, 19 %).

Ví dụ 79e: *N*-etyl-4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 79e được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 79d thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,33 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,73 (s, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 547,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 80: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 80a: (5-bromo-6-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)-metanon

Khuấy dung dịch của Ví dụ 79a (0,488 g, 1,435 mmol) và di(1*H*-imidazol-1-yl)metanon (0,282 g, 1,739 mmol) trong diclometan (10 ml) qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được phân chia giữa dung dịch đệm pH7 và diclometan. Làm khô các chất hữu cơ trên magie sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra 0,551 g (98 %) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 80b: 2-(5-bromo-6-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol

Xử lý dung dịch của Ví dụ 80a (0,551 g, 1,412 mmol) và xesi florua (436 g, 2,87 mmol) trong tetrahydrofuran (12,00 ml) bằng dung dịch của trimetyl(triflometyl)silan, 2,0 M trong tetrahydrofuran (2,118 ml, 4,24 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 90 phút và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Làm khô các chất hữu cơ trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Sắc ký phân cận trên hộp chứa silic oxit 40 g rửa giải bằng 0-50 % etyl axetat/heptan để tạo ra 0,618 g (95 %) của hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 80c: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 80c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 80b thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,34

(t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 601,1 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 81: *N*-etyl-4-[2-(2-flo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 81a: metyl 3-bromo-4-(2-flo-6-metylphenoxy)benzoat

Ví dụ 81a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, 2-metyl-6-flophenol thay thế cho Ví dụ 35a.

Ví dụ 81b:

Ví dụ 81b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28d, Ví dụ 81a thay thế cho Ví dụ 28c.

Ví dụ 81c: *N*-etyl-4-[2-(2-flo-6-metylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 81c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 81b thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,29 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 2H), 7,19 – 7,03 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (qd, $J = 7,2, 5,2$ Hz, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI⁺) m/z 478,1 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 82: *N*-(*d*₅)etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Nạp vào bình thốt cổ với Ví dụ 75c (103 mg, 0,222 mmol), *N*¹-((etylmino)metylen)-*N*³,*N*³-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (51 mg, 0,266 mmol), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hydrat (41 mg, 0,268 mmol) và 4-metylmorpholin (100 μ l, 0,910 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml). Bình thốt cổ được lắp với bình ngưng nước đá khô và được làm lạnh trong bể nước đá/nước. Tạo luồng etylamin-*d*₅ (1,3 g, 25,9 mmol) từ bơm tiêm khí vào bình phản ứng. Để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ môi trường trong khi khuấy qua đêm. Hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat và natri bicacbonat trong nước, và làm khô các chất hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Sắc ký phân cận trên hộp chứa silic oxit 4 g rửa giải bằng 10-100 % etyl axetat:etanol/heptan 3:1 để tạo ra 12 mg (11 %) hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz,

2H), 6,83 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+), $m/z = 497,2$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 83: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 83a: 2-(3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)-1-flopropan-2-ol

Ví dụ 83a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 78a, Ví dụ 35c thay thế cho Ví dụ 43b.

Ví dụ 83b: *N*-etyl-4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 83b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 83a thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 510,1 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 84: 4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 84a: metyl 3-bromo-4-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)benzoat

Kết hợp 4-clo-2,6-dimetylphenol (0,672 g, 4,29 mmol), metyl 3-bromo-4-flobenzoat (1,0 g, 4,29 mmol) và xesi cacbonat (2,097 g, 6,44 mmol) trong dimetyl sulfoxit (4,29 ml) dưới argon trong ống kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 0-30 % etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,57 g, 93 %).

Ví dụ 84b: 2-(3-bromo-4-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt metylmagie clorua (1,082 ml, 3,25 mmol, 3,0 M trong dietyl ete) vào dung dịch của Ví dụ 84a (0,4 g, 1,082 mmol) trong tetrahydrofuran (5,41 ml) dưới nitơ ở nhiệt độ 23 °C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, rót vào amoni clorua trong nước 5 %, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và

cô. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký (silicagel, 0-60 % etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,376 g, 81 %).

Ví dụ 84c: 4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp Ví dụ 1h (0,05 g, 0,145 mmol), Ví dụ 84b (0,054 g, 0,145 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,98 mg, 4,35 μ mol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (4,23 mg, 0,014 mmol) và natri cacbonat (0,061 g, 0,579 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (2,0 ml) được sục bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 16 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký (silic oxit, 25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,020 g, 25 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (qd, *J* = 7,2, 5,3 Hz, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 508 [*M*+*H*]⁺. Ví dụ 85: *N*-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimetylphenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 85a: metyl 3-bromo-4-(2,6-dimetyl-4-(metylsulfonyl)phenoxy)benzoat

Kết hợp 2,6-dimetyl-4-(metylsulfonyl)phenol (0,307 g, 1,533 mmol), metyl 3-bromo-4-flobenzoat (0,375 g, 1,609 mmol) và xesi cacbonat (0,749 g, 2,299 mmol) trong dimetyl sulfoxit (1,533 ml) dưới argon trong ống kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký (silic oxit, 20-40 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra nguyên liệu mà tinh khiết 80-90 %. Tán nhỏ nguyên liệu này trong etyl axetat/heptan 1:1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,29 g, 44 %).

Ví dụ 85b: 2-(3-bromo-4-(2,6-dimetyl-4-(metylsulfonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt metylmagie clorua (0,699 ml, 2,098 mmol, 3,0 M trong tetrahydrofuran) vào dung dịch của Ví dụ 85a (0,289 g, 0,699 mmol) trong tetrahydrofuran (3,50 ml) dưới nitơ ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, rót vào amoni clorua trong nước 5 % và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký (silicagel, 0-50 % etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng hơi dính (0,162 g, 47 %).

Ví dụ 85c: *N*-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimethylphenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp Ví dụ 1h (0,05 g, 0,145 mmol), Ví dụ 85b (0,060 g, 0,145 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,98 mg, 4,35 μ mol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (4,23 mg, 0,014 mmol) và natri cacbonat (0,061 g, 0,579 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (2,0 ml) được sục bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 16 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội đến nhiệt độ môi trường, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 82 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (s, 1H), 8,31 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 552 [*M*+*H*]⁺.

Ví dụ 86: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 86a: axit 3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimethylphenoxy)benzoic

Khuấy dung dịch của Ví dụ 35b (2,0 g, 5,66 mmol) và lithi hydroxit hydrat (0,951 g, 22,65 mmol) trong hỗn hợp của metanol (3,79 ml), tetrahydrofuran (3,79 ml), và nước

(1,897 ml) trong thời gian 90 phút. Cô hỗn hợp, sau đó pha loãng bằng 15 ml nước và axit hóa đến độ pH 2 bằng HCl 2M. Làm khô chất kết tủa trong lò chân không để tạo ra 1,77 g (92 %) của hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 86b: 3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-*N*-metoxy-*N*-metylbenzamid

Ví dụ 86b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1j, Ví dụ 86a thay thế cho Ví dụ 1i.

Ví dụ 86c: 1-(3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)etanon

Ví dụ 86c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1k, Ví dụ 86b thay thế cho Ví dụ 1j.

Ví dụ 86d: 2-(3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Ví dụ 86d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 79d, Ví dụ 86c thay thế cho Ví dụ 79c.

Ví dụ 86e: *N*-etyl-4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamid

Ví dụ 86e được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 86d thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,12 (s, 1H), 8,34 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (qd, *J* = 7,2, 5,3 Hz, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) *M/Z* 544,1 (*M*+H)⁺.

Ví dụ 87: *N*-*tert*-butyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamid

Kết hợp Ví dụ 32c (0,05 g, 0,134 mmol), Ví dụ 83a (0,050 g, 0,134 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,68 mg, 4,02 μmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (3,92 mg, 0,013 mmol) và natri cacbonat (0,057 g, 0,536 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (2,0 ml) được sục bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 3 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng sắc ký

(silic oxit, 25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,0491 g, 62 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,32 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,33 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 88: 4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 88a: 2-(3-bromo-4-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)-1-flopropan-2-ol

Gia nhiệt dung dịch của Ví dụ 84b (0,3 g, 0,812 mmol) và 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan-1,4-diium tetrafloborat (0,316 g, 0,893 mmol) trong axetonitril (8,12 ml) dưới argon trong ống kín ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 30 phút. Để hỗn hợp phản ứng nguội và nó được phân chia giữa etyl axetat và natri bicacbonat trong nước 5 %. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 5-35 % etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt mà hóa rắn khi để yên (0,2 g, 64 %).

Ví dụ 88b: 4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp Ví dụ 1h (0,05 g, 0,145 mmol), Ví dụ 88a (0,056 g, 0,145 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,98 mg, 4,35 μmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (4,23 mg, 0,014 mmol) và natri cacbonat (0,061 g, 0,579 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (2,0 ml) được sục bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 18 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc và cô. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký (silic oxit, 25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,06 g, 79 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 0,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,44 -

4,38 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,27 (qd, $J = 7,2, 5,3$ Hz, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 526 $[M+H]^+$.

