(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) **1-0036038**

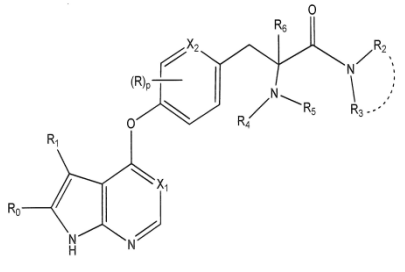
(51)[2019.01] **C07D 471/04**; A61K 31/519; C07D 519/00; C07D 487/04; A61K 31/437; A61P 11/06

(13) **B**

(21) 1-2019-04677
(22) 26/01/2018
(86) PCT/EP2018/052009 26/01/2018
(87) WO2018/138293 02/08/2018
(30) 17153785.5 30/01/2017 EP
(45) 26/06/2023 423
(43) 25/10/2019 379A
(73) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)
Via Palermo, 26/A, 43122 PARMA, Italy
(72) ACCETTA, Alessandro (IT); RANCATI, Fabio (IT); CAPELLI, Anna Maria (IT); CLARK, David Edward (GB); TISSELLI, Patrizia (IT); EDWARDS, Christine (GB); CHEGUILLAUME, Arnaud Jean Francois Auguste (FR); BHALAY, Gurdip (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT TYROSIN AMIT DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ RHO-KINAZA, DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG VÀ TỔ HỢP VÀ DỤNG CỤ LIÊN QUAN

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I



(I)

ức chế Rho Kinaza là các dẫn xuất dihydropyrimidin-carboxamit vòng đôi, phương pháp điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa chúng.

Cụ thể là các hợp chất theo sáng chế có thể hữu hiệu trong điều trị nhiều rối loạn có liên quan đến các cơ chế enzym ROCK, như bệnh phổi bao gồm hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), xơ hóa phổi tự phát (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF) và tăng huyết áp động mạch phổi (pulmonary arterial hypertension - PAH).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế Rho Kinaza (sau đây gọi là chất ức chế ROCK); cụ thể là sáng chế đề cập đến các hợp chất là dẫn xuất tyrosin amit, phương pháp điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa chúng.

Cụ thể hơn là, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế hoạt tính hoặc chức năng của các dạng tương đồng ROCK-I và/hoặc ROCK-II của protein kinaza hình thành cuộn xoắn liên kết Rho (ROCK).

Vì vậy, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu hiệu trong điều trị nhiều rối loạn có liên quan đến cơ chế enzym ROCK, như bệnh phổi bao gồm hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), xơ hóa phổi tự phát (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF) và tăng huyết áp động mạch phổi (pulmonary arterial hypertension - PAH).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza hình thành cuộn xoắn liên kết Rho (ROCK) thuộc họ AGC (PKA/PKG/PKC) gồm các serin-threonin kinaza. Hai dạng tương đồng của ROCK ở người đã được mô tả, ROCK-I (còn được đề cập đến như là p160 ROCK hoặc ROKβ) và ROCK-II (ROKα) là các protein khoảng 160 kDa chứa miền Ser/Thr kinaza đầu tận cùng N, được theo sau bởi cấu trúc cuộn xoắn, miền tương đồng pleckstrin, và vùng giàu xystein ở đầu tận cùng C (Riento, K.; Ridley, A. J. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4, 446-456).

Cả ROCK-II và ROCK-I đều được biểu hiện ở nhiều mô của động vật gặm nhấm và người bao gồm tim, tụy, phổi, gan, cơ xương, thận và não (Riento và Ridley, 2003). ROCK đã được nhận biết như phân tử tác động của RhoA, và tham gia vào nhiều chức năng của tế bào, bao gồm cấu tạo actin, bám dính tế bào, sự di

trú tế bào và sự phân bào (Riento and Ridley, 2003; Feng Y, LoGrasso PV, Defert O, Li R. Rho Kinaza (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential. J Med Chem. 2016; 59(6):2269-300). Nó cũng tham gia vào việc điều tiết sự co cơ trơn, thông qua sự phosphoryl hóa các chất tác động như phosphataza myosin mạch ngắn (myosin light chain - MLC). Thực vậy ROCK đóng vai trò quan trọng trong việc dẫn truyền tín hiệu được khởi đầu bởi một số tác nhân điều tiết sự co tế bào cơ trơn trong mạch máu và/hoặc đường hô hấp, bao gồm serotonin, angiotensin II, endothelin I, yếu tố sinh trưởng bắt nguồn từ tiểu cầu (platelet derived growth factor - PDGF) và urotensin II (Li Q, Xu Y, Li X, Guo Y, Liu G. Inhibition of Rho-kinase ameliorates myocardial remodeling and fibrosis in pressure overload and myocardial infarction: role of TGF-β1-TAK1. Toxicol Lett. 2012; 211(2):91-7; Shi J, Wei L. Rho Kinazas in cardiovascular physiology and pathophysiology: the effect of fasudil. J Cardiovasc Pharmacol. 2013; 62(4):341-54). Cho đến nay chỉ hai chất ức chế ROCK được phê chuẩn để dùng trong lâm sàng, ở Nhật Bản và/hoặc Trung Quốc: Fasudil (Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, Sugiyama H, Seto M, Takakura K. Safety and efficacy of fasudil monotherapy and fasudil-ozagrel combination therapy in patients with subarachnoid hemorrhage: sub-analysis of the post-marketing surveillance study. Neurol Med Chir (Tokyo). 2008; 48(6):241-7) đã được phê chuẩn năm 1995 để điều trị co mạch não, và ripasudil (Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Fukushima A, Suganami H, Araie M; K-115 Clinical Study Group. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) ở các bệnh nhân bị tăng nhãn áp góc mở và tăng áp lực thị giác. Acta Ophthalmol. 2016; 94(1):e26-34) đã được phê chuẩn năm 2014 để điều trị bệnh tăng nhãn áp.

Co mạch qua trung gian ROCK và loạn năng nội mô, hai thành phần chủ chốt của một số bệnh tim mạch, bao gồm, bệnh tim do tăng huyết áp, bệnh động mạch vành, chứng xơ vữa động mạch, chứng tái hẹp lại, hiện tượng Raynaud, đột quỵ và bệnh tăng nhãn áp (Hartmann S, Ridley AJ, Lutz S. The Function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. Front Pharmacol. 2015 Nov 20;6:276). Cụ thể, dữ liệu dược lý từ các thử

nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng chất ức chế ROCK làm giảm áp lực trong mắt và thể hiện tác dụng có lợi ở các bệnh nhân bị bệnh tăng nhãn áp (Inoue T, Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy. Prog Retin Eye Res. 2013; 37:1-12). Ở các bệnh nhân bị tăng áp phổi, hoạt tính ROCK cao hơn đáng kể ở cả mô phổi và bạch cầu trung tính tuần hoàn so với mẫu đối chứng (Duong-Quy S, Bei Y, Liu Z, Dinh-Xuan AT. Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension. Pharmacol Ther. 2013;137(3):352-64). Mối tương quan đáng kể được thiết lập giữa hoạt tính ROCK trung tính và mức độ nghiêm trọng và khoảng thời gian tăng áp phổi (Duong-Quy et al., 2013). ROCK cũng có thể góp phần vào sự phát triển chứng xơ hóa tim, phì đại, và sau đó là suy tim. Các nghiên cứu thí nghiệm gần đây bằng cách sử dụng chất ức chế ROCK, như fasudil, đã chỉ ra lợi ích của sự ức chế ROCK trong việc tái tạo mô hình tim (Li et al., 2012). Chuột không chứa mỗi thể tương đồng ROCK cũng thể hiện chứng xơ hóa vách tim giảm ở nhiều mô hình bệnh lý tái tạo mô hình tim (Shimizu T1, Liao JK. Rho Kinazas and Cardiac Remodeling. Circ J. 2016; 80(7):1491-8).

ROCK cũng là đích có nhiều triển vọng để điều trị rối loạn mạch não. Thực vậy, các nghiên cứu tiền lâm sàng chỉ ra rằng sự ức chế Rho Kinaza có thể làm giảm sự hình thành/sinh trưởng/sự gián đoạn của cả chứng phình mạch nội sọ và dị dạng mạch máu não thể hang (Bond LM, Sellers JR, McKerracher L. Rho Kinaza as a target for cerebral vascular disorders. Future Med Chem. 2015;7(8):1039-53).

Sự truyền tín hiệu RhoA-ROCK là quan trọng trong việc duy trì trạng thái dương vật mềm, và sự ức chế dược lý việc truyền tín hiệu ROCK làm cho có khả năng giãn cơ trơn theo cách độc lập với NO, gợi ý rằng ROCK là đích trị liệu mới để điều trị rối loạn cương dương (Sopko NA, Hannan JL, Bivalacqua TJ. Understanding and targeting the Rho Kinaza pathway in erectile dysfunction. Nat Rev Urol. 2014;11(11):622-8).

Hoạt tính ROCK là cơ chế truyền tín hiệu quan trọng trong tương tác bạch cầu-tiểu cầu-nội mô, sự thoát bạch cầu và oedema. Sự hoạt động quá mức của Rho Kinaza trong tế bào nội mô gây ra sự rò rỉ bởi sự phá vỡ mối nối tế bào-tế bào làm

xuất hiện thêm các tế bào dễ bị viêm. Cùng với nhau, bằng chứng này chỉ ra vai trò của ROCK trong các tình trạng bệnh lý có liên quan đến viêm cấp tính và mạn tính cũng như các bệnh tự miễn. Cụ thể là, con đường ROCK góp phần vào tính tự miễn dịch và xuất hiện các bệnh tự miễn (Zanin-Zhorov A, Flynn R, Waksal SD, Blazar BR. Isoform-specific targeting of ROCK proteins in immune cells. Small GTPases. 2016; 7(3):173-177). Điều này được xác nhận bởi sự chứng minh vai trò của việc truyền tín hiệu ROCK đối với sự phát triển và chức năng của tế bào T, bao gồm bám dính, đáp ứng hóa ứng động, và sự hoạt hóa phụ thuộc kháng nguyên, cũng như tác dụng có lợi của sự ức chế ROCK trong các mô hình thí nghiệm của viêm khớp dạng thấp và lupus (LoGrasso, P.; Feng, Y. Rho Kinaza inhibitors and their application to inflammatory disorders. Curr. Top. Med. Chem. 2009; 9, 704−723; Yoshimi, E.; Kumakura, F.; Hatori, C.; Hamachi, E.; Iwashita, A.; Ishii, N.; Terasawa, T.; Shimizu, Y.; Takeshita, N. Antinociceptive effects of AS1892802, a novel Rho Kinaza inhibitor, in rat models of inflammatory and noninflammatory arthritis. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010, 334, 955−963; Stirzaker RA, Biswas PS, Gupta S, Song L, Bhagat G, Pernis AB. Administration of fasudil, a ROCK inhibitor, attenuates disease in lupus-prone NZB/W F1 female mice. Lupus. 2012 May;21(6):656-61). Tác dụng ức chế của Fasudil lên sự di trú tế bào T có thể mở rộng ứng dụng của nó trong lâm sàng để làm phương pháp trị liệu mới cho bệnh đa xơ cứng (Yu JZ, Ding J, Ma CG, Sun CH, Sun YF, Lu CZ, Xiao BG. Therapeutic potential of experimental autoimmune encephalomyelitis by Fasudil, a Rho Kinaza inhibitor. J Neurosci Res. 2010; 88(8):1664-72). Bằng chứng tích lũy cũng chứng minh rằng ROCK đóng vai trò chủ chốt trong việc điều tiết ba yếu tố thiết yếu đối với sự phát sinh bệnh viêm ruột (bệnh viêm ruột - IBD): phá vỡ hàng rào ruột, làm cho toàn bộ các chất trong lòng ruột tiếp xúc với tế bào miễn dịch thuộc niêm mạc và đáp ứng miễn dịch bất thường (Huang Y, Xiao S, and Jiang Q. Role of Rho Kinaza signal pathway in inflammatory bowel disease Int J Clin Exp Med. 2015; 8(3): 3089–3097). Việc sử dụng các chất ức chế ROCK trong lâm sàng cũng đang được nghiên cứu cẩn thận trong bệnh vảy nến (Yiu ZZ, Warren RB. Novel Oral

Therapies for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Am J Clin Dermatol. 2016; 17(3):191-200).

Có một số bằng chứng cho thấy ROCK có vai trò trong bệnh lý của bệnh tiểu đường. Thực vậy, chuột nhắt ROCK1 KO thể hiện sự kháng insulin và có thể có sự gia tăng đáng kể mức tiết insulin được gây ra bởi glucoza, dẫn đến sự tăng insulin huyết (Lee D. H., Shi J., Jeoung N. H., Kim M. S., Zabolotny J. M., Lee S. W., et al. Targeted disruption of ROCK1 causes insulin resistance in vivo. J. Biol. Chem. 2009; 284, 11776-11780). Ngoài ra, các nghiên cứu về các mô hình bệnh tiểu đường typ 1 và typ 2 đã chỉ ra tác dụng bảo vệ thận phụ thuộc huyết áp của ROCKi trong bệnh thận do tiểu đường (Komers R. Rho Kinaza inhibition in diabetic kidney disease. Br J Clin Pharmacol. 2013;76(4):551-9).

Hiện có bằng chứng đáng kể cho thấy ROCK tham gia vào nhiều con đường góp phần vào bệnh lý có liên quan đến một số bệnh phổi cấp tính và mạn tính, bao gồm hen, COPD, giãn phế quản và ARDS/ALI. Với tác dụng sinh học của ROCK, các chất ức chế chọn lọc có khả năng để điều trị một số cơ chế bệnh lý trong các bệnh về đường hô hấp, như phản ứng quá mức của cơ trơn, co thắt phế quản, viêm đường hô hấp và tái tạo mô hình đường hô hấp, điều chỉnh thần kinh và sự đau đớn do sự nhiễm virus đường hô hấp (Fernandes LB, Henry PJ, Goldie RG. Rho kinase as a therapeutic target in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis. 2007 Oct;1(1):25-33). Thực vậy, chất ức chế Rho Kinaza Y-27632 gây giãn phế quản và làm giảm tình trạng bạch cầu ái toan ở phổi và tăng đáp ứng đường hô hấp (Gosens, R.; Schaafsma, D.; Nelemans, S. A.; Halayko, A. J. Rhokinase as a drug target for the treatment of airway hyperresponsiveness in asthma. Mini-Rev. Med. Chem. 2006, 6, 339-348). Sự hoạt hóa ROCK ở phổi đã được chứng minh ở người mắc xơ hóa phổi tự phát (IPF) và ở các mô hình động vật mắc bệnh này. Chất ức chế ROCK có thể ngăn ngừa chứng xơ hóa ở các mô hình này, và quan trọng hơn là, gây ra sự thoái lui của chứng xơ hóa đã được thiết lập, vì vậy cho thấy chất ức chế ROCK là tác nhân dược lý mạnh và tiềm năng để dừng sự tiến triển của chứng xơ hóa phổi (Jiang, C.; Huang, H.;

Liu, J.; Wang, Y.; Lu, Z.; Xu, Z. Fasudil, a rho-kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Int. J. Mol. Sci. 2012, 13, 8293-8307).