Ví dụ 89: 4-[2-(2,4-diflophenyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 89a: Metyl 5-clo-6-(2,4-diflophenyl)nicotinat

2-(2,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,0095 g, 4,21 mmol), metyl 5,6-diclonicotinat (0,953 g, 4,63 mmol), natri cacbonat (1,560 g, 14,72 mmol), tris(đibenyliđen axeton)dipaladi (0) (0,193 g, 0,210 mmol), và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,209 g, 0,715 mmol) được sục dòng chảy bằng nitơ trong thời gian 1 giờ. Bổ sung tetrahydrofuran đã khử khí (11,21 ml) và nước (2,80 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 6 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (từ 10 % etyl axetat:heptan đến 50 % etyl axetat:heptan trong thời gian 20 phút). Cô các phân đoạn đã được thu gom. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (100 % CH_2Cl_2 trong thời gian 15 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8605 g, hiệu suất 72 %).

Ví dụ 89b: 2-(5-clo-6-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt metylmagie bromua (1,557 ml, 2,180 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 89a (0,2061 g, 0,727 mmol) trong tetrahydrofuran (4,38 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 3 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (20-60 % etyl axetat/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu mà hóa rắn thành chất rắn màu trắng khi để yên qua đêm (0,1817 g, hiệu suất 88 %).

Ví dụ 89c: 4-[2-(2,4-diflophenyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 89c (0,0319 g, 22 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 89b thay thế cho Ví dụ 11. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,29 - 12,15 (m, 1H), 8,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,52 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,42 (s,

3H), 3,24 (qd, $J = 7,2, 5,3$ Hz, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 467,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 90: *N-tert-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimethylphenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Kết hợp Ví dụ 32c (0,04 g, 0,107 mmol), Ví dụ 85b (0,044 g, 0,107 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (2,94 mg, 3,21 μ mol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (3,13 mg, 10,72 μ mol) và natri cacbonat (0,045 g, 0,429 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (1,4 ml) được súc bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 4 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký (silic oxit, 25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,056 g, 88 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 580 [$M+H$]⁺.

Ví dụ 91: *N-etyl-4-[2-(3-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 91a: metyl 6-(3-amino-2,6-dimethylphenoxy)-5-bromonicotinat

Khuấy hỗn hợp của metyl 5-bromo-6-flonicotinat (900 mg, 3,85 mmol), Ví dụ 99d (528 mg, 3,85 mmol) và xesi cacbonat (2506 mg, 7,69 mmol) trong dimetyl sulfoxit (12 ml) ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước (80 ml) và etyl axetat (150 ml). Chiết lớp nước bằng etyl axetat một lần nữa và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silicagel, từ 20 % đến 50 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (365 mg, 0,831 mmol, hiệu suất 21,62 %).

Ví dụ 91b: metyl 5-bromo-6-(3-flo-2,6-dimethylphenoxy)nicotinat

Ví dụ 91b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 104a, Ví dụ 91a thay thế cho Ví dụ 99e.

Ví dụ 91c: 2-(5-bromo-6-(3-flo-2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Ví dụ 91c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28d, Ví dụ 91b thay thế cho Ví dụ 28c.

Ví dụ 91d: *N*-etyl-4-[2-(3-flo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 91d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 91c thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI⁺) *m/z* 493 (M+H)⁺.

Ví dụ 92: *N*-*tert*-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimethylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 92a: metyl 5-bromo-6-(2,6-dimetyl-4-(metylsulfonyl)phenoxy)nicotinat

Kết hợp 2,6-dimetyl-4-(metylsulfonyl)phenol (0,420 g, 2,096 mmol), metyl 5-bromo-6-clonicotinat (0,5 g, 1,996 mmol) và xesi cacbonat (0,976 g, 2,99 mmol) trong dimetyl sulfoxit (4,0 ml) dưới argon trong ống kín và khuấy ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp, pha loãng bằng 100 ml nước và khuấy trong thời gian 15 phút. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, và làm khô đến khối lượng không đổi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (0,62 g, 75 %).

Ví dụ 92b: 2-(5-bromo-6-(2,6-dimetyl-4-(metylsulfonyl)phenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt metylmagie clorua (1,497 ml, 4,49 mmol, 3,0 M trong tetrahydrofuran) vào dung dịch của Ví dụ 92a (0,62 g, 1,497 mmol) trong tetrahydrofuran (7,48 ml) dưới nitơ ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, rót vào amoni clorua trong nước 5 % và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (silicagel, 0-50 % etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1 (0,17 g, 27 %).

Ví dụ 92c: *N-tert-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimethylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Kết hợp Ví dụ 32c (0,045 g, 0,121 mmol), Ví dụ 92b (0,05 g, 0,121 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,32 mg, 3,62 μ mol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (3,53 mg, 0,012 mmol) và natri cacbonat (0,051 g, 0,483 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (1,8 ml) được súc bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 4 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silic oxit, 25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,065 g, 90 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,34 (s, 9H). MS (ESI+) *m/z* 581 [M+H]⁺.

Ví dụ 93: *N-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(metansulfonyl)-2,6-dimethylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Kết hợp Ví dụ 1h (0,042 g, 0,121 mmol), Ví dụ 92b (0,05 g, 0,121 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,32 mg, 3,62 μ mol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (3,53 mg, 0,012 mmol) và natri cacbonat (0,051 g, 0,483 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (2,0 ml) được súc bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 4 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký (silic oxit, 25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060, 87 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,35 - 12,26

(m, 1H), 8,31 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 553 $[M+H]^+$.

Ví dụ 94: 4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 94a: metyl 5-bromo-6-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)nicotinat

Kết hợp metyl 5-bromo-6-clonicotinat (1,50 g, 6,00 mmol), 4-clo-2,6-dimetylphenol (0,940 g, 6,00 mmol), và xesi cacbonat (2,93 g, 9,00 mmol) trong dimetyl sulfoxit (6 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2 giờ, để nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,01 g, 90 %).

Ví dụ 94b: 2-(5-bromo-6-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Bổ sung metylmagie clorua 3M trong tetrahydrofuran (5,40 ml, 16,2 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 94a (2,00 g, 5,40 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 giờ, xử lý bằng amoni clorua trong nước 5 % cẩn thận, và phân chia với etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20-40 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,01 g, 51 %).

Ví dụ 94c: 4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 94c (38 mg, 75 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 94b thay thế cho Ví dụ 11. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,33 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 509 $(M+H)^+$.

Ví dụ 95: *N*-tert-butyl-4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 95 (47 mg, 88%) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 94b thay thế cho Ví dụ 29b. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,84 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 537 (M+H) $^+$.

Ví dụ 96: *N*-etyl-4-[3-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 96a: metyl 6-bromo-5-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)picolinat

Ví dụ 96a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, metyl 6-bromo-5-flopicolinat thay thế cho metyl 3-bromo-4-flobenzoat.

Ví dụ 96b: 2-(6-bromo-5-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol

Ví dụ 96b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28d, Ví dụ 96a thay thế cho Ví dụ 28c.

Ví dụ 96c: *N*-etyl-4-[3-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 96c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 96b thay thế cho Ví dụ 1l. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,31 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (qd, $J = 7,2, 5,1$ Hz, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,47 (s, 6H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 493,1 (M+H) $^+$.

Ví dụ 97: *N*-tert-butyl-4-[3-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Muối axit trifloaxetic của Ví dụ 97 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 96b thay thế cho Ví dụ 29b. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC (cột C18, CH₃CN/nước (axit trifloaxetic 0,1 %)). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 16,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,53 – 7,36 (m, 1H), 7,22 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 6,87 – 6,71 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 521,1 (M+H) $^+$.

Ví dụ 98: 4-{2-[2-(điflometyl)-4-flo-6-metylphenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 98a: 2-(dimetoxymetyl)-4-flo-6-metylphenol

Xử lý dung dịch của 5-flo-2-hydroxy-3-metylbenzaldehyt (0,38 g, 2,47 mmol) trong metanol (12,4 ml) ở nhiệt độ 0 °C dưới khí nitơ bằng titan (IV) clorua (60 µl, 0,06 mmol) và khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 20 phút. Bổ sung trietylamin (100 µl, 0,72 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 1 giờ. Để cho nhiệt độ tăng lên từ từ đến 10 °C trong khi khuấy trong 4,5 giờ nữa. Sau đó hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 50 ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,339 g, hiệu suất 62 %, độ tinh khiết 90 %).

Ví dụ 98b: metyl 3-bromo-4-(2-(dimetoxymetyl)-4-flo-6-metylphenoxy)benzoat

Ví dụ 98b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, Ví dụ 98a thay thế cho Ví dụ 35a. Gia nhiệt hỗn hợp trong thời gian 5 giờ thay vì 2 giờ.

Ví dụ 98c: metyl 3-bromo-4-(4-flo-2-formyl-6-metylphenoxy)benzoat

Xử lý dung dịch của Ví dụ 98b (0,29 g, 0,7 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) bằng hydro clorua dung dịch (2 M trong nước, 0,35 ml, 0,7 mmol) và khuấy ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 1,25 giờ. Sau đó để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường, trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nó được phân chia giữa etyl axetat và nước, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,251 g, 98 %).

Ví dụ 98d: metyl 3-bromo-4-(2-(điflometyl)-4-flo-6-metylphenoxy)benzoat

Bổ sung từng giọt dung dịch của Ví dụ 98c (0,25 g, 0,68 mmol) trong diclometan (5 ml) vào dung dịch của diethylamino lưu huỳnh triflorua (0,25 ml, 1,9 mmol) trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3,5 giờ. Làm dừng cẩn thận hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Các lớp được tách riêng và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Các lớp nước được kết hợp và chiết bằng diclometan (2 x 40 ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 50 g Biotage KP-Sil Snap, từ 0 đến 12 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,26 g, 97 %).

Ví dụ 98e: 2-(3-bromo-4-(2-(diflometyl)-4-flo-6-metylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Ví dụ 98e được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35c, Ví dụ 98d thay thế cho Ví dụ 35b. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm thay vì 30 phút.

Ví dụ 98f: 4-{2-[2-(diflometyl)-4-flo-6-metylphenoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 98f được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 98e thay thế cho Ví dụ 1l. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C qua đêm thay vì 3 giờ. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,34 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,95 (t, *J* = 54,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,27 (qd, *J* = 7,2, 5,7 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 528,2 (*M*+H)⁺.

Ví dụ 99: 4-[2-(3-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 99a: 2,6-dimetylphenyl axetat

Bổ sung 4 giọt H₂SO₄ đặc vào dung dịch của 2,6-dimetylphenol (10 g, 82 mmol) trong axetic anhydrua (30 ml) ở nhiệt độ 0 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20 °C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nước đá và chiết sản phẩm bằng etyl axetat (3 x 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3 x 30 ml) và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17,6 g, 77 mmol, hiệu suất 94 %).

Ví dụ 99b: 2,6-dimetyl-3-nitrophenyl axetat

Bổ sung từng giọt huyền phù của đồng nitrat trihydrat (51,9 g, 215 mmol) trong axetic anhydrua (10 ml) vào dung dịch của Ví dụ 99a (17,6 g, 77 mmol) trong axetic anhydrua (10 ml) ở tốc độ mà nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 10 °C. Sau khi kết thúc việc bổ sung, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong thời gian 20 phút, sau đó làm ấm lên đến 40 °C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá và chiết sản phẩm bằng etyl axetat (3 x 150 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch natri cacbonat (3 x 30 ml) và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, (17,8 g, 55,7 mmol, hiệu suất 72,6 %), dưới dạng dầu không màu.

Ví dụ 99c: 2,6-dimetyl-3-nitrophenol

Bổ sung Ví dụ 99b (1,1 g, 5,26 mmol) vào dung dịch của natri hydroxit (1,682 g, 42,1 mmol) trong nước (20 ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20 °C trong thời gian 18 giờ. Điều chỉnh độ pH về 2-3 bằng dung dịch HCl 15 %. Chiết sản phẩm bằng etyl axetat (4 x 20 ml), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (810 mg, 4,85 mmol, hiệu suất 92 %), dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 99d: 3-amino-2,6-dimethylphenol

Bổ sung kẽm (1,956 g, 29,9 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 99c (5 g, 29,9 mmol) trong axit axetic (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 90 phút. Sau khi để nguội, lọc hỗn hợp phản ứng và điều chỉnh độ pH đến khoảng 8 bằng natri cacbonat rắn. Sau đó chiết hỗn hợp bằng etyl axetat ba lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, metanol 5 % trong diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,6 g, 23,09 mmol, hiệu suất 77 %).

Ví dụ 99e: methyl 4-(3-amino-2,6-dimethylphenoxy)-3-bromobenzoat

Ví dụ 99e được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, Ví dụ 99d thay thế cho Ví dụ 35a.

Ví dụ 99f: methyl 3-bromo-4-(3-clo-2,6-dimethylphenoxy)benzoat

Gia nhiệt dung dịch của đồng (II) sulfat (54,7 mg, 0,343 mmol) và natri clorua (53,4 mg, 0,914 mmol) trong nước (6 ml) lên 95 °C, và sau đó bổ sung dung dịch của natri hydroxit (13,71 mg, 0,343 mmol) và natri metabisulfit (19,54 mg, 0,103 mmol) trong nước (5 ml) vào dung dịch nóng này. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong thời gian 20 phút, sau đó để nguội xuống 75 °C. Hòa tan Ví dụ 99e (80 mg, 0,228 mmol) trong dioxan (1 ml), HCl đặc (2 ml), và nước (1 ml), và làm lạnh hỗn hợp xuống -5~0 °C. Bổ sung vào dung dịch này natri nitrit (17,34 mg, 0,251 mmol) trong 1 ml nước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung hỗn hợp phản ứng này vào dung dịch CuCl mới điều chế ở nhiệt độ 75 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ, và sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 30 ml) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng 5

% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, (38 mg, 0,074 mmol, hiệu suất 32,4 %).

Ví dụ 99g: 2-(3-bromo-4-(3-clo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Ví dụ 99g được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28d, Ví dụ 99f thay thế cho Ví dụ 28c.

Ví dụ 99h: 4-[2-(3-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 99h được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 99g thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,42 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 508,1 (*M*+H)⁺.

Ví dụ 100: *N-tert*-butyl-4-[2-(2,6-diclo-4-flophenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 100a: metyl 5-bromo-6-(2,6-diclo-4-flophenoxy)nicotinat

Kết hợp metyl 5-bromo-6-clonicotinat (1,384 g, 5,53 mmol), 2,6-diclo-4-flophenol (1,0 g, 5,53 mmol) và xesi cacbonat (2,70 g, 8,29 mmol) trong dimetyl sulfoxit (11,05 ml) dưới argon trong ống kín và khuấy ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng cách tán nhỏ trong heptan/etyl axetat 9:1 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,386 g, 69 %).

Ví dụ 100b: 2-(5-bromo-6-(2,6-diclo-4-flophenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt dung dịch của Ví dụ 100a (1,516 g, 3,84 mmol) trong tetrahydrofuran (16 ml) vào bột nhão của xeri(III) clorua (1,135 g, 4,61 mmol) trong tetrahydrofuran (16 ml) dưới nitơ ở nhiệt độ 5 °C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 1,5 giờ, làm lạnh xuống -78 °C và xử lý từng giọt với metylmagie clorua (3,84 ml, 11,51 mmol, 3,0 M trong tetrahydrofuran). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ và để cho ấm lên đến nhiệt độ môi trường, rót vào amoni clorua trong nước 5 % và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (silicagel, 0-50 % etyl axetat trong

heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt mà hóa rắn khi để yên (1,19 g, 78 %).

Ví dụ 100c: *N-tert-butyl-4-[2-(2,6-diclo-4-flophenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrollo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Kết hợp Ví dụ 32c (0,05 g, 0,134 mmol), Ví dụ 100b (0,053 g, 0,134 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,68 mg, 4,02 μ mol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (3,92 mg, 0,013 mmol) và natri cacbonat (0,057 g, 0,536 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (1,8 ml) được súc bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 18 giờ dưới argon ở nhiệt độ 50 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (silic oxit, 25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,05 g, 63%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 101: *4-[2-(2,6-diclo-4-flophenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-N-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrollo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Kết hợp Ví dụ 1h (0,05 g, 0,145 mmol), Ví dụ 100b (0,057 g, 0,145 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,98 mg, 4,35 μ mol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (4,23 mg, 0,014 mmol) và natri cacbonat (0,061 g, 0,579 mmol) và phun bằng argon trong thời gian 15 phút. Trong khi đó dung dịch của tetrahydrofuran/nước 4:1 (2,0 ml) được súc bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển bằng bơm tiêm vào bình phản ứng dưới argon. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 4 giờ dưới argon ở nhiệt độ 60 °C, để nguội, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (silic oxit, 25-60 % của etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,55 g, 68 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,31 (s, 1H),

8,32 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 533 $[M+H]^+$.

Ví dụ 102: 4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 102a: 2-(5-bromo-6-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)-1-flopropan-2-ol

Kết hợp Ví dụ 94b (556 mg, 1,50 mmol) và Selectfluor (1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat), 585 mg, 1,65 mmol) trong axetonitril (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80 ° C trong thời gian 44 giờ, để nguội đến nhiệt độ môi trường, và nó được phân chia giữa etyl axetat và natri bicacbonat bão hòa trong nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silicagel, 10-20 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (250 mg, 43 %).

Ví dụ 102b: 4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 102b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 102a thay thế cho Ví dụ 11. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20-40 % etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) và sau đó bằng HPLC pha đảo (C18, 20-80 % axetonitril/axit trifloaxetic 0,1 % trong nước) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27 mg, 42 %) dưới dạng muối axit trifloaxetic. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,31 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,56 (s, br, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 527 (M+H) $^+$.