Bằng chứng tích lũy chứng minh quan niệm rằng ROCK đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và tiến triển khối u thông qua việc điều tiết nhiều chức năng tế bào chủ chốt có liên quan đến khối u ác tính, bao gồm sự sinh khối u, sự phát triển của khối u, sự di căn, sự hình thành mạch, sự chết theo chương trình của tế bào khối u/sự sống sót và sự kháng hóa chất (Wei L, Surma M, Shi S, Lambert-Cheatham N, Shi J. Novel Insights into the Roles of Rho Kinaza in Cancer. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016; 64(4):259-78). Vì vậy, cho thấy chất ức chế ROCK cũng là tác nhân dược lý mạnh tiềm năng trong ung thư.

Việc sử dụng chất ức chế ROCK qua đường miệng giúp cải thiện hữu hiệu các biểu hiện lâm sàng ở các mô hình thí nghiệm của bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (graft-vs.-host disease - GVHD). (Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20(8):1104-11; Blood. 2016;127(17):2144-54). Các phát hiện khác nhấn mạnh Rho Kinazas làm các đích trị liệu hợp lý để chống lại sự tích tụ tau ở chứng liệt trên nhân tiến triển (Progressive Supranuclear Palsy - PSP) và thoái hóa hạch nền-vỏ não (Corticobasal Degeneration - CBD). (Gentry et al., J Neurosci. 2016; 36(4):1316-23)

Ở các rối loạn khác nhau thuộc hệ thần kinh trung ương có sự hoạt hóa bất thường của con đường Rho/ROCK. ROCK được hoạt hóa khi chấn thương não và túy sống ở người trưởng thành và sự ức chế ROCK dẫn đến sự tái tạo nhanh và sự phục hồi chức năng tăng sau khi thương tổn tủy sống (Kubo T, Hata K, Yamaguchi A, Yamashita T. Rho-ROCK inhibitors as emerging strategies to promote nerve regeneration. Curr Pharm Des. 2007;13(24):2493-9). Việc ức chế con đường Rho/ROCK đã được chứng minh là có hiệu quả ở các mô hình động vật đột quỵ, viêm và bệnh hủy myelin, bệnh Alzheimer và đau thần kinh (được xem xét bởi Mueller, B. K.; Mack, H.; Teusch, N. Rho Kinaza, a promising drug target for neurological disorders. Nat. Rev. Drug Discovery 2005,4, 387−398).

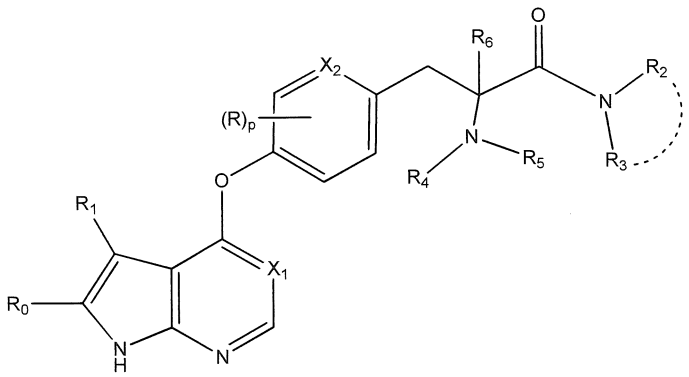
Các hợp chất khác nhau đã được mô tả trong tài liệu này để làm chất ức chế Rho Kinaza. Xem WO2004/039796; WO2006/009889; WO2010/032875; WO2009/079008; WO2014/118133 chẳng hạn.

Vẫn có tiềm năng phát triển các chất ức chế ROCK cải tiến về mặt dược lý và mới trong nhiều lĩnh vực trị liệu như: các bệnh tim mạch và các bệnh về đường hô hấp, rối loạn cương dương, bệnh xơ hóa, kháng insulin, suy thận, rối loạn hệ thần kinh trung ương, bệnh tự miễn và ung thư.

Xem sét một số đáp ứng bệnh lý mà được gây ra bởi các enzym ROCK, vẫn cần có các chất ức chế những enzym này mà có thể sử dụng trong điều trị nhiều rối loạn. Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới là các chất ức chế các dạng tương đồng ROCK-I và ROCK-II của protein kinaza tạo cuộn xoắn liên kết Rho (ROCK) có các đặc tính trị liệu mong muốn, cụ thể là có triển vọng đối với một số bệnh phổi bao gồm hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), xơ hóa phổi tự phát (IPF) và tăng áp phổi (PH) và đặc biệt là tăng huyết áp động mạch phổi (PAH).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



(I)

trong đó X_1, X_2, R, R_0, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 và p là như được báo cáo dưới đây trong phần mô tả chi tiết sáng chế, đóng vai trò làm chất ức chế ROCK, quy trình điều chế chúng, dược phẩm chứa chúng ở dạng một mình hoặc kết hợp với

một hoặc nhiều hoạt chất, trộn lẫn với một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc.

Bản mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị bệnh bất kỳ được đặc trưng bởi hoạt tính bất thường enzym ROCK và/hoặc trong đó sự ức chế hoạt tính được mong muốn và đặc biệt là thông qua sự ức chế chọn lọc thể tương đồng enzym ROCK so với các Kinaza khác.

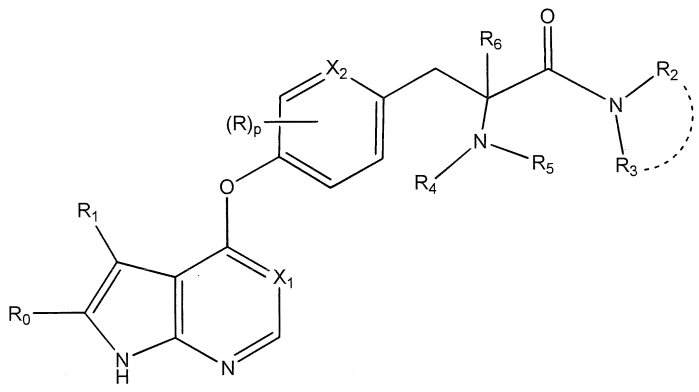
Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh bất kì trong đó sự ức chế enzym ROCK được mong muốn, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo sáng chế.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với các hoạt chất khác có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh phổi bao gồm hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), xơ hóa phổi tự phát (IPF) và tăng áp phổi (PH) và đặc biệt là tăng huyết áp động mạch phổi (PAH).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến nhóm các hợp chất đóng vai trò làm chất ức chế Rho Kinaza (ROCK).

Nhóm các hợp chất này ức chế hoạt tính hoặc chức năng của enzym ROCK và đặc biệt hơn, chúng là các chất ức chế các dạng tương đồng ROCK-I và ROCK-II của protein kinaza tạo cuộn xoắn liên kết với Rho (ROCK). Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó

X_1, và X_2 trong mỗi trường hợp độc lập là nhóm CH hoặc nguyên tử nitơ.

p bằng 0 hoặc số tự nhiên từ 1 đến 3;

mỗi R, khi có mặt, là halogen;

R_0 và R_1 độc lập được chọn từ nhóm gồm:

-H,

halogen,

$-NR_7R_8$,

-CN,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl

(C_3-C_{10}) xycloalkyl,

(C_2-C_6) alkenyl,

(C_5-C_7) xycloalkenyl,

(C_2-C_6) alkynyl,

(C_2-C_6) hydroxyalkynyl,

aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl

mỗi trong số aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl này

tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

halogen,

-OH,

-CN,

-NR_7R_8,

-$CH_2NR_7R_8$,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_2-C_6) alkenyl,

(C_2-C_6) alkynyl,

(C_2-C_6) hydroxyalkynyl;

R_2 và R_3, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm

-H,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_{10})xycloalkyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl,

aryl,

heteroaryl,

aryl(C_1-C_6)alkyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl

(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl

Mỗi trong số aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl đã nêu tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OH, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, (C_1-C_6) aminoalkyl, (C_1-C_6) hydroxyalkyl; hoặc

R_2 và R_3, một trong hai nhóm, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo thành gốc dị vòng no hoặc no một phần, một hoặc hai vòng, tốt hơn là gốc một vòng có 4 đến 6 cạnh, ít nhất một nguyên tử vòng cacbon nữa trên gốc dị vòng này tùy ý được thay thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại khác độc lập được chọn từ N, S hoặc O và/hoặc có thể mang nhóm thế -oxo (=O), gốc dị vòng này còn tùy ý bao gồm sự thế hai lần spiro cũng như sự thế ở hai nguyên tử lân cận hoặc liền kề tạo thành một nhân no, no một phần hoặc thơm, vòng hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh nữa;

gốc dị vòng này tùy ý còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm:

halogen,

hydroxyl,

-NR_7R_8,

-$CH_2NR_7R_8$,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_2-C_6) alkenyl,

(C_2-C_6) alkynyl,

(C_2-C_6) hydroxyalkynyl,

(C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) alkanoyl,

carbamoyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl-cacbonyl,

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-cacbonyl,

aryl(C_1-C_6)alkyl,

aryl alkanoyl,

arylsulfonyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl,

heteroaryl-cacbonyl

heteroaryloxyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl,

(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl,

aryl và heteroaryl

mỗi trong số xycloalkyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế tiếp bằng halogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)aminoalkyl, (C_1-C_6) aminoalkoxyl, carbamoyl, (C_1-C_6)alkyl-sulfonyl;

R_4 và R_5 trong mỗi trường hợp độc lập được chọn trong nhóm gồm:

H,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl-cacbonyl

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-cacbonyl

aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl;

trong đó bất kỳ trong số (C_3-C_6) xycloalkyl, aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl đã nêu tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

halogen,

-OH,

(C_1-C_6) alkyl;

R_6 được chọn từ nhóm gồm -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl;

R_7 và R_8 trong mỗi trường hợp độc lập được chọn trong nhóm

H,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl,

aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl;

trong đó bất kỳ trong số aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl đã nêu

tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

halogen,

-OH,

(C_1-C_6) alkyl; hoặc

R_7 và R_8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo thành gốc dị vòng có 4 đến 6 cạnh, trong đó ít nhất một nguyên tử vòng cacbon nữa trên gốc dị vòng này có thể được thay thế bằng ít nhất một nhóm được chọn từ N, S hoặc O; gốc dị vòng này có thể tùy ý được thế tiếp bằng nhóm được chọn từ

H,

-CN,

halogen,

-oxo,

-NR_7R_8

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl,

alkanoyl;

và muối dược dụng và solvat của nó

Định nghĩa

Thuật ngữ "các muối dược dụng" đề cập đến các dẫn xuất của các hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất gốc được thay đổi một cách thích hợp bằng cách chuyển bất kì nhóm axit hoặc bazơ tự do nào, nếu có, thành muối cộng tương ứng

với bất kì bazơ hoặc axit được chủ định thông thường là dược dụng.

Do đó, ví dụ thích hợp về các muối này có thể bao gồm các muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các nhóm amino, cũng như các muối bazơ vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc axit như các nhóm carboxylic.

Các cation của các bazơ vô cơ mà có thể được sử dụng một cách thích hợp để điều chế các muối theo sáng chế bao gồm các ion kim loại kiềm hoặc kiềm thổ như kali, natri, canxi hoặc magie.

Chúng thu được bằng cách cho phản ứng hợp chất chính, có chức năng như bazơ, với axit vô cơ hoặc hữu cơ để tạo thành muối bao gồm, ví dụ, các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metan sulfonic, axit sulfonic cây long não, axit acetic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit sucxinic và axit xitric.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "nguyên tử halogen" như được sử dụng ở đây bao gồm nguyên tử flo, clo, brom, và iot, tốt hơn là clo hoặc flo; nghĩa là Floro, Cloro, Bromo, Iodo là các phần tử thế.

Thuật ngữ "(C_1-C_6) alkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó số nguyên tử cacbon cấu thành nằm trong khoảng từ 1 đến 6, Các nhóm alkyl cụ thể là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl và t-butyl.

Thuật ngữ "(C_1-C_6) haloalkyl" được dùng để chỉ các nhóm "(C_1-C_6)alkyl" được định nghĩa trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, các nguyên tử halogen này có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Do đó, ví dụ về các nhóm (C_1-C_6) haloalkyl có thể gồm các nhóm alkyl được halogen hóa, poly-halogen hóa và halogen hóa hoàn toàn, trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng các nguyên tử halogen, ví dụ các nhóm triflometyl hoặc diflo metyl.

Theo cách tương tự, thuật ngữ "(C_1-C_6) hydroxyalkyl" hoặc "(C_1-C_6) aminoalkyl" đề cập đến các nhóm "(C_1-C_6) alkyl" được xác định trên đây trong đó

một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay tương ứng bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy (OH) hoặc nhóm amino. Các ví dụ không giới hạn tương ứng là hydroxymetyl và aminometyl và các nhóm tương tự.

Trong phần mô tả này, trừ khi được nêu theo cách khác, định nghĩa của aminoalkyl bao hàm các nhóm alkyl (nghĩa là các nhóm "(C_1-C_6) alkyl") được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amino (NR_7R_8). Vì vậy, ví dụ về aminoalkyl là nhóm mono-aminoalkyl như R_7R_8N-(C_1-C_6) alkyl.

Liên quan đến phần tử thế R_7 và R_8 là như được xác định trên và dưới đây, ở đây giải thích thêm rằng khi R_7 và R_8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành gốc dị vòng có 4 đến 6 cạnh, ít nhất một nguyên tử vòng cacbon nữa trên gốc dị vòng này tùy ý được thay thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại (chẳng hạn N, S hoặc O) và/hoặc có thể mang nhóm thế -oxo (=O). Cần hiểu rằng gốc dị vòng này có thể tùy ý được thế tiếp trên đỉnh bất kỳ sẵn có trên vòng, cụ thể là trên một nguyên tử cacbon, hoặc trên nguyên tử khác loại bất kỳ sẵn có để thế. Sự thế ở nguyên tử cacbon bao gồm sự thế hai lần ở spiro cũng như sự thế ở hai nguyên tử cacbon liền kề, do đó trong cả hai trường hợp tạo thành một vòng dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh khác. Vì vậy, ví dụ về các gốc dị vòng đã nêu là 1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, 4-morpholinyl, piperazin-4-yl-2-on, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl-2-on, 7-metyl-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl, 2-metyl-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl, 9-metyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl, và (3aR,6aS)-5-metyl-octahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl, 8-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]decane-2-yl, 5-metyloctahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl, 1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl.

Thuật ngữ "(C_3-C_{10}) xycloalkyl" tương tự "(C_3-C_6) xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocarbon mạch vòng no chứa số nguyên tử cacbon vòng được chỉ ra. Ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl, và hệ vòng đa vòng như adamantan-yl.

Thuật ngữ "(C_2-C_6) alkenyl" được dùng để chỉ mạch cabon thẳng hoặc phân nhánh với một hoặc nhiều liên kết đôi, được liên hợp hoặc không được liên hợp,

có cấu hình cis hoặc trans, trong đó số nguyên tử nằm trong khoảng từ 2 đến 6,

Theo cách tương tự, thuật ngữ "(C_5-C_7) xycloalkenyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch vòng chứa từ 5 đến 7 nguyên tử cacbon vòng và một hoặc hai liên kết đôi.

Thuật ngữ "(C_2-C_6) alkynyl" được dùng để chỉ mạch cabon thẳng hoặc phân nhánh với một hoặc nhiều liên kết ba, trong đó số nguyên tử nằm trong khoảng từ 2 đến 6,

Thuật ngữ "(C_2-C_6) hydroxyalkynyl" được dùng để chỉ các nhóm "(C_1-C_6) alkynyl" được xác định trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy (OH).

Thuật ngữ "(C_2-C_6) aminoalkynyl" dùng để chỉ các nhóm "(C_1-C_6) alkynyl" được xác định trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nhóm (-NR_7R_8).

Thuật ngữ "aryl" được dùng để chỉ hệ vòng cacbon một, hai hoặc ba vòng có từ 6 đến 20, tốt hơn là từ 6 đến 15 nguyên tử vòng, trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm. Thuật ngữ "heteroaryl" đề cập đến hệ vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba có từ 5 đến 20, tốt hơn là từ 5 đến 15 nguyên tử trên vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm và trong đó ít nhất một nguyên tử thuộc vòng là nguyên tử khác loại (ví dụ, N, S hoặc O).

Ví dụ về các hệ vòng một vòng aryl hoặc heteroaryl thích hợp bao gồm, chẳng hạn, các gốc phenyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl và các gốc tương tự.

Ví dụ về các hệ vòng hai vòng aryl hoặc heteroaryl thích hợp bao gồm các gốc naphtalenyl, biphenylenyl, purinyl, pteridinyl, pyrazolopyrimidinyl, benzotriazolyl, benzoimidazol-yl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, isoindolyl, benzothiopheneyl, benzodioxinyl, dihydrobenzodioxinyl, indenyl, dihydro-indenyl, dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, benzothiazol-2-yl, dihydrobenzodioxepinyl,

benzooxazinyl và các gốc tương tự.

Ví dụ về các hệ vòng ba vòng aryl hoặc heteroaryl thích hợp bao gồm các gốc florenyl cũng như các dẫn xuất ngưng tự benzo của các hệ vòng hai vòng heteroaryl nêu trên đây.

Theo cách tương tự, thuật ngữ "arylen" và "heteroarylen" dùng để chỉ nhóm hóa trị hai, như phenylen, biphenylen và thienylen. Các nhóm như vậy cũng thường gọi là các nhóm "arendiyl" hoặc "heteroarendiyl". Ví dụ o-phenylen còn được gọi là benzen-1,2-diyl. Thienyl-en còn được gọi theo cách khác là thiophendiyl.

Thuật ngữ thu được "(C_3-C_6) heteroxycloalkyl" dùng để chỉ nhóm (C_3-C_6) xycloalkyl một vòng no hoặc chưa no một phần trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon vòng được thay thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại (chẳng hạn N, S hoặc O) hoặc có thể mang nhóm thế -oxo (=O). Heteroxycloalkyl đã nêu (nghĩa là gốc hoặc nhóm dị vòng) có thể tùy ý được thế tiếp ở đỉnh sẵn có trên vòng, cụ thể là ở một nguyên tử cacbon, ở một nguyên tử khác loại sẵn có để thế. Sự thế ở nguyên tử cacbon bao gồm sự thế hai lần ở spiro cũng như sự thế ở hai nguyên tử cacbon liền kề, do đó trong cả hai trường hợp tạo thành một vòng dị vòng có 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ khác. Ví dụ về (C_3-C_6) heteroxycloalkyl điển hình là: các gốc pyrolidinyl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydro- hoặc tetrahydro-pyridinyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, 2H- hoặc 4H-pyranyl, dihydro- hoặc tetrahydrofuranyl, dihydroisoxazolyl, pyrolidin-2-one-yl, dihydropyrolyl và các gốc tương tự.

Ví dụ cụ thể về các gốc dị vòng đã nêu là 1-pyrolidinyl, 1-metyl-2-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, 4-morpholinyl, piperazin-4-yl-2-on, 4-metylpiperazin-1-yl, 1-metylpiperidin-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl-2-on, 7-metyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-yl, 2-metyl-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl, 9-metyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl, và (3aR,6aS)-5-metyl-octahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl.

Thuật ngữ "aryl (C_1-C_6) alkyl" được dùng để chỉ vòng aryl được liên kết với

các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạnh nhánh, trong đó số nguyên tử cacbon cấu thành nằm trong khoảng từ 1 đến 6, chẳng hạn phenylmetyl (nghĩa là benzyl), phenyletyl hoặc phenylpropyl.

Tương tự thuật ngữ "heteroaryl (C_1-C_6) alkyl" dùng để chỉ vòng heteroaryl được liên kết với nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó số nguyên tử cacbon cấu thành nằm trong khoảng từ 1 đến 6, chẳng hạn furanylmetyl.

Thuật ngữ " alkanoyl" được dùng để chỉ HC(O)- hoặc dùng để chỉ các nhóm alkylcacbonyl (chẳng hạn (C_1-C_6)alkylC(O)- trong đó nhóm "alkyl" có nghĩa như đã xác định ở trên. Các ví dụ bao gồm formyl, axetyl, propanoyl, butanoyl.

Tương tự "(C_1-C_6)alkyl-sulfonyl" dùng để chỉ nhóm "(C_1-C_6)alkyl-$S(O)_2$ trong đó alkyl có nghĩa như đã xác định trên đây. Một ví dụ về (C_1-C_6)alkyl-sulfonyl là metylsulfonyl.

Thuật ngữ "carbamoyl" dùng để chỉ các nhóm -C(O)N R_7R_8 được tạo dẫn xuất amino cacbonyl, trong đó R_7 và R_8 là như được định nghĩa trên đây trong định nghĩa của nhóm aminoalkyl và bao gồm các dẫn xuất được thế (tốt hơn là được thế aminoalkyl) và được thế spiro. Ví dụ về các nhóm carbamoyl như vậy là aminocacbonyl, piperazin-1-cacbonyl, morpholin-N-cacbonyl, morpholin-N-cacbonyl và N-(2-(dimetylamino)etyl)aminocacbonyl, N-(2-(dimetylamino)etyl)-N-metylaminocacbonyl, N-(3-(dimetylamino)propyl)-N-metylaminocacbonyl, 4-metylpiperazin-1-cacbonyl, 4-(dimetylamino)piperidin-1-cacbonyl, N-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)aminocacbonyl, (2 morpholino-etyl) aminocacbonyl, N-metyl-N-(2 morpholino-etyl) aminocacbonyl, N-(2-(piperidin-1-yl)etyl) aminocacbonyl, N-metyl-N-(2-(piperidin-1-yl)etyl)aminocacbonyl, N-(1-metylpiperidin-4-yl-metyl) aminocacbonyl, N-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)aminocacbonyl, N-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)aminocacbonyl, 5-metyloctahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2 cacbonyl.

Thuật ngữ "hydroxycacbonyl" dùng để chỉ nhóm tận cùng HOC(O)-.

Thuật ngữ "(C_1-C_{10}) alkoxy" hoặc "(C_1-C_{10}) alkoxyl", tương tự "(C_1-C_6)

alkoxy" hoặc "(C_1-C_6) alkoxyl", dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số cacbon đã chỉ ra, gắn với phần còn lại của phân tử qua cầu oxy. Tương tự "(C_1-C_6)alkylthio" dùng để chỉ hydrocacbon nêu trên được gắn qua cầu sulfua.

Thuật ngữ thu được "(C_1-C_6) haloalkoxy" hoặc "(C_1-C_6) haloalkoxyl" dùng để chỉ haloalkyl đã xác định trên đây, được gắn qua cầu oxy. Một ví dụ về (C_1-C_6) haloalkoxy là triflometoxy.

Tương tự, thuật ngữ thu được "(C_3-C_6) heteroxycloalkyloxyl" và "(C_3-C_6) heteroxycloalkyl (C_1-C_6) alkoxyl" dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl được gắnqua cầu oxy và các nhóm heteroxycloalkyl–alkoxyl đã được nối với nhau một cách tương ứng. Ví dụ về các nhóm (C_3-C_6) heteroxycloalkyloxyl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl (C_1-C_6) alkoxyl như vậy tương ứng là (piperidin-4-yl)oxy, 1-metylpiperidin-4-yl)oxy, 2-(piperidin-4-yl)etoxyl, 2-(1-metylpiperidin-4-yl)etoxy, và 2-(4-morpholino)etoxy.

Các thuật ngữ thu được "aryloxyl" và "Aryl (C_1-C_6) alkoxyl" tương tự "heteroaryloxyl" và "heteroaryl (C_1-C_6) alkoxyl" dùng để chỉ các nhóm aryl hoặc heteroaryl được gắn qua cầu oxy và các nhóm aryl-alkoxyl hoặc heteroaryl-alkoxyl được nối với nhau. Ví dụ về các nhóm này là phenyloxy và benzyloxy và pyridinyloxy tương ứng.

Tương tự thuật ngữ thu được "(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl" và "(C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl" dùng để chỉ các nhóm heteroxycloalkyl và xycloalkyl được định nghĩa trên đây gắn với phần còn lại của phân tử qua nhóm alkyl có số cacbon đã chỉ ra. Các ví dụ là piperidin-4-yl-metyl, xyclohexyletyl.

Thuật ngữ thu được "(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl" dùng để chỉ nhóm alkoxy được định nghĩa trên đây gắn với phần còn lại của phân tử nhờ nhóm alkyl có số cacbon đã chỉ ra. Ví dụ là metoxymetyl.

Thuật ngữ thu được "(C_1-C_6) alkoxycacbonyl" dùng để chỉ nhóm alkoxy được định nghĩa trên đây gắn với phần còn lại của phân tử nhờ nhóm cacbonyl. Ví dụ là etoxycacbonyl.

Thuật ngữ thu được khác là "(C_1-C_6) alkoxycacbonyl-amino" dùng để chỉ nhóm alkoxy được định nghĩa trên đây gắn với phần còn lại của phân tử nhờ nhóm cacbonyl được theo sau bởi nhóm amino (-NR_7-). Một ví dụ về (C_1-C_6) alkoxycacbonyl-amino là tert-butoxy-cacbonyl-amino-.

Vì vậy, "(C_1-C_6) alkoxycacbonyl (C_3-C_6) heteroxycloalkyl (C_1-C_6) alkyl" dùng để chỉ các phần tử thế alkoxy cacbonyl heteroxycloalkyl được nối với nhau theo thứ tự đã nêu và gắn với phần còn lại của phân tử nhờ nhóm alkyl có số cacbon đã chỉ ra. Ví dụ là (tert-butyl piperidin-1-carboxylate)-4 yl-metyl.

Thuật ngữ thu được "(C_1-C_6) aminoalkoxyl" dùng để chỉ nhóm (C_1-C_6) aminoalkyl như được định nghĩa trên đây được gắn qua cầu oxy, ví dụ (2-(dimetylamino)etoxy.

Thuật ngữ "(C_1-C_6) hydroxyalkoxyl" dùng để chỉ nhóm hydroxyalkyl như được định nghĩa trên đây gắn với phần còn lại của phân tử qua cầu oxy, ví dụ hydroxyetoxy.

Thuật ngữ thu được "(C_1-C_6) aminoalkylcarbamoyl" dùng để chỉ nhóm "carbamoyl", như được định nghĩa trên đây, được thế với nhóm (C_1-C_6) aminoalkyl (nghĩa là -C(O)NR_7R_8 trong đó R_8 là (C_1-C_6) aminoalkyl) chẳng hạn. Ví dụ là 2(dimetylamino) etyl carbamoyl.

Thuật ngữ "aryl alkanoyl" dùng để chỉ nhóm arylC(O) hoặc arylalkylcacbonyl [chẳng hạn Aryl(C_1-C_6)alkylC(O)-] trong đó aryl và alkyl có nghĩa như đã định nghĩa trên đây. Các ví dụ điển hình là các gốc benzoyl, phenylaxetyl, phenylpropanoyl hoặc phenylbutanoyl. Tương tự "aryl sulfonyl" dùng để chỉ nhóm aryl$S(O)_2$ trong đó aryl có nghĩa như đã xác định trên đây. Ví dụ là phenylsulfonyl.

Cũng tương tự, các phần tử thế trong mạch thu được định nghĩa của chúng từ các đoạn kết hợp, như trong phần định nghĩa được đưa ra trên đây, như "(C_3-C_6) xycloalkyl-cacbonyl",

"(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-cacbonyl", "heteroaryl-cacbonyl"; dùng để chỉ

các đoạn được định nghĩa trên đây gắn với phần còn lại của phân tử nhờ nhóm cacbonyl. Ví dụ về các nhóm như vậy là xyclopropancacbonyl, pyrolidin-3-cacbonyl, (pyridin-3-yl)cacbonyl.

Thuật ngữ "xycloalkane-diyl, arylene-diyl hoặc heterocycle-diyl năm hoặc sáu cạnh, no, chưa no một phần hoặc thơm" dùng để chỉ gốc xycloalkan hoặc dị vòng hoặc thơm được thế hai lần thích hợp bằng năm hoặc sáu nguyên tố bao gồm 1,2-, 1,3- hoặc 1,4-benzen-diyl; 2,3-, 3,4-, 4,5- hoặc 5,6-pyridin-diyl; 3,4-, 4,5- hoặc 5,6- pyridazin-diyl; 4,5- hoặc 5,6- pyrimidin-diyl; 2,3-pyrazindiyl; 2,3-, 3,4- hoặc 4,5- thiophen-diyl / furan-diyl / pyrol-diyl; 4,5-imidazol-diyl / oxazol-diyl / thiazolediyl; 3,4- hoặc 4,5- pyrazol-diyl / isoxazoldiyl / isothiazol-diyl, các nhóm tương tự no hoặc không no một phần của chúng và các nhóm tương tự. Các gốc được thế hai lần không lân cận khác (gốc hóa trị hai) cũng được bao hàm, như 4,6-pyrimidin-diyl và các gốc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "hệ vòng" được dùng để chỉ hệ vòng một vòng hoặc hai vòng hoặc đa vòng có thể no, không no một phần hoặc không no, như aryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_3-C_6) heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "nhóm", "gốc" hoặc "đoạn" hoặc "phần tử thế" có cùng nghĩa và được dự định dùng để chỉ các nhóm chức hoặc các đoạn của phân tử có thể gắn với một liên kết hoặc các đoạn hoặc các phân tử khác. Vì vậy, để làm ví dụ, "gốc dị vòng" ở đây dùng để chỉ phần (nhóm, gốc) dị vòng một hoặc hai vòng no hoặc no một phần , tốt hơn là gốc một vòng có 4 đến 6 cạnh, ít nhất một nguyên tử vòng cacbon nữa trong gốc dị vòng này tùy ý được thay thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại khác độc lập được chọn từ N, S hoặc O và/hoặc có thể mang nhóm thế -oxo (=O), gốc dị vòng này còn tùy ý bao gồm hai lần thế spiro cũng như sự thế ở hai nguyên tử lân cận hoặc liền kề để tạo thành một nhân vòng hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh, no, no một phần hoặc thơm khác. Vì vậy, ví dụ về các gốc dị vòng này là 1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, 4-morpholinyl, piperazin-4-yl-2-on, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl-2-on, 7-metyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-yl, 2-metyl-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-

yl, 9-metyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl, và (3aR,6aS)-5-metyl-octahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl và các gốc tương tự.