Ví dụ 103: *N*-*tert*-butyl-4-[2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-flo-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 103 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 102a thay thế cho Ví dụ 29b. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20-40 % etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) và sau đó bằng HPLC pha đảo (C18, 20-80% axetonitril/axit trifloaxetic 0,1 % trong nước) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 42 %) dưới dạng muối axit trifloaxetic. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H),

7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,55 (s, br, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 555 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 104: *N*-etyl-4-[2-(3-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 104a: metyl 3-bromo-4-(3-flo-2,6-dimetylphenoxy)benzoat

Bổ sung từng giọt dung dịch của natri nitrit (21,67 mg, 0,314 mmol) trong nước (1 ml) vào dung dịch của Ví dụ 99e (100 mg, 0,286 mmol) trong dung dịch pyridin-HF (4 ml) ở nhiệt độ bên trong là 5 °C, và bịt kín hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 30 phút. Sau đó gia nhiệt huyền phù này lên 85 °C trong thời gian 3 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 30 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silicagel, 10 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, (59 mg, 0,120 mmol, hiệu suất 42,0 %), dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 104b: 2-(3-bromo-4-(3-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)propan-2-ol

Ví dụ 104b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28d, Ví dụ 104a thay thế cho Ví dụ 28c.

Ví dụ 104c: *N*-etyl-4-[2-(3-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 104c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 104b thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 492 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 105: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 105a: 2-(3-bromo-4-(2,6-dimetylphenoxy)phenyl)-4-metylpentan-2-ol

Ví dụ 105a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 3d (Phương pháp A), isobutylmagie clorua thay thế cho metylmagie clorua.

Ví dụ 105b: 4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)phenyl]-*N*-ethyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 105b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 105a thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,01 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24 (qd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,64 – 1,50 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,81 (dd, *J* = 8,9, 6,2 Hz, 3H), 0,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 516,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 106: *N*-*tert*-butyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 106 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 105a thay thế cho Ví dụ 29b. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,14 (m, 2H), 7,15 – 6,92 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 5H), 1,97 (s, 6H), 1,68 – 1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,79 (d, *J* = 6,2 Hz, 2 3H), 0,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 516,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 107: *N*-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy]phenyl}-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 107a: metyl 4-(4-axetyl-2,6-dimethylphenoxy)-3-bromobenzoat

Kết hợp metyl 3-bromo-4-flobenzoat (699 mg, 3,00 mmol), 1-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)etanon (493 mg, 3,00 mmol), và xesi cacbonat (1,47 g, 4,50 mmol) trong dimetyl sulfoxit (3 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 16 giờ, để nguội đến nhiệt độ môi trường, và phân chia với etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, 10-20 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (540 mg, 48 %).

Ví dụ 107b: 2-(4-(2-bromo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenoxy)-3,5-dimethylphenyl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt metylmagie clorua 3M trong tetrahydrofuran (2,80 ml, 8,40 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 107a (528 mg, 1,40 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -78 °C và bổ sung từng giọt lượng metylmagie clorua 3M trong tetrahydrofuran bổ sung (2,80 ml, 8,40 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ nữa, xử lý bằng amoni clorua trong nước 5% cẩn thận, và phân chia với etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20-40 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (375 mg, 68 %).

Ví dụ 107c: *N*-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 107c (50 mg, 94 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 107b thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,30 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,37 (s, 6H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI-) *m/z* 530 (M-H)⁺.

Ví dụ 108: *N*-*tert*-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 108 (54 mg, 96 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 107b thay thế cho 29b. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,37 (s, 6H), 1,34 (s, 9H). MS (ESI-) *m/z* 558 (M-H)⁺.

Ví dụ 109: 4-[2-(3-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 109a: metyl 5-bromo-6-(3-clo-2,6-dimethylphenoxy)nicotinat

Ví dụ 109a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 99f, Ví dụ 91a thay thế cho Ví dụ 99e.

Ví dụ 109b: 2-(5-bromo-6-(3-clo-2,6-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Ví dụ 109b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 28d, Ví dụ 109a thay thế cho Ví dụ 28c.

Ví dụ 109c: 4-[2-(3-clo-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 109c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 109b thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 509,2 (*M*+H)⁺.

Ví dụ 110: *N*-etyl-4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-4'-(triflometoxy)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 110a: 2-(3-bromo-4-clophenyl)propan-2-ol

Ví dụ 110a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35c, metyl 3-bromo-4-clobenzoat thay thế cho Ví dụ 35b. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm thay vì 30 phút.

Ví dụ 110b: 4-(2-clo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 110b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 110a thay thế cho Ví dụ 1l. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong thời gian 6 giờ thay vì 3 giờ.

Ví dụ 110c: *N*-etyl-4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-4'-(triflometoxy)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp Ví dụ 110b (0,035 g, 0,09 mmol), axit (4-(triflometoxy)phenyl)boronic (0,028 g, 0,135 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,0083 g, 0,009 mmol), dixyclohexyl(2',6'-dimetoxo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,011 g, 0,027 mmol) và kali florua (0,026 g, 0,45 mmol) và phun bằng nitơ trong thời gian 30 phút. Bỏ sung vào hỗn hợp này dioxan đã sục nitơ (0,9 ml) và nước (0,1 ml) qua bơm tiêm. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90 °C qua đêm và sau đó nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, xử lý bằng silicagel đã được chức hóa 3-mercaptopropyl

trong thời gian 20 phút, làm khô trên magie sulfat khan, lọc qua nút đất diatomit, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 12 g Grace Reveleris, từ 12 đến 50 % của hỗn hợp 3:1 của etyl axetat/etanol trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục và một số phân đoạn. Tinh chế các phân đoạn hỗn hợp bằng sắc ký nhanh thứ hai (cột silicagel 12 g Grace Reveleris, từ 2 đến 35 % của hỗn hợp 3:1 của etyl axetat/etanol trong heptan). Thu được hiệu suất kết hợp bằng 0,024 g (52 %) của hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,09 (s, 1H), 8,20 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,0$, 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,41 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (qd, $J = 7,2$, 5,4 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 514,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Ví dụ 111: 4-[4',4'-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)[2',3',4',5'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]]-2-yl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 111 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 110c, 2-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan thay thế cho axit (4-(triflometoxy)phenyl)boronic. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,18 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,81 (dt, $J = 14,6$, 7,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 470,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 112: 4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Hòa tan 1-hydroxybenzotriazol hydrat (9,0 mg, 0,059 mmol), Ví dụ 75c (17 mg, 0,037 mmol) trong diclometan (2,5 ml). Bỏ sung amoniac (0,5 M trong dioxan, 1,0 ml, 0,500 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường khi bỏ sung 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (13,1 mg, 0,068 mmol). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 23 giờ, và cô huyền phù màu trắng thu được trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC (cột 30 x 100 mm XBridge, rửa giải bằng $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ - CH_3CN trong nước 10 mM, 80:20 - 0:100 trong thời gian 15 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 7,26 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,31

(d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,44 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 464 (M+H)⁺.

Ví dụ 113: *N*-etyl-4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-4'-metyl[2',3',4',5'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]]-2-yl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 113 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 110c, axit (4-metylxclohex-1-en-1-yl)boronic thay thế cho axit (4-(triflometoxy)phenyl)boronic. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,07 (dt, $J = 16,6, 4,5$ Hz, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 448,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 114: 4-[2-(xcyclopent-1-en-1-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 114 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 110c, 2-(xcyclopent-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan thay thế cho axit (4-(triflometoxy)phenyl)boronic. Tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo (C18, axetonitril/nước (0,1 % axit trifluroaxetic), 10-80 %) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (s, 1H), 8,30 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,62 (p, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,24 (qd, $J = 7,2, 5,3$ Hz, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,18 (m, $J = 9,2, 7,6, 2,2$ Hz, 2H), 1,66 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS (APCI+) m/z 420,5 (M+H)⁺.

Ví dụ 115: 4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 115a: 1-(3-bromo-4-(2-clo-6-metylphenoxy)phenyl)ethan-1-on

Ví dụ 115a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, lần lượt 2-methy-6-clophenol thay thế cho Ví dụ 35a, và 1-(3-bromo-4-flophenyl)ethan-1-on thay thế cho metyl 3-bromo-4-flobenzoat.

Ví dụ 115b: 2-(2-bromo-4-(prop-1-en-2-yl)phenoxy)-1-clo-3-metylbenzen

Bổ sung *n*-butyllithi 2,5 M (2,120 ml, 5,30 mmol) vào dung dịch của metyltriphenylphosphoni bromua (1,893 g, 5,30 mmol) trong tetrahydrofuran (12 ml) ở

nhệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ, và sau đó bổ sung Ví dụ 115a (900 mg, 2,65 mmol) trong 2 ml tetrahydrofuran vào dung dịch phản ứng. Để cho hỗn hợp phản ứng từ từ ấm lên đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau đó hỗn hợp làm dừng phản ứng bằng nước. Hỗn hợp được phân chia giữa nước (15 ml) và etyl axetat (15 ml), chiết bằng etyl axetat (10 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng hexan: axetat 100:5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, (810 mg, 2,267 mmol, hiệu suất 86 %), dưới dạng dầu không màu.