Dấu gạch ngang ("-") không nằm giữa hai chữ cái hoặc hai ký hiệu có nghĩa dùng để chỉ điểm gắn vào phần tử thế. Khi được biểu thị bằng đồ thị, điểm gắn trong nhóm chức mạch vòng được chỉ ra với một dấu chấm ("•") nằm trên một nguyên tử vòng sẵn có ở đó nhóm chức này có thể gắn với một liên kết hoặc đoạn khác của các phân tử.

Như được sử dụng ở đây gốc oxo được biểu thị bởi (O) như một cách biểu thị khác với cách biểu thị thông thường khác, chẳng hạn (=O). Do đó, đối với công thức chung, tốt hơn nếu nhóm cacbonyl ở đây được biểu thị bởi -C(O)- là cách biểu thị khác với những cách biểu thị thông thường khác như –CO–, –(CO)– hoặc –C(=O)–. Nói chung, nhóm trong ngoặc đơn là nhóm bên, không được tính vào mạch, và các ngoặc đơn được sử dụng, khi thấy là hữu dụng, để giúp phân biệt các công thức hóa học mạch thẳng; ví dụ nhóm sulfonyl $-SO_2-$ cũng có thể được biểu thị là $–S(O)_2–$ để phân biệt với nhóm sulfinic –S(O)O–.

Khi một chỉ số bằng số được sử dụng như trong phần trình bày " p bằng 0 hoặc số tự nhiên từ 1 đến 3", phần trình bày (giá trị) "p bằng 0" có nghĩa là phần tử thế R không có mặt, điều đó có nghĩa là không có phần tử thế R trên vòng.

Bất cứ khi nào các nhóm bazơ amin hoặc các nhóm amoni bậc bốn có mặt trong hợp chất có công thức I, các anion sinh lý dụng, được chọn trong số clorua, bromua, iođua, trifloaxetat, format, sulfat, phosphat, metansulfonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat, oxalat, sucxinat, benzoat, p-toluensulfonat, pamoat và naphtalen disulfonat có thể có mặt. Tương tự, với sự có mặt của các nhóm axit như các nhóm COOH, các muối cation sinh lý tương ứng cũng có thể có mặt, chẳng hạn bao gồm các ion kim loại kiềm hoặc kiềm thổ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhận ra rằng hợp chất có công thức (I) khi chứa một hoặc nhiều tâm lập thể, có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân lập thể quang học.

Khi các hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm lập thể này, theo đó, chúng có thể tồn tại ở dạng các đồng phân đối ảnh. Khi các hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều tâm lập thể, chúng có thể tồn tại thêm ở dạng các chất đồng phân không đối quang. Cần được hiểu rằng tất cả các đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ như vậy và các hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ là được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Cấu hình tuyệt đối (R) hoặc (S) cho cacbon mang tâm lập thể, được xác định trên cơ sở các nguyên tắc gọi tên theo danh pháp của Cahn-Ingold-Prelog dựa trên sự ưu tiên của các nhóm.

Các đồng phân atrop thu được từ sự quay có án ngữ xung quanh các liên kết đơn trong đó cản trở về sức căng lập thể đối với việc quay là đủ cao để cho phép tách các cấu hình riêng (Bringmann G et al, Angew. Chemie Int. Ed. 44 (34), 5384-5427, 2005. doi:10.1002/anie.200462661).

Oki định nghĩa các đồng phân atrop là các cấu hình mà chuyển đổi qua lại với thời gian bán hủy lớn hơn 1000 giây ở nhiệt độ xác định (Oki M, Topics in Stereochemistry 14, 1-82, 1983).

Các đồng phân atrop khác so với các hợp chất bất đối ở chỗ trong nhiều trường hợp chúng có thể được làm cân bằng nhiệt trong khi trong các dạng tạo đồng phân bất đối khác thì thường chỉ có thể cân bằng về mặt hóa học.

Sự phân tách các đồng phân atrop có thể bằng các phương pháp tách bất đối như kết tinh chọn lọc. Trong tổng hợp chọn lọc đồng phân atrop-đối ảnh hoặc tổng hợp chọn lọc đồng phân atrop, một đồng phân atrop được tạo ra trong khi chất khác bị tiêu đi. Sự tổng hợp chọn lọc đồng phân atrop có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các chất phụ trợ bất đối như chất xúc tác Corey Bakshi Shibata (CBS), chất xúc tác không đối xứng được dẫn xuất từ prolin, hoặc bằng các phương pháp dựa trên sự cân bằng nhiệt động khi phản ứng đồng phân hóa ưu tiên một đồng phân atrop hơn so với đồng phân khác.

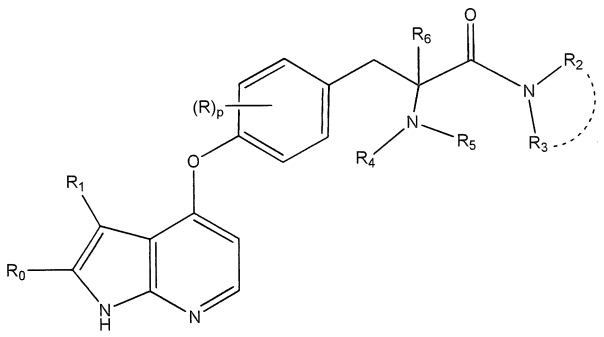
Các dạng raxemic của các hợp chất có công thức (I) cũng như các đồng phân atrop riêng rẽ (về cơ bản không chứa đồng phân đối ảnh tương ứng của nó) và hỗn hợp các đồng phân atrop được làm giàu đồng phân lập thể là được bao gồm trong

phạm vi của sáng chế.

Sáng chế còn liên quan đến các dẫn xuất được đơ-te-ri hóa tương ứng của hợp chất có công thức (I).

Cần phải hiểu rằng tất cả các phương án hoặc các nhóm được ưu tiên được mô tả trên và dưới đây về các hợp chất có công thức I có thể được kết hợp với nhau và cũng như áp dụng một cách thích hợp.

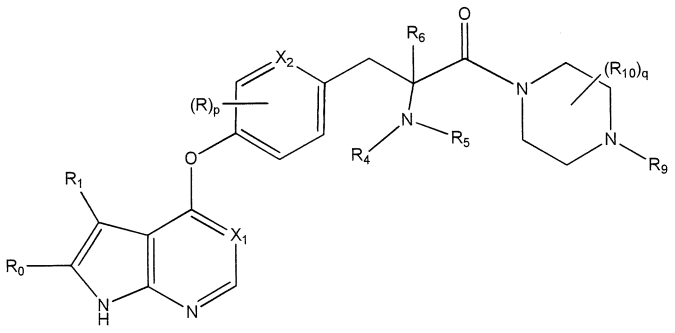
Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định nghĩa trên đây trong đó mỗi trong số X_1 và X_2 là CH; được biểu thị bởi công thức Ia:



Ia

Theo phương án được ưu tiên thứ hai, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định nghĩa trên đây trong đó R_2 và R_3, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo thành gốc dị vòng no một vòng, là vòng piperazin;

được biểu thị bởi công thức Ib:



Ib

trong đó R_9 được chọn từ nhóm gồm

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) alkanoyl,

carbamoyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl-cacbonyl,

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-cacbonyl,

aryl(C_1-C_6)alkyl,

aryl alkanoyl,

arylsulfonyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl,

heteroaryl-cacbonyl,

heteroaryloxyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl,

(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl,

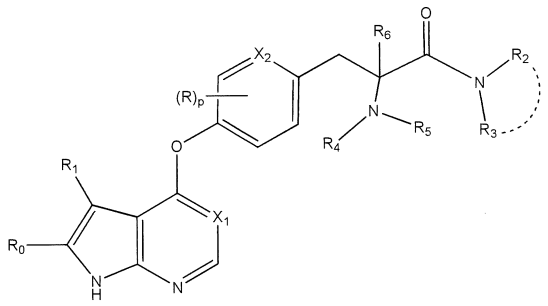
aryl và heteroaryl

mỗi trong số xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều halogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6) aminoalkyl, (C_1-C_6) aminoalkoxyl, carbamoyl, (C_1-C_6)alkyl-sulfonyl;

và trong đó vòng piperazin này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_{10} được chọn từ nhóm gồm (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) hydroxyalkyl và aryl;

tất cả các biến số khác như được xác định trên đây.

Theo phương án được ưu tiên thứ ba, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định nghĩa trên đây,



(I)

trong đó

X_1, và X_2 đều là nhóm CH;

p bằng 0 hoặc số tự nhiên từ 1 đến 3

mỗi R, khi có mặt, là halogen;

R_0 là -H và

R_1 độc lập được chọn từ nhóm gồm

-CN,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

R_2 là -H,

và R_3, được chọn từ nhóm gồm

(C_3-C_{10})xycloalkyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

mỗi trong số heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl đã nêu tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (C_1-C_8)alkyl hoặc (C_1-C_6) hydroxyalkyl;

R_4 và R_5 đều là H,

R_6 là -H;

và muối dược dụng và solvat của nó.

Nhóm hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất có công thức (I)

trong đó

X_1, và X_2 trong mỗi trường hợp độc lập là nhóm CH hoặc nguyên tử nitơ;

p bằng 0 hoặc số tự nhiên từ 1 đến 3;

mỗi R, khi có mặt, là flo;

R_0 là –H hoặc (C_1-C_6) alkyl là metyl, và R_1 độc lập được chọn từ nhóm gồm

-H,

Halogen là bromo, cloro, iodo, floro,

$-NR_7R_8$,

-CN,

(C_1-C_6) alkyl mà là metyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl mà là hydroxymetyl, hydroxyetyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl mà là metoxymetyl,

(C_3-C_{10}) xycloalkyl mà là xyclopropyl,

(C_2-C_6) alkenyl,

(C_5-C_7) xycloalkenyl,

(C_2-C_6) alkynyl,

(C_2-C_6) hydroxyalkynyl mà là hydroxypropynyl,

aryl mà là phenyl, hydroxyphenyl,

heteroaryl mà là isoxazolyl, N-metylimidazolyl, pyridinyl, thiazolyl, N-etyl pyrazolyl, thiophenyl-cacbonitril, và

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl mà là dihydropyrolyl, dihydrofuranyl,

R_2 là -H hoặc (C_1-C_6) alkyl mà là metyl và R_3, độc lập được chọn từ nhóm gồm

(C_1-C_6) alkyl mà là metyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl mà là dimetylaminoetyl, dimetylaminopropyl,

(C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl mà là metoxypropyl,

(C_3-C_{10})xycloalkyl mà là xyclohexyl, hydroxymetylxyclohexyl, hydroxyetylxyclohexyl, xyano-xyclohexyl, 4-aminocacbonyl-xyclohexan-4-yl, 4-dimetylaminometyl-xyclohexan-4-yl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl mà là N-metylpiperidinyl, (hydroxymetyl)-N-metylpiperidinyl, N-benzylpiperidinyl, N-metylazetidin-3-yl, tetrahydropyranyl, 4-hydroxymetyl-tetrahydropyran-4-yl, quinuclidinyl,

aryl mà là phenyl, triflometylphenyl, dihydroindenyl,

heteroaryl mà là thiazolyl, pyridinyl, clopyridinyl, isoquinolinyl,

aryl(C_1-C_6)alkyl mà là benzyl, o-, m-, p-hydroxymetylbenzyl, phenetyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl mà là (pyridinyl)etyl, (thiophen-yl)metyl, (N-phenyl-pyrazolyl)etyl,

(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl mà là xyclohexylmetyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl mà là (piperidin-4-yl)metyl, (N-benzylpiperidinyl)metyl, (N-metylpiperidin-4-yl)metyl, N-metylazetidin-3-yl-metyl, morpholinopropyl; hoặc

R_2 và R_3, một trong hai nhóm, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo thành nhóm vòng đơn mà là piperazin-N-yl, metylpiperazin-N-yl, phenyl-N-metylpiperazin-N-yl, N-phenyl-piperazin-N-yl, trimetylpiperazin-N-yl, 4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-N-yl, (hydroxymetyl)-N-metylpiperazin-N-yl,

axetyl(piperazin-N-yl), phenylaxetyl(piperazin-N-yl), benzoyl(piperazin-N-yl), 4-(((dimetylamino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl, xyclopropyl(piperazin-N-yl), xyclopropylmetyl(piperazin-N-yl), xyclopropancacbonyl(piperazin-N-yl), xyclohexancacbonyl(piperazin-N-yl), N-metylpiperidin-4-cacbonyl(piperazin-N-yl), 4-(pyridin-3-cacbonyl)piperazin-N-yl, 4-(1metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)piperazin-N-yl, 4-(1metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)piperazin-N-yl, 4-(1H-thiazol-4-cacbonyl)piperazin-N-yl, 4-dimetylaminocacbonyl(piperazin-N-yl), (phenylsulfonyl)piperazin-N-yl, (pyridinyl)piperazin-N-yl, (pyridinylmetyl)piperazin-N-yl, (metoxyetyl)piperazin-N-yl, (benzyl)piperazin-N-yl, (metoxybenzyl)piperazin-N-yl, (3-(dimetylaminopropoxy)benzyl)piperazin-N-yl, (flobenzyl)piperazin-N-yl, (metylbenzyl)piperazin-N-yl, N-(((metylaminocacbonyl)phenyl)metyl)piperazin-N-yl, N-(((metylaminocacbonyl)furanyl)metyl)piperazin-N-yl, (phenetyl)piperazin-N-yl, (pyrimidinylmetyl)piperazin-N-yl, (2(metylthio)pyrimidinylmetyl)piperazin-N-yl, (((metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-N-yl, ((N-metyl-imidazol-5-yl)metyl)piperazin-N-yl, ((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)piperazin-N-yl, ((metylthiazolyl)metyl)piperazin-N-yl, ((pyrazin-2-yl)metyl)piperazin-N-yl, ((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)piperazin-N-yl, benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)piperazin-N-yl, (quinoxalin-2-ylmetyl)piperazin-N-yl, ((1,2,3-thiadiazol-4-yl)metyl)piperazin-N-yl, (pyridazin-4-ylmetyl)piperazin-N-yl,

pyrolidin-N-yl, phenylpyrolidin-N-yl, (pyridinyl)pyrolidin-N-yl,

piperidin-N-yl, (dimetylamino)piperidin-N-yl, 4-((dimetylamino)metyl)piperidin-N-yl, benzylpiperidin-N-yl, benzylhydroxypiperidin-N-yl, pyridinylpiperidin-N-yl, pyridinyloxypiperidin-N-yl, (phenylsulfonyl)piperidin-N-yl,

4-phenyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl,

phenylmorpholin-N-yl,

3-(dimetylamino)azetidin-N-yl, 3-(dimetylamino)metyl-azetidin-N-yl,

3-(dimetylamino)pyrolidin-N-yl, 3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyrolidin-N-yl, 3-(dimetylamino)piperidin-N-yl,

hoặc nhóm hai vòng mà là 5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3,4-dihydro-2,7-naphthyridin-2(1H)-yl), 1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-yl, hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, 5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, 5-benzyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, 7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl), 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl, 6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl, 7-metyl-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl, 2-metyl-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl, 9-metyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl, octahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl hoặc 5-metyl-octahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl;

R_4 được chọn trong nhóm gồm H, (C_1-C_6) alkyl mà là metyl, (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_6) mà là xyclohexylmetyl, và (C_3-C_6) xycloalkyl-cacbonyl mà là xyclohexylcacbonyl hoặc (pyrolidin-3-yl)cacbonyl;

và R_5 độc lập được chọn trong nhóm gồm H, (C_1-C_6) alkyl mà là metyl;

R_6 được chọn từ nhóm gồm -H, và (C_1-C_6) alkyl mà là metyl;

và muối dược dụng và solvat của nó.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó trộn với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng, ở dạng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác nữa.