Ví dụ 115c: 2-(3-bromo-4-(2-clo-6-metylphenoxy)phenyl)propan-1,2-diol

Bổ sung kali hexaxyanoferrat (III) (3,949 g, 12,00 mmol) và kali osmat dihydrat (35,4 mg, 0,096 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 115b (810 mg, 2,399 mmol) và kali cacbonat (995 mg, 7,20 mmol) trong nước (15 ml) và tert-butanol (15,000 ml) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa nước (15 ml) và etyl axetat (25 ml), chiết bằng etyl axetat (3 x 20 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silicagel, etyl axetat/dầu mỏ 1:2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (620 mg, 1,668 mmol, hiệu suất 69,5 %).

Ví dụ 115d: 4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 115d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 115c thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,34 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (dd, *J* = 5,6, 2,7 Hz, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 510,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 116: *N*-tert-butyl-4-[2-(2-clo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 116 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 115c thay thế cho Ví dụ 29b. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,8 Hz,

1H), 3,60 (s, 3H), 3,46 – 3,39 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 538,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 117: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 117a: etyl 4-(2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-1-tosyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylat

Ví dụ 117a (615 mg, 98 %) được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 75b, Ví dụ 3d thay thế cho Ví dụ 35c.

Ví dụ 117b: axit 4-(2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxylic

Kết hợp Ví dụ 117a (610 mg, 0,970 mmol) và lithi hydroxit (232 mg, 9,70 mmol) trong hỗn hợp của dioxan (15 ml) và nước (5 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 2 giờ, để nguội, pha loãng bằng nước, điều chỉnh độ pH về 4 bằng cách bổ sung HCl 1M, lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (322 mg, 74 %).

Ví dụ 117c: 4-[2-(2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp Ví dụ 117b (89 mg, 0,20 mmol), 1-hydroxybenzotriazol hyđra (49 mg, 0,32 mmol), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (61 mg, 0,32 mmol) và amoniac 0,5 M trong dioxan (6,0 ml, 3,0 mmol) trong diclometan (1 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 48 giờ. Lại bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này amoniac 0,5 M trong dioxan (6,0 ml, 3,0 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 48 giờ nữa. Lại bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này amoniac 0,5 M trong dioxan (6,0 ml, 3,0 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 48 giờ nữa và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20-40 % etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (25 mg, 28 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,13 – 7,00 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺.

Ví dụ 118: *N-tert-butyl-4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 118a: 1-(3-bromo-4-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)phenyl)ethan-1-on

Ví dụ 118a được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 35b, lần lượt 2-methy-4-flo-6-clolphenol thay thế cho Ví dụ 35a, và 1-(3-bromo-4-flophenyl)ethan-1-on thay thế cho metyl 3-bromo-4-flobenzoat.

Ví dụ 118b: 2-(2-bromo-4-(prop-1-en-2-yl)phenoxy)-1-clo-5-flo-3-metylbenzen

Ví dụ 118b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 115b, Ví dụ 118a thay thế cho Ví dụ 115a.

Ví dụ 118c: 2-(5-bromo-6-(3-flo-2,6-dimetylphenoxy)pyridin-3-yl)propan-2-ol

Ví dụ 118c được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 115c, Ví dụ 118b thay thế cho Ví dụ 115b.

Ví dụ 118d: *N-tert-butyl-4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit*

Ví dụ 118d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 37, Ví dụ 118c thay thế cho Ví dụ 29b. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 – 3,60 (m, J = 5,9 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 556,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 119: 4-[2-(2-clo-4-flo-6-metylphenoxy)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 119 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 118c thay thế cho Ví dụ 1l. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,42 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 528,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 120: 4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*,6-dimetyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 120a: 4-bromo-*N*,6-dimetyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Xử lý Ví dụ 32a (1,084 g, 4 mmol) trong diclometan (25 ml) bằng oxalyl diclorua (0,700 ml, 8,00 mmol) và *N,N*-dimetylformamit (0,062 ml, 0,800 mmol). Khí được tạo ra, và hỗn hợp phản ứng chuyển từ huyền phù màu trắng thành huyền phù mịn màu vàng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, và xử lý phần cặn bằng tetrahydrofuran (20 ml) và *N,N*-dimetylformamit (10 ml). Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này metanamin 2,0 N trong tetrahydrofuran (20,00 ml, 40,0 mmol). Khuấy huyền phù màu trắng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 giờ. Loại bỏ tetrahydrofuran dư dưới áp suất giảm. Rót hỗn hợp còn lại vào nước (300 ml). Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,95 g, hiệu suất 84 %) sau khi làm khô trong lò chân không qua đêm.

Ví dụ 120b: 2-(4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol

Làm lạnh dung dịch của Ví dụ 35c (21 g, 59,5 mmol) trong tetrahydrofuran (396 ml) xuống -78 °C và bổ sung *n*-butyl lithi (71,3 ml, 178 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút. Bổ sung 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan nguyên chất (37,6 ml, 184 mmol). Loại bỏ bể làm lạnh sau khi 10 phút và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ môi trường trong một giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung natri cacbonat bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô qua sắc ký nhanh bằng cách sử dụng cột Grace silicagel rửa giải bằng 10-25 % etyl axetat/heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 g, 63 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 120c: 4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-*N*,6-dimetyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Gia nhiệt hỗn hợp của Ví dụ 120a (0,057 g, 0,2 mmol), Ví dụ 120b (0,096 g, 0,240 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,012 g, 10,00 μ mol), và xesi florua (0,091 g, 0,600 mmol) trong dimetoxetan (1 ml) và metanol (0.5 ml) ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 40 phút dưới điều kiện gia nhiệt vi sóng. Tái hỗn hợp phản ứng lên trên hộp chứa silicagel 15 g, và làm khô. Sau đó tái nó lên cột silicagel 12 g, rửa giải bằng metanol: etyl axetat 15:85 để tạo ra sản phẩm thô, mà sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột C18, axetonitril/nước (axit trifloaxetic 0,1 %)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề

mục (0,062 g, 0,130 mmol, hiệu suất 64,9 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,26 – 12,09 (m, 1H), 8,31 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,74 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 478,1 (M+H) $^+$.

Ví dụ 121: *N*-xyclopropyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 121a: 4-bromo-*N*-xyclopropyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Xử lý dung dịch của Ví dụ 32a (1 g, 3,69 mmol) trong dimetyl sulfoxit (18,5 ml) bằng 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (HATU, 1,543 g, 4,06 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (2 ml, 11,45 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 5 phút và sau đó xử lý bằng xyclopropanamin (0,3 ml, 4,33 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Bổ sung nước (80 ml) vào hỗn hợp phản ứng, gây ra sự kết tủa của chất rắn màu vàng sáng. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, súc rửa bằng 300 ml nước và 50 ml heptan, và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 65 °C để tạo ra 0,966 g (84%) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 121b: *N*-xyclopropyl-4-(2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp Ví dụ 121a (0,12 g, 0,387 mmol), Ví dụ 120b (0,155 g, 0,387 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,018 g, 0,019 mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,017 g, 0,058 mmol) và natri cacbonat (0,176 g, 1,664 mmol) và phun bằng nitơ trong thời gian 30 phút. Bổ sung vào hỗn hợp này tetrahydrofuran đã được sục nitơ (2 ml) và nước (0,5 ml) qua bơm tiêm. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong 4,5 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, xử lý bằng silicagel đã được chức hóa 3-mercaptopropyl qua đêm, làm khô trên magie sulfat khan, lọc qua nút đất diatomit, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 24 g Grace Reveleris, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 60 % của hỗn hợp 3:1 của etyl axetat/etanol trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp. Tinh chế nguyên liệu bằng sắc ký nhanh thứ hai (cột silicagel 24 g Grace Reveleris, từ 15 đến 35

% của hỗn hợp 3:1 của etyl axetat/etanol trong heptan) để tạo ra 0,147 g (75%) hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,82 (tq, $J = 7,7, 4,0$ Hz, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 0,70 (td, $J = 7,0, 4,9$ Hz, 2H), 0,52 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 504,1 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 122: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 122a: 2-(2-bromo-4-iodophenoxy)-5-flo-1,3-dimetylbenzen

Gia nhiệt hỗn hợp của 2-bromo-1-flo-4-iodobenzen (3,01 g, 10 mmol), Ví dụ 35a (1,472 g, 10,50 mmol), và xesi cacbonat (3,42 g, 10,50 mmol) trong dimetylsulfoxit (20 ml) ở nhiệt độ 110 °C qua đêm. Sau khi để nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung hai lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,21 g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 122b: 1-(3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)xyclobutan-1-ol

Làm lạnh Ví dụ 122a (0,421 g, 1,0 mmol) trong hexan (10 ml) xuống -78 °C. Bổ sung vào dung dịch này *tert*-butyllithi 1,7 M (0,647 ml, 1,1 mmol) ở nhiệt độ -78 °C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung toluen (3 ml), và dung dịch trở nên trong. Bổ sung vào dung dịch này xyclobutanon (0,105 g, 1,5 mmol) trong toluen (1 ml). Để cho phản ứng ấm lên từ từ đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa. Sau đó nó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung hai lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 10 % etyl axetat trong haptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,086 g, 0,235 mmol, hiệu suất 24 %).