Theo một khía cạnh sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng làm thuốc.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn có liên quan đến các cơ chế enzym ROCK, cụ thể là để điều trị các rối loạn như bệnh phổi.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh phổi được chọn từ nhóm gồm hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính COPD, xơ hóa phổi tự phát (IPF), tăng áp phổi (PH) và đặc biệt là tăng huyết

áp động mạch phổi (PAH).

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp để phòng ngừa và/hoặc điều trị rối loạn có liên quan đến các cơ chế enzym ROCK, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo sáng chế.

Bản mô tả cũng bộc lộ các phương pháp để phòng ngừa và/hoặc điều trị trong đó rối loạn này là hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính COPD xơ hóa phổi tự phát (IPF), tăng áp phổi (PH) và đặc biệt là tăng huyết áp động mạch phổi (PAH).

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất được liệt kê trong bảng dưới đây và muối dược dụng của nó.

Ví dụ Số	Tên hóa học
1	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
2	(S)-2-amino-1-(7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
3	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)propan-1-on
4	(2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-phenylmorpholino)propan-1-on
5	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)propan-1-on
6	(2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metyl-3-phenylpiperazin-1-yl)propan-1-on
7	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(phenylsulfonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on
8	(2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyrolidin-1-yl)propan-1-on
9	(S)-2-amino-1-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
10	(S)-2-amino-1-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
11	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-yl)propan-1-on
12	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on
13	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
14	(S)-2-amino-1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
15	(S)-2-amino-N-(3-(dimetylamino)propyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
16	(2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl)propan-1-on
17	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-on

18	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-on
19	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
20	(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
21	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-phenyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on
22	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
23	(S)-4-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)-N,N-dimetylpiperazin-1-carboxamid
24	(S)-2-amino-1-((1S,4S)-5-benzyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
Ví dụ Số	Tên hóa học
25	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)propan-1-on
26	(S)-2-amino-1-((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
27	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
28	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
29	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)propan-1-on
30	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3aR,6aS)-5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)propan-1-on
31	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)propan-1-on
32	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-(hydroxymetyl)xyclohexyl)propanamit
33	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit

34	(S)-2-amino-N-(1-xyanoxyclohexyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
35	(S)-1-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamido)xyclohexancarboxamit
36	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-(2-hydroxyetyl)xyclohexyl)propanamit
37	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(hydroxymetyl)-1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
38	(S)-2-amino-N-(1-((dimetylamino)metyl)xyclohexyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
39	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-metyl-N-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)propanamit
40	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)propanamit
41	(S)-2-amino-1-(3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
42	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylazetidin-3-yl)propanamit
43	(S)-2-amino-1-((R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
Ví dụ Số	Tên hóa học
44	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
45	(S)-2-amino-1-(4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
46	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-((R)-quinuclidin-3-yl)propanamit
47	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-((1-metylazetidin-3-yl)metyl)propanamit
48	(S)-2-amino-1-(3-((dimetylamino)metyl)azetidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
49	(S)-2-amino-1-((S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
50	(S)-2-amino-1-((R)-3-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
51	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-

	on
52	2-amino-1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
53	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-phenetylpiperazin-1-yl)propan-1-on
54	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
55	(R)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
56	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)propanamit
57	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit
58	2-amino-1-(4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
59	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on
60	2-amino-1-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
61	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(thiophen-2-ylmetyl)propanamit
62	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(hydroxymetyl)benzyl)propanamit
63	2-amino-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
64	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(hydroxymetyl)-4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on
65	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-yl)propan-1-on
66	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3-(pyridin-4-yl)pyrolidin-1-yl)propan-1-on
67	2-amino-1-(3,4-dihydro-2,7-naphthyridin-2(1H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
Ví dụ Số	Tên hóa học
68	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(3-metoxypropyl)propanamit
69	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-2-yl)etyl)propanamit
70	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(pyridin-3-yl)propanamit
71	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(pyridin-4-yl)propanamit
72	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(4-metylbenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
73	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(3-metylbenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on

74	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
75	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(4-metoxybenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
76	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenetylpropanamit
77	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(piperidin-1-yl)propan-1-on
78	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(isoquinolin-5-yl)propanamit
79	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(3-morpholinopropyl)propanamit
80	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)propan-1-on
81	2-amino-1-(5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
82	2-amino-N-((1-benzylpiperidin-4-yl)metyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
83	2-amino-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
84	Chất đồng phân không đối quang rac rửa giải ra đầu tiên 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-phenylpyrolidin-1-yl)propan-1-on
85	Chất đồng phân không đối quang rac rửa giải ra thứ hai 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-phenylpyrolidin-1-yl)propan-1-on
86	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
87	(S)-2-amino-N-(3-metoxypropyl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
88	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
89	(S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit
90	(S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
91	3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(4-(triflometyl)phenyl)propanamit
92	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-N-metylpropanamit
93	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzyl-N-metylpropanamit
94	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(6-clopyridin-3-yl)propanamit
Ví dụ Số	Tên hóa học
95	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(2-(dimetylamino)etyl)propanamit
96	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(2-(dimetylamino)etyl)propanamit
97	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzylpropanamit

98	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzylpropanamit
99	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
100	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
101	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexyl-N-metylpropanamit
102	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexyl-N-metylpropanamit
103	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
104	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
105	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(thiazol-2-yl)propanamit
106	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(thiazol-2-yl)propanamit
107	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)propanamit
108	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)propanamit
109	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-phenylpropanamit
110	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-phenylpropanamit
111	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit
112	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit
113	3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N,N-dimetylpropanamit
114	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-flo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
115	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
116	(S)-2-amino-N-(3-(dimetylamino)propyl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
117	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
118	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on
119	(S)-2-amino-1-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
120	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
121	2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)propan-1-on
122	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on

Ví dụ Số	Tên hóa học
123	(S)-2-amino-1-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
124	(S)-2-amino-1-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
125	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
126	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-yl)propan-1-on
127	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(phenylsulfonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on
128	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit
129	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-on
130	(S)-4-(4-(2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-2-flophenoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril
131	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexyl-2-(metylamino)propanamit
132	2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
133	1-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
134	(S)-2-amino-N-xyclohexyl-N-metyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
135	(S)-2-amino-N-benzyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
136	(R)-2-amino-N-benzyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
137	(S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit
138	(R)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit
139	(S)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
140	(R)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
141	(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
142	(R)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
143	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-N-metylpropanamit
144	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzyl-N-metylpropanamit
145	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit

146	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit
147	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-2-amino-N-phenylpropanamit
148	(R)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
149	(R)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit
150	3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexyl-2-metylpropanamit
151	3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-2-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
Ví dụ Số	Tên hóa học
152	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on
153	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridazin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
154	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
155	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyrazin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
156	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
157	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
158	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
159	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(quinoxalin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
160	(S)-2-amino-1-(4-(4-(3-(dimetylamino)propoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
161	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
162	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyrimidin-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on

163	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
164	(S)-1-(4-((1,2,3-thiadiazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
165	(S)-3-((4-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-metylbenzamit
166	(S)-5-((4-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-metylfuran-2-carboxamit
167	(S)-2-amino-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
Ví dụ Số	Tên hóa học
168	(S)-2-amino-1-(4-(xyclohexancacbonyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
169	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
170	(S)-2-amino-1-(4-(xyclopropancacbonyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
171	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(1-metylpiperidin-4-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
172	(S)-2-amino-1-(4-(4-((dimetylamino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
173	(S)-2-amino-1-(4-(3-((dimetylamino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
174	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-nicotinoylpiperazin-1-yl)propan-1-on
175	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
176	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
177	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(thiazol-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on

178	N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(dimetylamino)-1-oxopropan-2-yl)pyrolidin-3-carboxamit
179	N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxo-1-(phenylamino)propan-2-yl)pyrolidin-3-carboxamit
180	N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(xyclohexylamino)-1-oxopropan-2-yl)pyrolidin-3-carboxamit
181	N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((2-(dimetylamino)etyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)xyclohexancarboxamit
182	3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-(dimetylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
183	3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexyl-2-(dimetylamino)propanamit
184	(S)-N-xyclohexyl-2-(dimetylamino)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
185	3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-((xyclohexylmetyl)amino)-N-metylpropanamit
186	(S)-2-amino-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-N-xyclohexylpropanamit
187	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)propan-1-on
188	(S)-2-amino-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexylpropanamit
189	(S)-2-amino-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
Ví dụ Số	Tên hóa học
190	(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
191	(S)-2-amino-3-(4-((3-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexylpropanamit
192	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
193	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
194	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
195	(S)-5-(4-(4-(2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)phenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)thiophen-2-cacbonitril
196	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(thiazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
197	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
198	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(isoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
199	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
200	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on

201	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
202	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
203	(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-xyclopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
204	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
205	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(thiazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
206	(S)-2-amino-3-(4-((3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit
207	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
208	(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
209	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
210	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
211	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)propan-1-on
212	(S)-2-amino-N-(3-(dimetylamino)propyl)-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
213	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on
214	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(metoxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit
215	(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(metoxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on
216	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
217	(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit
Ví dụ Số	Tên hóa học
218	(S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit

219	(S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexylpropanamit
220	(S)-4-(4-(2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-2-flophenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril
221	(S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-N-xyclohexylpropanamit
222	(S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit
223	4-(4-((S)-2-amino-3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-oxopropyl)-2-flophenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril
224	(S)-4-(4-(2-amino-3-oxo-3-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propyl)-2-flophenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril
225	(S)-3-(4-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit
226	(S)-3-(4-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)propan-1-on
227	(S)-3-(5-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit
228	(S)-3-(5-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)propan-1-on
229	(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflophenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit
132A	Chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ được rửa giải ra đầu tiên của 2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
132B	Chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ được rửa giải ra thứ hai 2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on
8A	Chất đồng phân không đối quang được rửa giải ra đầu tiên của (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyrolidin-1-yl)propan-1-on
8B	Chất đồng phân không đối quang được rửa giải ra thứ hai của (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyrolidin-1-yl)propan-1-on
91A	Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải ra đầu tiên của 3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(4-(triflometyl)phenyl)propanamit
91B	Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải ra thứ hai của 3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(4-(triflometyl)phenyl)propanamit
57A	Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải ra đầu tiên của 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit
57B	Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải ra thứ hai của 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit

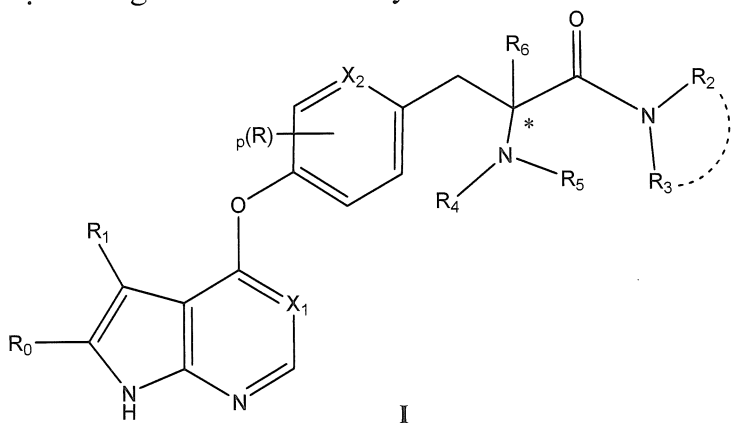
Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm tất cả các hợp chất được liệt kê trên đây, có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình chung sau đây hoặc bằng cách sử dụng các quy trình được cải biến một chút sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Mặc dù một phương án cụ thể theo sáng chế có thể được thể hiện hoặc mô tả ở đây, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng tất cả các phương án hoặc khía cạnh theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả hoặc bằng các phương pháp, chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu đã biết khác. Khi các điều kiện quy trình thông thường hoặc ưu tiên (tức là, nhiệt độ, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra, các điều kiện quy trình khác cũng có thể được áp dụng trừ khi có tuyên bố khác. Trong khi các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy thuộc vào chất phản ứng cụ thể hoặc dung môi được sử dụng, các điều kiện như vậy có thể dễ dàng được xác định bởi người có trình độ trung bình về lĩnh vực này bằng các quy trình tối ưu hóa thông thường.

Vì vậy, các quy trình điều chế được mô tả dưới đây và nêu trong các sơ đồ dưới đây cần được xem như là không nhằm giới hạn phạm vi của các phương pháp tổng hợp sẵn có để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Trong một số trường hợp, cần một bước để che giấu hoặc bảo vệ các phần dễ bị ảnh hưởng hoặc dễ phản ứng, các nhóm bảo vệ (PG) đã biết thông thường có thể được sử dụng, theo các nguyên lý chung trong hóa học (Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts).

Hợp chất có công thức I, bao gồm tất cả các hợp chất được liệt kê trên đây, thường có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây. Khi các chi tiết hoặc bước cụ thể khác với sơ đồ chung, nó được chỉ ra cụ thể trong các ví dụ cụ thể và/hoặc trong các sơ đồ khác.

hợp chất có công thức I chứa ít nhất một tâm lập thể, như được đánh dấu bằng dấu hoa thị * trong bức ảnh dưới đây.



I

Các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có thể được điều chế theo các phản ứng được mô tả dưới dây, bằng các nguyên liệu ban đầu và hợp chất trung gian tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Việc điều chế hợp chất có công thức I tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở cacbon mang $-NR_4R_5$ (mà được đánh dấu bằng dấu hoa thị trong ảnh trên đây) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh IV và XII như được tìm thấy trong sơ đồ sau. Các hợp chất trung gian này có thể sẵn có trên thị trường hoặc dễ dàng được sản xuất từ các nguồn thương mại bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Theo một phương pháp khác, các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có thể được điều chế từ các raxemat tương ứng bằng sắc ký không đối xứng. Bất cứ khi nào, trong hợp chất có công thức I, có hai hoặc nhiều hơn hai tâm lập thể, thì cấu trúc này được mô tả đặc trưng bằng các chất đồng phân lập thể khác nhau. Các hợp chất tinh khiết về mặt hóa học lập thể có thể thu được bằng cách phân tách không đối xứng từ hỗn hợp đồng phân không đối quang, hoặc từng bước bằng cách phân tách các chất đồng phân không đối quang nhờ sắc ký, tiếp theo là phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân lập thể đơn lẻ.