Ví dụ 122c : *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 122c được điều chế theo quy trình để điều chế Ví dụ 28e, Ví dụ 122b thay thế cho Ví dụ 28d. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 5,4$ Hz,

1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31 – 3,19 (m, 2H), 2,49 – 2,38 (m, 2H), 2,24 (ddd, J = 11,6, 9,2, 7,2 Hz, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 1H), 1,16 – 1,05 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 504,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 123: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 123a: 3-(3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)oxetan-3-ol

Ví dụ 123a được điều chế theo quy trình để điều chế Ví dụ 122b, oxetan-3-on thay thế cho xyclobutanon.

Ví dụ 123b: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 123b được điều chế theo quy trình để điều chế Ví dụ 28e, Ví dụ 123a thay thế cho Ví dụ 28d. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,31 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,78 – 4,67 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (qd, J = 7,2, 5,3 Hz, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 506,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 124: *N*-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimetylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 124a: metyl 6-(4-axetyl-2,6-dimetylphenoxy)-5-bromonicotinat

Kết hợp metyl 5-bromo-6-clonicotinat (751 mg, 3,00 mmol), 1-(4-hydroxy-3,5-dimetylphenyl)etanon (493 mg, 3,00 mmol), và xesi cacbonat (1,47 g, 4,50 mmol) trong dimetyl sulfoxit (3 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 2 giờ, để nguội đến nhiệt độ môi trường, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (980 mg, 86 %).

Ví dụ 124b: 2-(4-((3-bromo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)oxy)-3,5-dimetylphenyl)propan-2-ol

Bổ sung từng giọt metylmagie clorua 3M trong tetrahydrofuran (5,13 ml, 15,4 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 124a (970 mg, 2,56 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml)

ở nhiệt độ -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 giờ, xử lý cẩn thận bằng amoni clorua trong nước 5 %, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20-40 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (854 mg, 84 %).

Ví dụ 124c: *N*-etyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Kết hợp Ví dụ 1h (34,5 mg, 0,100 mmol), Ví dụ 124b (39,4 mg, 0,100 mmol), natri cacbonat (37,1 mg, 0,350 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (2,75 mg, 3,00 μ mol) và 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (2,63 mg, 9,00 μ mol)) trong ống vi sóng và sục bằng nitơ trong thời gian 15 phút. Sục hỗn hợp của tetrahydrofuran (2 ml) và nước (0,5 ml) bằng nitơ trong thời gian 15 phút và chuyển vào bình phản ứng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội đến nhiệt độ môi trường, và nó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, xử lý bằng silicagel chức hóa 3-mercaptopropyl, lọc, và cô. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20-60 % etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, 94 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). (ESI⁺) *m/z* 533 (M+H)⁺.

Ví dụ 125: *N*-*tert*-butyl-4-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy]pyridin-3-yl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 125 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 124c, Ví dụ 32c thay thế cho Ví dụ 1h. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20-40 % etyl axetat/etanol 3:1 trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (49 mg, 87 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,89

(s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,38 (s, 9H). (ESI+) m/z 561 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 126: 4-{5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-

(triflometyl)phenoxy]phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 126a: 1-(3-bromo-4-(2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy)phenyl)ethan-1-on

Khuấy hỗn hợp của 2-metyl-6-(triflometyl)phenol (213 mg, 1,21 mmol), xesi cacbonat (751 mg, 2,30 mmol), và 1-(3-bromo-4-flophenyl)etanon (250 mg, 1,15 mmol) trong dimetyl sulfoxit (3 ml) ở nhiệt độ 60 °C trong ống kín trong thời gian 2 ngày và sau đó ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian một ngày nữa. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường và nó được phân chia giữa etyl axetat (50 ml) và nước (20 ml). Chiết lớp nước bằng etyl axetat hai lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, từ 5 % đến 20 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (180 mg, hiệu suất 39 %). MS (ESI+) m/z 373,0, 375,0 (M , $M+2$)⁺.

Ví dụ 126b: 2-(2-bromo-4-(prop-1-en-2-yl)phenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)benzen

Bổ sung *n*-butyl lithi (0,703 ml, 1,6 M trong tetrahydrofuran, 1,13 mmol) vào dung dịch của metyltriphenylphosphoni bromua (402 mg, 1,13 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10 ml) ở nhiệt độ 0 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung Ví dụ 126a (280 mg, 0,750 mmol) trong 2 ml tetrahydrofuran vào dung dịch phản ứng và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến 15 °C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa nước (10 ml) và etyl axetat (30 ml). Lớp hữu cơ được tách riêng và chiết lớp nước bằng etyl axetat (20 ml) một lần nữa. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, từ 5 % đến 10 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (230 mg, hiệu suất 83 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,09 (s, 6H).

Ví dụ 126c: 2-(3-bromo-4-(2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy)phenyl)propan-1,2-diol

Bổ sung kali hexaxynoferat(III) (1020 mg, 3,10 mmol) và kali osmat dehydrat (9,13 mg, 0,025 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 126b (230 mg, 0,620 mmol) và kali

cacbonat (257 mg, 1,86 mmol) trong nước (15 ml) và *tert*-butanol (15 ml) ở nhiệt độ 15 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 15 °C trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước và chiết sản phẩm bằng etyl axetat (3 x 30 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silicagel, từ 50 % đến 100 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (230 mg, hiệu suất 92 %). MS (ESI+) m/z 387,0, 389,1 (M-18, M-16)⁺.

Ví dụ 126d: 4-{5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 126d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 126c thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,73 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 544,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 127: *N*-*tert*-butyl-4-{5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-[2-metyl-6-(triflometyl)phenoxy]phenyl}-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 127 được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 32d, Ví dụ 126d thay thế cho Ví dụ 3d. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,73 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 572,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 128: 4-[5-(2,5-dihydroxypentan-2-yl)-2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 128a: 2-(2-bromo-4-iodophenoxy)-5-flo-1,3-dimetylbenzen

Gia nhiệt hỗn hợp của 2-bromo-1-flo-4-iodobenzen (3,01 g, 10 mmol), 4-flo-2,6-dimetylphenol (1,47 g, 10,5 mmol), và xesi cacbonat (3,42 g, 10,5 mmol) trong dimetyl sulfoxit (20 ml) ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân

chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung hai lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silicagel, 2 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,21 g, hiệu suất 76 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,1, 0,7 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,00 (t, J = 0,6 Hz, 6H).

Ví dụ 128b: 1-(3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)-4-hydroxybutan-1-on

Gia nhiệt hỗn hợp của Ví dụ 128a (0,421 g, 1,0 mmol), tributyl(4,5-dihydrofuran-2-yl)stannane (0,395 g, 1,100 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,058 g, 0,050 mmol) trong toluen (5 ml) ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silicagel, etyl axetat 20 % trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,29 g, hiệu suất 76 %).

Ví dụ 128c: 4-(3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)pentan-1,4-diol

Xử lý Ví dụ 128b (0,1 g, 0,262 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) bằng metylmagie bromua (0,350 ml, 3 M trong tetrahydrofuran, 1,049 mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Làm dừng hỗn hợp phản ứng cẩn thận với metanol và sau đó nó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung hai lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (rửa giải silicagel, 30 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,079 g, hiệu suất 76 %). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 2H), 7,09 – 7,02 (m, 4H), 6,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,29 (tdd, J = 6,7, 5,2, 1,5 Hz, 4H), 2,05 (d, J = 0,6 Hz, 11H), 1,70 – 1,56 (m, 4H), 1,38 (s, 6H), 1,23 – 1,10 (m, 3H). MS (DCI+) m/z 398,1 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 128d: 4-[5-(2,5-dihydroxypentan-2-yl)-2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl]-*N*-etyl-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrulo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 128d được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 128c thay thế cho Ví dụ 11. ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,34 – 3,20 (m, 4H), 2,00 (s, 6H), 1,72 – 1,59 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 1H),

1,24 (ddd, $J = 12,3, 8,8, 5,8$ Hz, 1H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 536,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 129: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(4-hydroxyoxan-4-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 129a: 4-(3-bromo-4-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)phenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol

Làm lạnh Ví dụ 128a (0,842 g, 2 mmol) trong hexans (20 ml) xuống -78 °C. Bổ sung vào dung dịch này *tert*-butyllithi (1,35 ml, 2,30 mmol) ở nhiệt độ -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 1 giờ. Sau đó để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ môi trường, và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1 giờ. Lại làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -78 °C. Bổ sung vào dung dịch này dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on (0,200 g, 2 mmol) trong toluen (1 ml). Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước bằng lượng etyl axetat bổ sung hai lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silicagel, 10 % etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,14 g, hiệu suất 18 %). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 3,77 – 3,54 (m, 4H), 2,6 (s, 6H), 1,89 (td, $J = 12,7, 5,2$ Hz, 2H), 1,58 (td, $J = 12,6, 5,9$ Hz, 2H). MS (ESI-) m/z 394,9 (M-H)⁻.