Hợp chất có công thức I, trong đó R_5 là H, có thể được điều chế theo Sơ đồ 1 như được mô tả dưới đây. Sơ đồ 1 đề xuất ít nhất một con đường tổng hợp không giới hạn để điều chế các hợp chất ví dụ từ 1 đến 151 và từ 225 đến 229.

Nhóm bảo vệ điển hình (PG_1) để bảo vệ NH thuộc vòng 5 cạnh của hợp chất trung gian hai vòng II có thể là 2-[(trimetylsilyl)etoxy]metyl (SEM), 4-toluensulfonyl (Ts) và p-metoxybenzyl (PMB), và dù sao đi chăng nữa không giới hạn việc sử dụng các nhóm bảo vệ khác. Hợp chất trung gian III có thể được điều chế từ hợp chất trung gian tương đương II và chất phản ứng thích hợp để đưa vào PG_1, ví dụ Ts-Cl (tosyl clorua), SEM-Cl ([2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl clorua) hoặc PMB-Br (p-metoxybenzyl bromua). Phản ứng giữa các thành phần đã nêu có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ phân cực như DMF hoặc DCM, với sự có mặt của bazơ mạnh, như NaH, ở nhiệt độ trong phòng hoặc thấp hơn.

Axit carboxylic của hợp chất trung gian IV có thể được bảo vệ một cách thích hợp ở dạng este với PG_2 (ví dụ như metyl este) và nhóm amino được bảo vệ ở dạng carbamat bằng PG_3 (ví dụ nhóm Boc). Các phép biến đổi này có thể đạt được bằng cách sử dụng các phương pháp thường đã được biết rõ đi từ các dẫn xuất kiểu tyrosin chưa được bảo vệ.

Hợp chất trung gian V có thể thu được từ các hợp chất trung gian III và IV thông qua phản ứng aryl hóa tại O có xúc tác bởi paladi. Ví dụ, phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất trung gian aryl halogenua III và dẫn xuất phenol IV phản ứng trong dung môi hữu cơ thích hợp như toluen hoặc THF, với sự có mặt của bazơ vô cơ như K_2CO_3, với hệ xúc tác paladi thích hợp như Pd_2dba_3 / XPhos hoặc nguồn paladi khác/phối tử trên cơ sở phosphin ở nhiệt độ cao (khoảng 100°C) trong vài giờ.

Theo một phương pháp khác, hợp chất trung gian V có thể thu được với quy trình tổng hợp hai bước bắt đầu từ hợp chất trung gian VIII. Sự thế Ipso của

nhóm nitro của hợp chất trung gian VIII bằng phenol của hợp chất trung gian IV, để thu được hợp chất trung gian VII, có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ có điểm sôi cao như DMSO, ở nhiệt độ bằng hoặc cao hơn 100°C và với sự có mặt của bazơ vô cơ như K_2CO_3, Hợp chất trung gian VII có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian V bằng cách loại bỏ nguyên tử clo bằng cách hydro hóa có xúc tác bởi paladi khác loại, bằng cách cho VII phản ứng trong môi trường khí quyển hydro, với sự có mặt của Pd/C và bazơ hữu cơ như TEA. Hợp chất trung gian VIII có thể được điều chế tương tự như hợp chất trung gian III từ dị vòng chưa được bảo vệ tương ứng như được mô tả trên đây.

Việc lọa bỏ PG_2 (khi PG_2 là metyl) từ hợp chất trung gian V để thu được hợp chất trung gian VI, trong khi không làm ảnh hưởng đến các nhóm bảo vệ khác (PG_1: SEM, Ts hoặc PMB và PG_3: Boc), có thể được thực hiện bằng cách thủy phân, sử dụng bazơ vô cơ như LiOH trong hỗn hợp gồm metanol / nước, thường ở nhiệt độ trong phòng và trong một khoảng thời gian từ 1h đến qua đêm. Trong một số trường hợp, để thuận tiện cho việc tổng hợp, phản ứng thủy phân có thể được thực hiện ở nhiệt độ bằng hoặc cao hơn 50°C và có thể dẫn đến sự tách đồng thời PG_1 để thu được hợp chất trung gian VIa. Hợp chất trung gian VIa có thể được sử dụng theo cách tương tự như hợp chất trung gian VI.

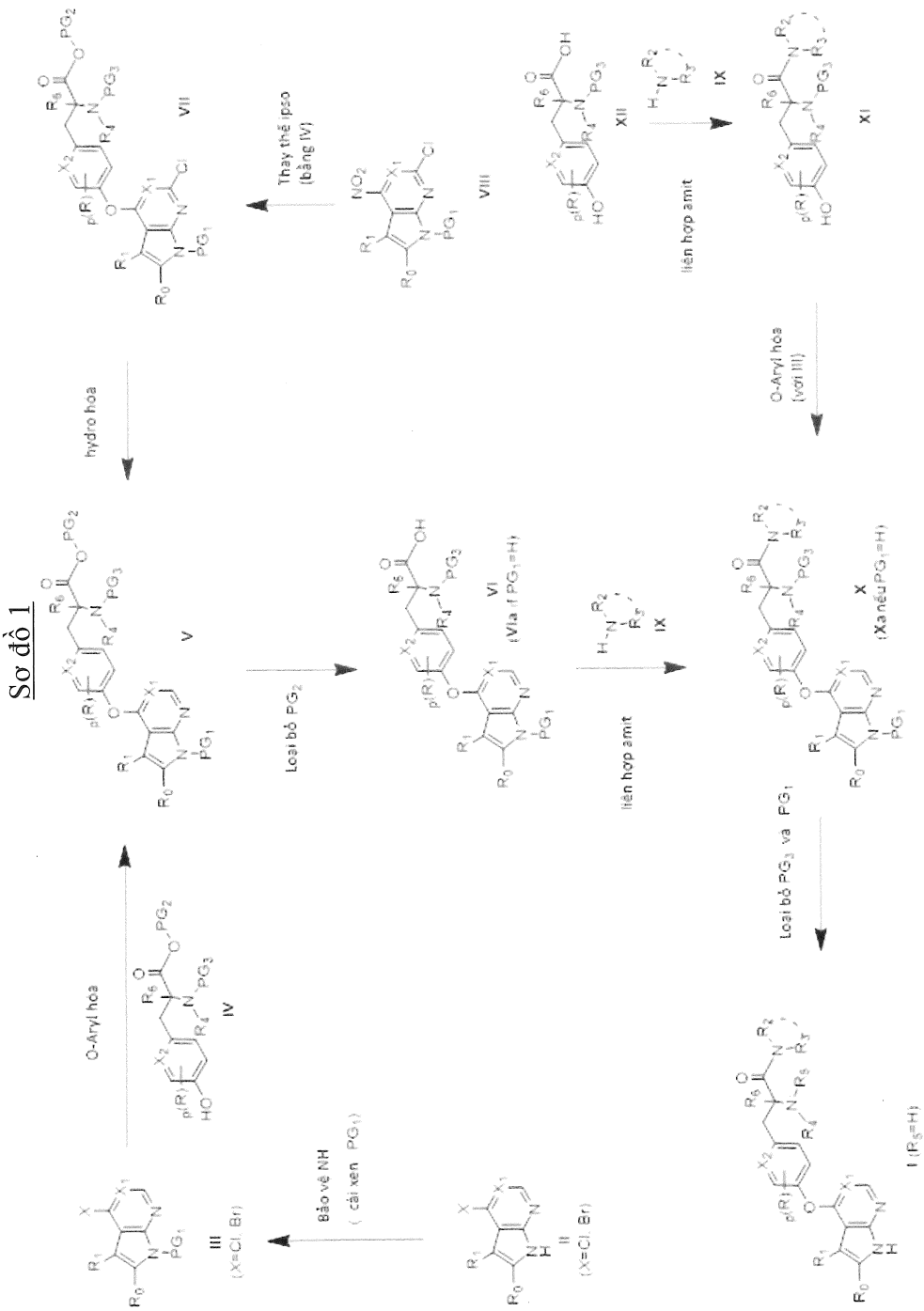
Phản ứng giữa hợp chất trung gian VI (hoặc VIa) và hợp chất trung gian IX để thu được hợp chất trung gian X (hoặc Xa) có thể được thực hiện trong điều kiện phản ứng liên hợp amit thích hợp. Ví dụ, hợp chất trung gian VI (hoặc VIa) và IX có thể được phản ứng với sự có mặt của chất hoạt hóa như COMU hoặc HATU, với bazơ hữu cơ như DIPEA hoặc TEA, trong dung môi hữu cơ thích hợp như DCM hoặc DMF, và ở nhiệt độ thường bằng khoảng nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian từ vài giờ đến qua đêm.

Theo cách khác, hợp chất trung gian X có thể được điều chế từ hợp chất trung gian XI và hợp chất trung gian III nhờ phản ứng aryl hóa tại O có xúc tác

bởi paladi theo cách tương tự với cách được mô tả trên đây để điều chế hợp chất trung gian V. Hợp chất trung gian XI có thể thu được ứng liên hợp amit giữa hợp chất trung gian XII với hợp chất trung gian IX theo cách tương tự như được mô tả trên đây để điều chế hợp chất trung gian X.

Việc loại bỏ PG_1 và PG_3 khỏi hợp chất trung gian X (hoặc Xa, mà chỉ mang PG_3), thu được hợp chất có công thức I (trong đó R_5 là H), có thể đạt được theo từng bước hoặc cùng lúc theo các điều kiện tách loại được sử dụng (Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts). Chẳng hạn, việc tách loại trong môi trường axit bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm TFA trong dung môi hữu cơ như DCM, có thể loại bảo vệ cả Boc và PMB, trong khi SEM có thể yêu cầu xử lý thêm trong metanol amoniac đậm đặc hoặc LiOH. Nhóm tosyl (Ts) có thể được thủy phân trong dung dịch bazơ vô cơ như LiOH trong nước/metanol ở nhiệt độ bằng hoặc cao hơn 50°C.

Sơ đồ 1


O-Aryl hoá
Bảo vệ NH
(cải xen PG1)
III
(X=Cl, Br)
II
(X=Cl, Br)
IV
hydro hoá
V
Loại bỏ PG2
VI
(Via f PG1=H)
liên hợp amit
IX
X
(Xa nếu PG1=H)
Loại bỏ PG3 và PG1
I (R5=H)
O-Aryl hoá
(với III)
XI
liên hợp amit
IX
XII
Thay thế ipso
(bằng IV)
VII
VIII

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức I (trong đó R_5 là H, và R_2 và R_3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành vòng piperazin, được thế tùy ý ở nitơ thứ hai bằng R_9) có thể được điều chế theo sơ đồ 2, tạo ra ít nhất một con đường tổng hợp không giới hạn để điều chế các hợp chất ví dụ từ 152 đến 177,

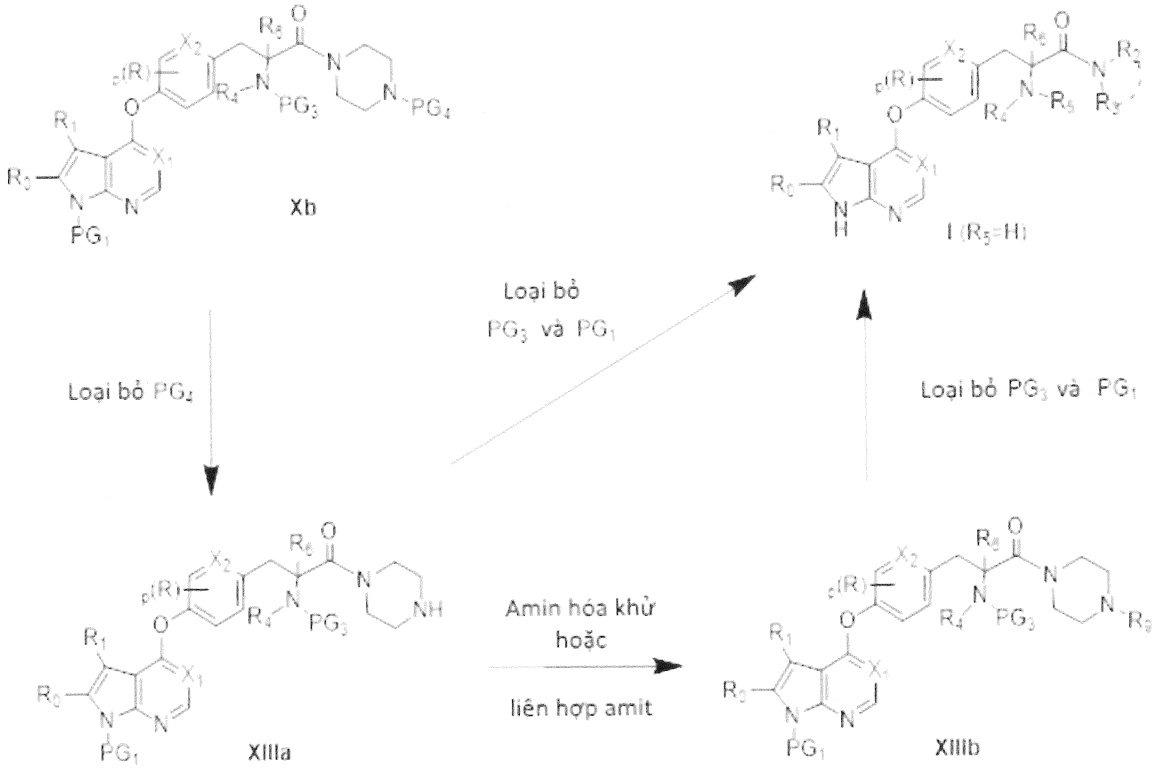
Hợp chất trung gian Xb biểu thị hợp chất có công thức X trong đó R_2R_3 cùng nhau tạo thành vòng piperazin, trong đó nitơ thứ hai được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp (được biểu thị dưới dạng PG_4), có thể vuông góc với PG_1 và PG_3, Nhóm PG_4 thích hợp có thể được biểu thị bởi nhóm carboxybenzyloxy (Cbz). Hợp chất trung gian Xb (PG_4 là Cbz) có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian XIIIa bằng phản ứng hydro hóa có xúc tác với sự có mặt của chất xúc tác Pd/C, trong dung môi hữu cơ như MeOH hoặc EtOH và ở nhiệt độ xung quanh nhiệt độ môi trường.

Hợp chất có công thức I (trong đó R_5 là H, và R_2R_3 cùng nhau tạo thành vòng piperazin) có thể được điều chế từ hợp chất trung gian XIIIa bằng cách loại bỏ PG_3 và PG_1 như đã mô tả đối với hợp chất trung gian X trong sơ đồ 1.

Hợp chất trung gian XIIIb có thể được điều chế từ hợp chất trung gian XIIIa bằng cách đưa nhóm R9 vào (như đã chỉ ra ở trên) bằng phản ứng amin hóa khử hoặc liên hợp amit. Để liên hợp amit, hợp chất trung gian XIIIa và axit carboxylic thích hợp có thể được phản ứng bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự với các điều kiện đã được mô tả trong sơ đồ 1 để liên hợp các hợp chất trung gian VI và IX. Phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất trung gian XIIIa và aldehyt thích hợp phản ứng, sử dụng chất khử như $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ hoặc $NaBH_4$ và trong dung môi hữu cơ thích hợp như DCE, DCM, THF hoặc MeOH. Phản ứng diễn ra trôi chảy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ. Cũng có thể hữu dụng nếu thực hiện phản ứng giữa amin và aldehyt, để tạo trước imin, trước khi bổ sung chất khử.