Ví dụ 129b: *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(4-hydroxyoxan-4-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit

Ví dụ 129b được điều chế theo quy trình dùng để điều chế Ví dụ 1m, Ví dụ 129a thay thế cho Ví dụ 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 - 12,22 (m, 1H), 8,32 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,81 - 3,64 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (td, $J = 7,3, 5,2$ Hz, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,94 (dt, $J = 12,5, 6,7$ Hz, 2H), 1,55 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 534,1 (M+H)⁺.

g. Ví dụ sinh học

Thử nghiệm liên kết miền bromodomain

Thử nghiệm chuyển giao năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải thời gian (time-resolved fluorescence resonance energy transfer - TR-FRET) được sử dụng để xác định ái lực của hợp chất của các Ví dụ được liệt kê trong Bảng 1 đối với mỗi bromodomain của BRD4. Bromodomain thứ nhất (BDI: các axit amin K57-E168) và thứ hai (BDII: các axit amin E352- M457) được gắn đuôi His của BRD4 được biểu hiện và tinh chế. Chất ức chế BET được gắn nhãn Alexa647 được sử dụng làm mẫu dò huỳnh quang trong thử nghiệm này.

Tổng hợp hợp chất ức chế bromodomain được gắn nhãn Alexa647

Axit 2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetic.

Tạo huyền phù methyl 2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetat (xem ví dụ, WO 2006129623) (100,95 mg, 0,243 mmol trong 1 ml metanol mà được bổ sung dung dịch mới điều chế của lithi hydroxit monohydrat (0,973 ml, 0,5 M, 0,487 mmol) vào đó và lắc ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ. Làm bay hơi metanol và điều chỉnh độ pH bằng axit clohydric trong nước (1 M, 0,5 ml, 0,5 mmol) và chiết bốn lần với etyl axetat. Làm khô các lớp etyl axetat kết hợp trên magie sulfat và làm bay hơi để tạo ra axit 2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetic (85,3 mg, 87,0%); ESI-MS $m/z = 401,1 [(M+H)^+]$ mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

N-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etyl)-2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetamid bis(2,2,2-trifloaxetat).

Kết hợp axit 2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetic (85,3 mg, 0,213 mmol) với 2,2'-(etan-1,2-diylbis(oxy))dietanamin (Sigma-Aldrich, 0,315 mg, 2,13 mmol) được kết hợp trong 5 ml dimetylformamid khan. Bổ sung (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yloxy)tripyrolidin-1-ylphosphoni hexaflophosphat(V) (PyBOB, CSBio, Menlo Park CA; 332 mg, 0,638 mmol) và lắc phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Pha loãng phản ứng đến 6 ml bằng dimetylsulfoxit:nước (9:1, thể tích:thể tích) và tinh chế trong hai lần phun bằng cột Waters Deltapak C18 200 x 25 mm thu gom theo thời gian rửa giải bằng gradien của axit trifloaxetic 0,1% (thể tích/thể tích) trong nước và axetonitril. Các phân đoạn

chứa hai sản phẩm tinh chế được làm khô lạnh để tạo ra *N*-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etyl)-2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (134,4 mg, 82,3%); ESI-MS m/z = 531,1 [(M+H)⁺]; 529,1 [(M-H)⁻] và (*S*,*Z*)-*N,N'*-(2,2'-(etan-1,2-diylbis(oxy))bis(etan-2,1-diyl))bis(2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetamit) bis(2,2,2-trifloaxetat) (3,0 mg, 1,5%); ESI-MS m/z = 913,2 [(M+H)⁺]; 911,0 [(M-H)⁻].

N-(2-(2-(2-amido-(Alexa647)-etoxy)etoxy)etyl)-2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetamit(2,2,2-trifloaxetat).

N-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etyl)-2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (5,4 mg, 0,0071 mmol) được kết hợp với axit carboxylic Alexa Fluor® 647, succinimidyl este (Life Technologies, Grand Island, NY; 3 mg, 0,0024 mmol) được kết hợp trong 1 ml dimetylsulfoxit khan chứa diisopropyletylamin (1% thể tích/thể tích) và lắc ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Pha loãng phản ứng đến 3 ml bằng dimetylsulfoxit:nước (9:1, thể tích:thể tích) và tinh chế trong một lần phun bằng cột Waters Deltapak C18 200 x 25 mm thu gom theo thời gian rửa giải bằng gradien của axit trifloaxetic 0,1% (thể tích/thể tích) trong nước và axetonitril. Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh chế được làm khô lạnh để tạo ra *N*-(2-(2-(2-amido-(Alexa647)-etoxy)etoxy)etyl)-2-((6*S*,*Z*)-4-(4-clophenyl)-2,3,9-trimetyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]điazepin-6-yl)axetamit(2,2,2-trifloaxetat) (1,8 mg); MALDI-MS m/z = 1371,1, 1373,1 [(M+H)⁺] dưới dạng bột màu xanh nước biển đậm.

Thử nghiệm

Dãy pha loãng hợp chất được điều chế trong DMSO thông qua sự pha loãng theo dãy xấp xỉ 3 lần. Dịch pha loãng hợp chất được bổ sung trực tiếp vào đĩa thử nghiệm thể tích nhỏ, màu trắng (Perkin Elmer Proxiplate 384 Plus# 6008280) bằng cách sử dụng Labcyte Echo kết hợp với các robot Labcyte Access và Thermo Multidrop CombinL. Sau đó tạo huyền phù hợp chất này trong tám micro lít (μl) chất đệm thử nghiệm (natri phosphat 20 mM, độ pH 6,0, NaCl 50 mM, muối đinatri của axit etylendiāmintetraaxetic dihydrat 1 mM, Triton X-100 0,01%, DL-Dithiothreitol 1 mM) chứa bromodomain được

gắn đuôi His, kháng thể kháng-His liên hợp Europi (Invitrogen PV5596) và mẫu dò liên hợp Alexa-647.

Nồng độ cuối cùng của 1X hỗn hợp thử nghiệm chứa 2% DMSO, 12 nM BRD4 được gắn đuôi His (BDI_K57-E168) và 100 nM mẫu dò hoặc 4 nM BRD4 được gắn đuôi His (BDII_E352-M457) và 30 nM mẫu dò, và 1 nM kháng thể kháng-đuôi His liên hợp Europi, và nồng độ hợp chất nằm trong khoảng: 49,02 μ M-0,61 nM hoặc 0,98 μ M – 0,15 nM.

Sau khi cân bằng trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng, tỉ lệ TR-FRET được xác định bằng cách sử dụng máy đọc đĩa nhiều nhãn Envision (Ex 340, Em 495/520).

Dữ liệu TR-FRET được chuẩn hóa đến trung bình của 24 đối chứng không chứa hợp chất ("cao") và 8 đối chứng chứa 1 μ M mẫu dò không được gắn nhãn ("thấp"). Tỉ lệ phần trăm ức chế được dựng đồ thị dưới dạng hàm của nồng độ hợp chất và dữ liệu được làm khớp với phương trình logistic 4 tham số để thu được IC₅₀. Hằng số ức chế (K_i) được tính từ IC₅₀, K_d mẫu dò và nồng độ mẫu dò.

Giá trị K_i trung bình được báo cáo trong Bảng 1.