Hợp chất có công thức I (trong đó R_5 là H, và R_2 và R_3 cùng nhau tạo thành vòng piperazin như đã nêu ở trên) có thể thu được từ hợp chất trung gian XIIIb bằng cách loại bỏ PG_1 và PG_3, sử dụng điều kiện tách loại tương tự như điều kiện tách loại đã được mô tả trong sơ đồ 1 đối với hợp chất trung gian X. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhận ra rằng phần tử thế R9 của hợp chất trung gian XIIIb có thể còn được tạo ra trước khi loại bảo vệ PG_1 và PG_3 để thu được hợp chất có công thức I. Ví dụ, nếu R_9 là phần 3-(metoxycacbonyl)phenyl)metyl hoặc metoxycacbonylheteroarylmetyl (ví dụ 5-(metoxycacbonyl)2-furanylmetyl), nó có thể được chuyển hóa dễ dàng thành amit tương ứng theo quy trình hai bước bao gồm thủy phân metyl este và liên hợp amit.

Sơ đồ 2



Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo sơ đồ 3. Sơ đồ 3 đề xuất ít nhất một con đường tổng hợp

không giới hạn để điều chế các hợp chất ví dụ từ 178-185.

Hợp chất trung gian V (trong đó R_4 là H) có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian XIV bằng cách loại bỏ PG_3. Ví dụ, khi PG_1 là Ts và PG_3 là Boc, việc loại bỏ chọn lọc PG_3 có thể đạt được bằng cách tách loại trong môi trường axit bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm TFA và dung môi hữu cơ như DCM. Sau đó, hợp chất trung gian XIV có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian XV bằng cách đưa vào R_4 và/hoặc R_5 bằng phản ứng liên hợp amit hoặc amin hóa khử. Phản ứng liên hợp amit có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất trung gian XIV và axit carboxylic thích hợp phản ứng sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đã được mô tả trong sơ đồ 1 để liên hợp các hợp chất trung gian VI và IX. Phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất trung gian XIV và aldehyt thích hợp phản ứng theo cách tương tự như cách đã được mô tả đối với hợp chất trung gian XIIIa của sơ đồ 2. Theo cách khác, phản ứng amin hóa khử đối với hợp chất trung gian XIV có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa có xúc tác imin được tạo ra tại chỗ, với sự có mặt của chất xúc tác như Pd/C và trong dung môi rượu như MeOH hoặc EtOH.

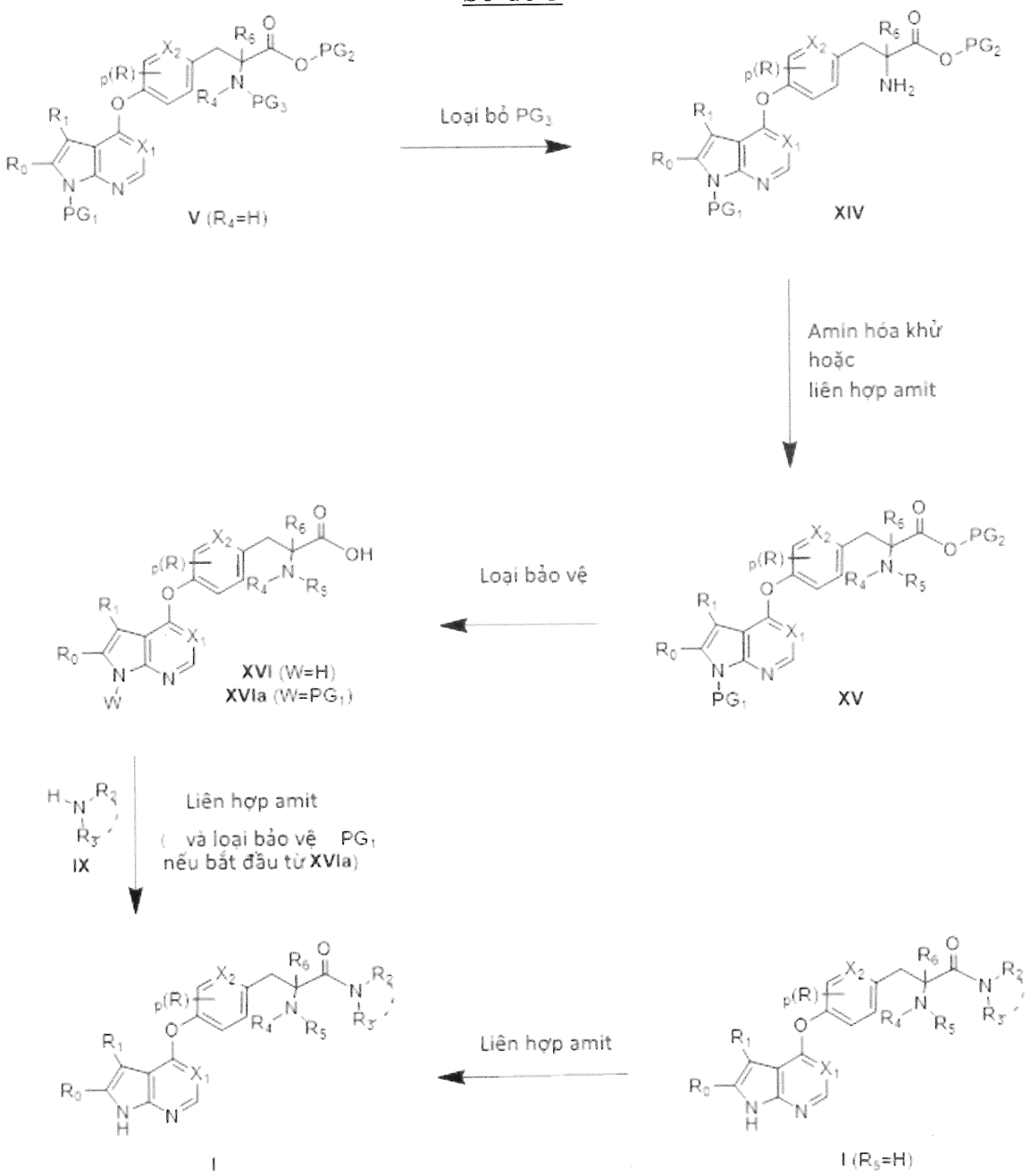
Hợp chất trung gian XV có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian XVI hoặc XVIa bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đã được mô tả để loại bỏ PG_2 và PG_1, hoặc được chuyển hóa thành XVIa bằng cách sử dụng các điều kiện loại bảo vệ chọn lọc để chỉ loại bỏ PG_2.

Hợp chất có công thức I có thể thu được từ phản ứng liên hợp amit của hợp chất trung gian XVI (hoặc XVIa) và IX, sử dụng các điều kiện tương tự đã được mô tả trong sơ đồ 1. Khi hợp chất trung gian XVIa được sử dụng trong phản ứng liên hợp amit, cần phải loại bỏ PG_1, như đã được mô tả trong sơ đồ 1.

Theo cách khác, hợp chất có công thức I (trong đó R_4 là phần axyl chẳng hạn heteroxycloalkylcacbonyl hoặc xycloalkylcacbonyl), có thể thu được bằng

cách chuyển hóa hợp chất tương ứng (trong đó R_4= H), nhờ phản ứng liên hợp amit với axit carboxylic thích hợp, theo cách tương tự nwh cách được mô tả trong sơ đồ 1.

Sơ đồ 3



Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức I (trong đó R_5=H, R_1 là halogen X= Cl, Br, I, hoặc CN hoặc chẳng hạn aryl, heteroaryl, hydroxyalkynyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl và tùy ý được thế tiếp), có thể

được điều chế theo sơ đồ 4 để tạo ra ít nhất một con đường tổng hợp không giới hạn để điều chế các hợp chất ví dụ từ 186 đến 206 và từ 217 đến 224.

Hợp chất trung gian VII (trong đó R_1 là H) có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian XVII bằng phản ứng halogen hóa ái điện tử với NXS tương ứng (N-halo suxinimit, X: Cl, Br hoặc I) được thực hiện trong dung môi hữu cơ như MeCN và ở nhiệt độ xung quanh nhiệt độ phòng trong vài giờ. Hợp chất trung gian XVII có thể được chuyển hóa theo quy trình tổng hợp hai bước thành hợp chất trung gian XVIII. Trước tiên, PG_2 được loại bỏ và sau đó hợp chất trung gian axit carboxylic thu được được liên hợp với amin IX trong các điều kiện liên hợp amit. Cả phản ứng loại bỏ PG_2 và liên hợp amit đều có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đã được mô tả trong sơ đồ 1.

Theo một phương pháp khác, hợp chất trung gian XVIII có thể thu được từ hợp chất trung gian X (trong đó R_1 là H) bằng cách halogen hóa, theo cách tương tự như cách đã được mô tả trên đây để chuyển hóa VII thành XVII.

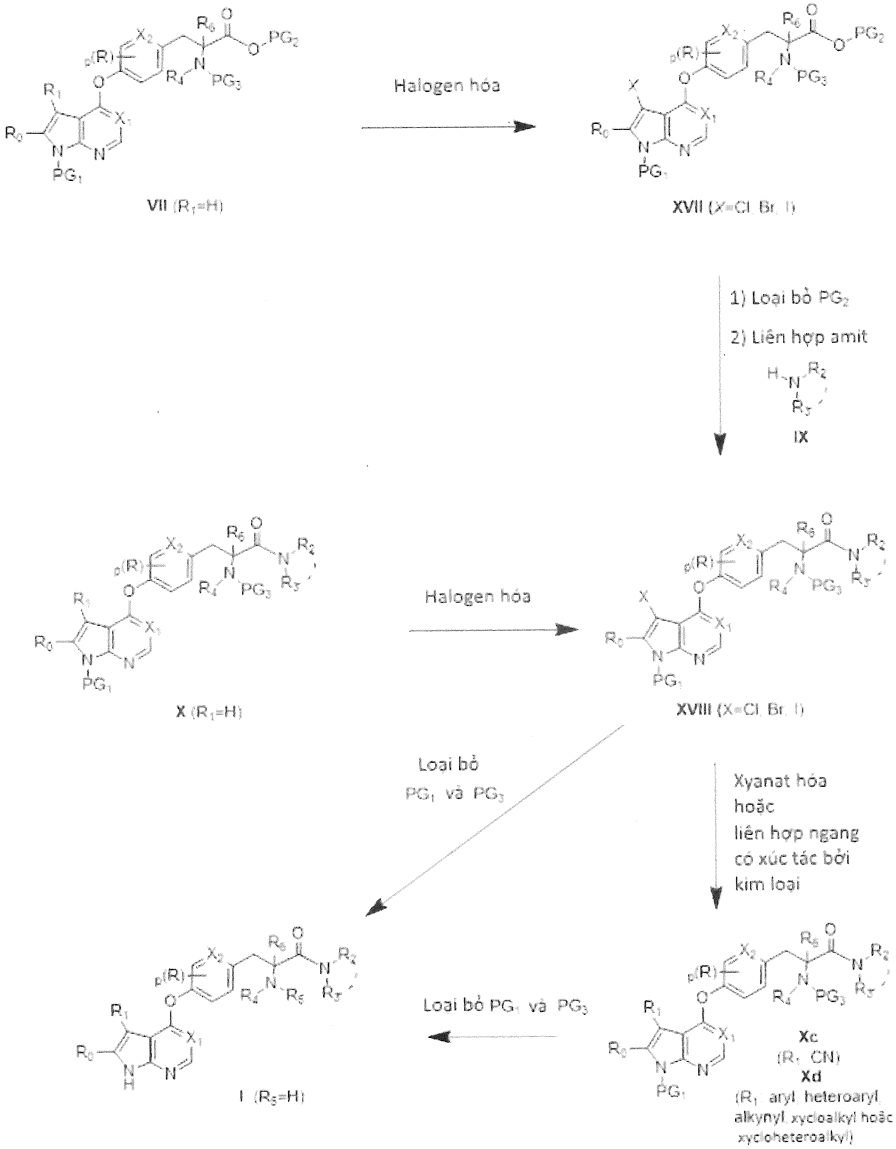
Chuyển hóa hợp chất trung gian XVIII thành hợp chất trung gian Xc (khi R_1 là CN) có thể được thực hiện bằng phản ứng xyanat hóa có xúc tác bởi kim loại. Ví dụ, hợp chất trung gian XVIII có thể được phản ứng với kẽm xyanua với sự có mặt của chất xúc tác Pd, như $Pd_2(dba)_3$ / 1,1′-feroxendiylbis(diphenylphosphin), trong dung môi hữu cơ như DMF, và ở nhiệt độ cao hơn 100°C trong thời gian lên đến qua đêm hoặc lâu hơn, để thu được hợp chất trung gian Xc.

Hợp chất trung gian XVIII có thể được chuyển hóa theo cách khác thành hợp chất trung gian Xd bằng cách đưa vào nhóm R_1 (aryl, heteroaryl, hydroxyalkynyl, xycloalkyl hoặc xycloheteroalkyl) bằng phản ứng liên hợp chéo có xúc tác paladi như Sonogashira, Suzuki hoặc các phản ứng khác được mô tả trong tài liệu viện dẫn sau đây (Strategic application of named reactions

in organic synthesis, L. Kurti, B. Czako, Ed. 2005). Ví dụ, phản ứng liên hợp Sonogashira có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt hợp chất trung gian XVIII và alkyn bậc nhất thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác Pd như sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)_2$ DCM hoặc tetrakistriphenylphosphinpaladi (0), với sự có mặt của đồng iođua (I), và bazơ như trimetylamin, trong dung môi hữu cơ như THF, ở nhiệt độ khoảng 90°C hoặc lớn hơn và trong thời gian lên đến qua đêm hoặc dài hơn. Phản ứng liên hợp Suzuki có thể được thực hiện ví dụ bằng cách gia nhiệt hợp chất trung gian XVIII và axit boronic thích hợp hoặc dẫn xuất pinacolat trong hỗn hợp gồm nước/dung môi hữu cơ như DME hoặc THF, với sự có mặt của chất xúc tác Pd như sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)_2$ DCM, với bazơ vô cơ như cacbonat kiềm, ở nhiệt độ khoảng 90°C hoặc cao hơn và trong thời gian lên đến qua đêm hoặc lâu hơn.

Các hợp chất trung gian XVIII, Xc, và Xd có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức I, trong đó tương ứng R_1 là halogen (Cl, Br hoặc I), hoặc nhóm xyano (CN), hoặc aryl, heteroaryl, alkynyl, xycloalkyl hoặc xycloheteroalkyl, bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp đã được mô tả trong sơ đồ 1 để loại bỏ PG_1 và PG_3.

Sơ đồ 4



Theo một phương án khác, hợp chất có công thức I (trong đó R_1 là $–CH_2OH$ hoặc $–CH_2CH_2OH$) có thể được điều chế theo sơ đồ 5. Sơ đồ 5 đề xuất ít nhất một con đường tổng hợp không giới hạn để điều chế các hợp chất ví dụ từ 207 đến 216 và từ 225 đến 229.