Bảng 1

Ví dụ #	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57- E168) (μ M)	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352- M457) (μ M)
1	0,462	0,0023
2	0,220	0,0030
3	0,404	0,0011
4	0,215	0,0031
5	0,187	0,0016
6	0,273	0,0023
7	0,632	0,0041
8	0,359	0,0023
9	0,601	0,0038
10	0,715	0,0054
11	0,170	0,0026

Ví dụ #	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57- E168) (μ M)	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352- M457) (μ M)
12	0,097	0,0019
13	0,114	0,0020
14	0,965	0,0023
15	1,84	0,0265
16	0,333	0,0023
17	0,467	0,0030
18	0,449	0,0038
19	0,196	0,0040
20	0,363	0,0031
21	0,521	0,0015
22	2,50	0,0105
23	0,701	0,0032
24	0,079	0,0017
25	0,171	0,0030
26	0,015	0,0015
27	0,044	0,0018
28	1,18	0,0054
29	0,594	0,0013
30	0,279	0,0019
31	0,260	0,0033
32	0,599	0,0028
33	0,921	0,0064
34	0,729	0,0051
35	0,426	0,0014
36	0,579	0,0034
37	0,195	0,0037
38	0,241	0,0057

Ví dụ #	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57- E168) (μ M)	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352- M457) (μ M)
39	0,640	0,0113
40	0,773	0,0021
41	0,759	0,0048
42	0,704	0,0057
43	0,525	0,0050
44	0,323	0,0073
45	1,08	0,0125
46	2,52	0,0195
47	2,06	0,0244
48	1,60	0,0060
49	0,284	0,0010
50	0,318	0,0013
51	0,263	0,0049
52	0,325	0,0009
53	0,432	0,0046
54	4,52	0,0060
55	4,69	0,0069
56	0,917	0,0047
57	2,89	0,0175
58	0,723	0,0081
59	1,77	0,0074
60	3,51	0,0075
61	1,58	0,0120
62	1,11	0,0102
63	0,406	0,0015
64	0,181	0,0004
65	0,222	0,0013

Ví dụ #	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57- E168) (μ M)	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352- M457) (μ M)
66	0,289	0,0014
67	0,259	0,0011
68	0,341	0,0022
69	0,499	0,0023
70	1,34	0,0037
71	2,31	0,0075
72	0,794	0,0013
73	0,417	0,0015
74	0,551	0,0030
75	0,743	0,0029
76	0,927	0,0087
77	0,606	0,0022
78	0,253	0,0022
79	0,225	0,0025
80	0,486	0,0052
81	0,043	0,0011
82	1,03	0,0014
83	0,350	0,0011
84	0,610	0,0019
85	0,433	0,0018
86	0,416	0,0014
87	0,501	0,0028
88	0,389	0,0011
89	0,281	0,0017
90	0,158	0,0020
91	0,271	0,0016
92	0,410	0,0121

Ví dụ #	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57- E168) (μ M)	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352- M457) (μ M)
93	0,502	0,0109
94	0,236	0,0037
95	0,333	0,0048
96	0,801	0,0091
97	0,657	0,0247
98	0,682	0,0096
99	0,431	0,0018
100	0,115	0,0056
101	0,11	0,0025
102	0,309	0,0025
103	0,450	0,0033
104	0,375	0,0012
105	1,34	0,0025
106	6,69	0,0066
107	0,231	0,0008
108	0,175	0,0016
109	0,169	0,0011
110	0,224	0,0020
111	0,150	0,0014
112	0,332	0,0023
113	0,098	0,0015
114	0,096	0,0013
115	0,323	0,0014
116	0,756	0,0029
117	0,215	0,0015
118	1,39	0,0104
119	0,346	0,0022

Ví dụ #	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDI_K57- E168) (μ M)	Ki liên kết TR-FRET: BRD4 (BDII_E352- M457) (μ M)
120	0,161	0,0008
121	0,356	0,0006
122	0,308	0,0020
123	0,168	0,0010
124	0,269	0,0017
125	0,140	0,0035
126	1,51	0,0063
127	6,58	0,0205
128	0,469	0,0013
129	0,649	0,0023
Hợp chất X	0,00209	0,000952
Hợp chất Y	0,0216	0,00132
Hợp chất Z	0,0699	0,0155

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

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

Hợp chất Z là 4-[5-(hydroxymetyl)-2-phenoxyphenyl]-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on.

Tất cả các hợp chất được thử nghiệm được phát hiện thấy là có tính chọn lọc đối với BRD4 BDII so với BRD4 BDI trong thử nghiệm TR-FRET được mô tả ở trên, và chọn lọc đối với BRD4 BDII hơn ít nhất là 10 lần BRD4 BDI. Theo một phương án, hợp chất này chọn lọc đối với BRD4 BDII hơn từ khoảng 50 đến khoảng 100 lần BRD4 BDI. Theo một phương án, hợp chất này chọn lọc đối với BRD4 BDII hơn từ khoảng 100 đến khoảng 200 lần BRD4 BDI. Theo một phương án, hợp chất này chọn lọc đối với BRD4 BDII bằng ít nhất là khoảng 200 lần BRD4 BDI.

Thử nghiệm ức chế phát triển khối u ghép ngoại lai

Tác dụng của hợp chất của Ví dụ 32, 35 và hợp chất X để ức chế sự phát triển của các khối u ghép ngoại lai SKM-1_FP1 và LNCaP-FGC được đánh giá. Chuột SCID Beige cái (Charles River) được dùng cho mô hình ghép ngoại lai bên sườn SKM-1_FP1. Chuột NSG đực (JAX Labs) được dùng cho nghiên cứu LNCaP-FGC. Các tế bào được tạo huyền phù trong PBS, được trộn với Matrigel (không chứa đỏ phenol, Becton Dickinson Biosciences Discovery Labware) ở tỉ lệ 1:4 (thể tích/thể tích) và cấy dưới da vào sườn (năm triệu tế bào cho mỗi vị trí) của con chuột. Các con chuột đã được cấy được chia ngẫu nhiên vào các nhóm và bắt đầu điều trị khi thể tích khối u trung bình là 0,2-0,25 cm³. Hợp chất được dùng qua đường miệng ở (% thể tích): 1,5% DMSO, 30% PEG 400, và 68,5% Phosol 53 MCT. Sự phát triển khối u ở sườn được đánh giá bằng cách đo kích thước khối u bằng thước kẹp và tính thể tích bằng cách sử dụng công thức ($L \times W^2/2$). Nhóm nghiên cứu bị giết chết trước khi thể tích khối u đạt 3 cm³. Sự ức chế của sự phát triển khối u được đánh giá vào lúc mà nhóm được điều trị bằng tá được bị giết chết bằng cách tính tỉ lệ của thể tích trung bình của nhóm dùng thuốc thử nghiệm với thể tích trung bình của nhóm không được điều trị (đối chứng) (T/C) và tính tỉ lệ phần trăm sự ức chế phát triển khối u (%TGI).

$$\%TGI = ((1-T/C) \times 100). \text{ Kết quả được báo cáo trong Bảng 2.}$$

Hiệu quả và khoảng phơi nhiễm của chất ức chế BET chọn lọc BDII

Hiệu quả ở AML (bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính) và ung thư tuyến tiền liệt được nghiên cứu với hai hợp chất ức chế BET chọn lọc BDII (Ví dụ 35 và Ví dụ 32), và chất ức chế liên BET (Hợp chất X), ở mảnh ghép ngoại lai SKM-1 (AML) và LNCaP (tuyến tiền liệt) ở chuột (Bảng 2).

Nghiên cứu độc học ở chuột mười bốn ngày được tiến hành với Ví dụ 35, Ví dụ 32, và Hợp chất X, và độ phơi nhiễm được dung chịu lớn nhất được xác định dựa trên các quan sát sự việc diễn ra bao gồm dấu hiệu lâm sàng, khối lượng cơ thể, và sự tiêu thụ thức ăn. Hợp chất được dùng liều lượng qua đường miệng một lần mỗi ngày, ở chuột Sprague-Dawley. Khoảng phơi nhiễm tính được từ độ phơi nhiễm được dung chịu ở chuột tương quan với độ phơi nhiễm hữu hiệu ở mô hình ghép ngoại lai ở chuột được báo cáo trong Bảng 2.

Bảng 2

	Kết quả về hiệu quả ở chuột từ nghiên cứu ghép ngoại lai						Độ phơi nhiễm được dung chịu lớn nhất ở chuột	Tỉ lệ AUC (Độ phơi nhiễm được dung chịu lớn nhất ở chuột/độ phơi nhiễm hữu hiệu ở chuột)	
Ví dụ	AML (SKM-1)			Tuyến tiền liệt (LNCaP)			AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{giờ}/\text{ml}$) (liều lượng)	AML (SKM-1)	Tuyến tiền liệt (LNCaP)
	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{giờ}/\text{ml}$)	Liều lượng (mg/kg)	%TGI	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{giờ}/\text{ml}$)	Liều lượng (mg/kg)	%TGI			
Ví dụ 35	0,84	4,7	74	1,1	4,7	64	27,5 (30 mg/kg)	32x	25x
Ví dụ 32	5	9,4	76	12,6	30	60	69,2 (30 mg/kg)	14x	5,5x
Hợp chất X	1,2	1	76	1,2	1	64	0,725 (1 mg/kg)	0,6x	0,6x

Cần hiểu rằng phần mô tả chi tiết nêu trên và các ví dụ kèm theo chỉ để minh họa và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà được xác định chỉ bằng các yêu cầu bảo hộ kèm theo và dạng tương đương của chúng. Các thay đổi và cải biến khác nhau đối với các phương án được bộc lộ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các thay đổi và cải biến này, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các thay đổi và cải biến về cấu trúc hóa học, phân tử thể, dẫn xuất, hợp chất trung gian, tổng hợp, chế phẩm và/hoặc phương pháp sử dụng theo sáng chế, có thể được tạo ra mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Tất cả các tài liệu công bố, bằng sáng chế, và đơn sáng chế

được viện dẫn ở đây chỉ được kết hợp để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng vì bất kỳ mục đích nào.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó.
2. Hợp chất *N*-etyl-4-[2-(4-flo-2,6-dimetylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-2-carboxamit.