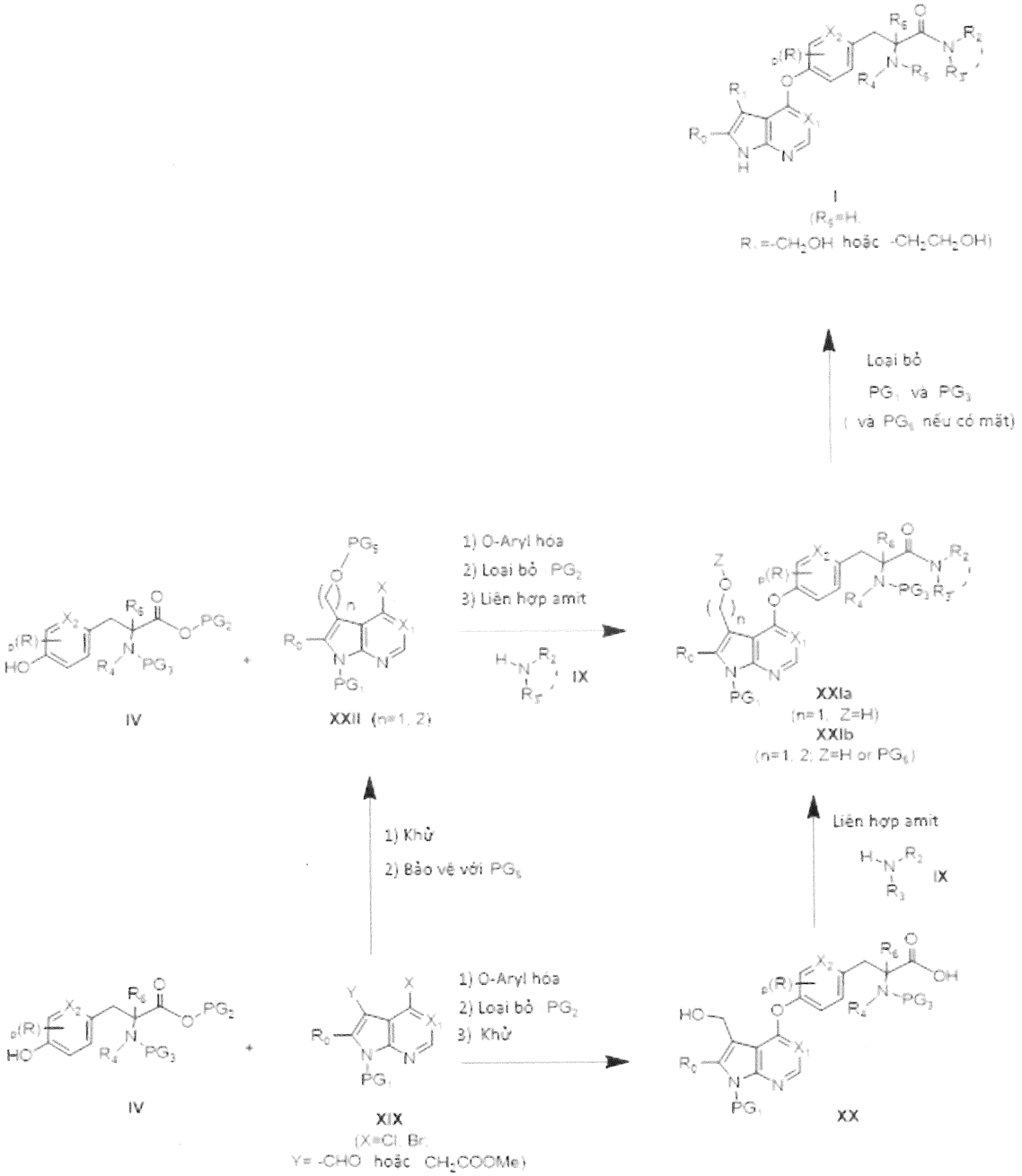
Hợp chất có công thức I (trong đó R_1 là $–CH_2OH$ hoặc $–CH_2CH_2OH$) có thể được điều chế từ hợp chất trung gian XXIa và/hoặc XXIb, bằng cách loại bỏ PG_1 và PG_3, theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian X (sơ đồ 1). Trong trường hợp hợp chất trung gian XXIIb, mang nhóm bảo vệ PG_5, nhóm này có thể được tách trong các điều kiện tương tự như PG_1 và PG_3,

Hợp chất trung gian XXIa có thể thu được bằng phản ứng liên hợp amit của các hợp chất trung gian XX và IX theo cách tương tự như cách được mô tả đối với hợp chất trung gian X (sơ đồ 1). Hợp chất trung gian XX có thể được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian IV và hợp chất trung gian XIX (trong đó Y là CHO) bằng cách sử dụng phản ứng aryl hóa tại O có xúc tác bởi paladi, được theo sau bởi bước loại PG_2 như được mô tả trong sơ đồ 1. Hợp chất trung gian alđehyt thu được có thể được khử, ví dụ bằng natri bohydrua trong hỗn hợp gồm các dung môi hữu cơ như DCM/MeOH ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian lên đến qua đêm hoặc lâu hơn, để thu được hợp chất trung gian XX.

Hợp chất trung gian XXIb có thể được điều chế từ hợp chất trung gian IV và XXII theo trình tự tổng hợp tương tự được mô tả để biến đổi III và IV thành X (sơ đồ 1), bao gồm O-aryl hóa XXII bằng IV, được theo sau bởi phản ứng loại bảo vệ PG_2 và liên hợp amit với IX. Hợp chất trung gian XXII có thể được điều chế từ hợp chất trung gian XIX bằng quy trình tổng hợp hai bước. Việc khử phần cacbonyl được bao hàm trong Y có thể được thực hiện theo cách tương tự như được mô tả trong sơ đồ này đối với hợp chất trung gian XX. Hợp chất trung gian rượu thu được có thể được bảo vệ với PG_5 (ví dụ TBDMS) để thu được hợp chất trung gian XXII, bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường đã biết.

Hợp chất trung gian XIX có thể được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian III (sơ đồ 1).

Sơ đồ 5



Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế hoạt tính kinaza, cụ thể là hoạt tính Rho-kinaza. Nói chung, các hợp chất là chất ức chế ROCK có thể hữu dụng trong điều trị nhiều rối loạn liên quan đến các cơ chế của enzym ROCK.

Theo một phương án, rối loạn có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm ruột (inflammatory bowel

disease - IBD) và bệnh phổi được chọn từ hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh phổi kẽ như xơ hóa phổi tự phát (IPF) và tăng huyết áp động mạch phổi (PAH).

Theo một phương án khác, rối loạn có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và bệnh phổi kẽ như xơ hóa phổi tự phát (IPF) và tăng huyết áp động mạch phổi (PAH).

Theo một phương án khác nữa, rối loạn được chọn từ xơ hóa phổi tự phát (IPF) và tăng huyết áp động mạch phổi (PAH).

Các phương pháp điều trị được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân cần sử dụng. Như được sử dụng ở đây, "lượng an toàn và hiệu quả" đối với hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó hoặc tác nhân có hoạt tính về mặt dược phẩm khác có nghĩa là lượng hợp chất đủ để điều trị tình trạng bệnh của bệnh nhân nhưng đủ thấp để tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng và tuy nhiên, nó có thể được xác định theo cách thông thường bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có thể được dùng một lần hoặc theo chế độ phân liều trong đó số liều được dùng ở các khoảng cách khác nhau trong cùng một khoảng thời gian cho trước. Các liều dùng hàng ngày điển hình có thể thay đổi phụ thuộc vào đường dùng cụ thể đã lựa chọn.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm chứa các hợp chất có công thức (I) kết hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng, ví dụ các chất được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Việc dùng các hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm của nó có thể được thực hiện theo nhu cầu của bệnh nhân, ví dụ, dùng qua đường miệng,

đường mũi, dùng ngoài đường tiêu hóa (dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức và bằng cách tiêm truyền), theo đường hít, dùng qua đường trực tràng, đường âm đạo, dùng tại chỗ, dùng cục bộ, dùng qua da, và dùng trong mắt.

Các dạng liều uống dạng rắn khác nhau có thể được sử dụng để dùng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng rắn như các viên nén, gelcap (viên vỏ gel), các viên nang, viên nén dài, bột mịn, viên hình thoi và khối bột. Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất mang dược dụng, các chất pha loãng khác nhau (như sucroza, mannitol, lactoza, tinh bột) và các tá dược đã biết, bao gồm các tác nhân tạo huyền phù, các chất làm tan, các chất đệm, các chất liên kết, các chất phân rã, các chất bảo quản, các chất màu, các chất tạo hương, các chất làm trơn và các chất tương tự. Viên nang, viên nén và gel giải phóng theo thời gian cũng có lợi.

Các dạng liều lỏng dùng đường miệng khác nhau cũng có thể được sử dụng để dùng các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các dung dịch nước và không chứa nước, các nhũ tương, huyền phù, sirô và cồn ngọt. Các dạng liều như vậy cũng có thể chứa các chất pha loãng trơ thích hợp đã biết như nước và các tá dược thích hợp đã biết như chất bảo quản, tác nhân làm ẩm, chất làm ngọt, chất tạo hương, cũng như các tác nhân làm nhũ hóa và/hoặc tạo huyền phù các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được tiêm, ví dụ, theo đường trong tĩnh mạch, ở dạng dung dịch tiệt trùng đẳng trương. Cũng có thể có các dạng bào chế khác.

Các viên đặt để dùng theo đường trực tràng các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất với tá dược thích hợp như bơ cacao, các salixylat và các polyetylen glycol.

Các dạng bào chế để dùng theo đường âm đạo có thể ở dạng kem, gel, hồ nhão, bọt, hoặc chế phẩm phun ngoài thành phần hoạt tính còn chứa các chất

như chất mang thích hợp, cũng đã biết.

Để dùng cục bộ, dược phẩm có thể ở dạng kem, dầu bôi, dầu xoa, thuốc xức, nhũ tương, huyền phù, gel, dung dịch, hồ nhão, bột, dạng phun, và dạng giọt thích hợp để dùng cho da, mắt, tai hoặc mũi. Việc dùng cục bộ có thể bao gồm việc dùng qua da thông qua các dạng như miếng dán qua da.

Để điều trị các bệnh về đường hô hấp, các hợp chất theo sáng chế được ưu tiên dùng theo đường hít.

Các chế phẩm hít bao gồm bột hít, các dạng sol khí định lượng chứa chất đẩy hoặc các chế phẩm hít không chứa chất đẩy.

Để dùng ở dạng bột khô, dụng cụ hít liều đơn hoặc đa liều đã được biết đến trong lĩnh vực có thể được sử dụng. Trong trường hợp đó, bột có thể được nạp vào nang, ống gelatin, chất dẻo hoặc dạng khác hoặc vỉ phồng hoặc trong vật chứa.

Chất pha loãng hoặc chất mang, thường không độc và trơ về mặt hóa học với các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, lactoza hoặc chất phụ gia bất kỳ khác thích hợp để cải thiện phần hít được có thể được bổ sung vào các hợp chất dạng bột theo sáng chế.

Các sol khí để hít chứa các khí đẩy như hydrofloalkan có thể chứa các hợp chất theo sáng chế ở dạng dung dịch hoặc dạng phân tán. Các dạng bào chế được đẩy bằng chất đẩy cũng có thể chứa các thành phần khác như đồng dung môi, chất ổn định hoặc tùy ý tá dược khác.

Các dạng bào chế để hít chứa các hợp chất theo sáng chế không chứa khí đẩy có thể ở dạng dung dịch hoặc huyền phù trong môi trường nước, rượu hoặc dung dịch tan trong rượu và có thể được phân phối bằng đầu phun hoặc thiết bị khí dung siêu âm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng thiết bị khí dung tạo sương mịn như Respimat®.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng hoạt chất duy nhất

hoặc ở dạng tổ hợp (nghĩa là ở dạng tác tác nhân đồng trị liệu được dùng trong tổ hợp liều cố định hoặc trong liệu pháp kết hợp gồm các thành phần có hoạt tính được bào chế riêng rẽ) với các thành phần dược tính khác được chọn từ nitrat hữu cơ và chất cho NO; NO xông hít; chất kích thích guanylat xyclaza hòa tan (soluble guanylate cyclase - sGC); chất tương tự prostaciclin PGI2 và chất chủ vận thụ thể prostacyclin; các hợp chất ức chế sự thoái biến của guanosin monophosphat vòng (cyclic guanosine monophosphate - cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat vòng (cyclic adenosine monophosphate - cAMP), như chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1 , 2, 3, 4 và/hoặc 5, đặc biệt là chất ức chế PDE 5; chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính người; các hợp chất ức chế dòng thác dẫn truyền tín hiệu, như tyrosin kinaza và/hoặc chất ức chế serin/threonin kinaza; chất chống huyết khối, ví dụ chất ức chế kết tập tiểu cầu, chất chống đông hoặc các chất tiền tiêu fibrin tố; các hoạt chất làm giảm huyết áp, ví dụ chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin II, chất ức chế ACE, chất đối kháng endothelin, chất ức chế renin, chất ức chế aldosteron synthaza, chất phong bế thụ thể alpha, chất phong bế thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể khoáng corticoit; chất ức chế endopeptidaza trung tính; chất thẩm thấu; chất phong bế ENaC; chất chống viêm bao gồm corticosteroit và chất đối kháng thụ thể chemokin; các chất giãn phế quản ví dụ chất chủ vận beta2 và chất đối kháng muscarin; các thuốc kháng histamin; các thuốc chống ho; các thuốc kháng sinh như dược chất macrolid và DNaza và các tác nhân tách loại chọn lọc như deoxyribonucleaza I người tái tổ hợp (rhDNaza); các tác nhân ức chế sự phosphoryl hóa ALK5 và/hoặc ALK4 của Smad2 và Smad3; chất ức chế tryptophan hydroylaza 1 (TPH1) và chất ức chế đa kinaza.

Theo một phương án được ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng liều kết hợp với phosphodiesteraza V như sildenafil, vardenafil và tadalafil; nitrat hữu cơ và chất cho NO (ví dụ natri nitroprusside, nitroglyxerin, isosorbit

mononitrat, isosorbit dinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, và NO xông hít); chất tương tự prostaciclin PGI2 tổng hợp như iloprost, treprostinil, epoprostenol và beraprost; chất chủ vận thụ thể prostacyclin như selexipag và các hợp chất của WO 2012/007539; chất kích thích guanylat xyclaza hòa tan (sGC) như riociguat và tyrosin kinaza như imatinib, sorafenib và nilotinib và chất đối kháng endothelin (ví dụ macitentan, bosentan, sitaxentan và ambrisentan).

Liều dùng của các hợp chất theo sáng chế tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, đường dùng, tần suất của các khoảng cách giữa các liều, hợp chất cụ thể được dùng, hiệu lực, profin độc tính và profin dược động học của hợp chất.

Có lợi nếu các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng, ví dụ, ở liều nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000 mg/ngày, tốt hơn là từ 0,1 đến 500 mg/ngày.

Khi các hợp chất có công thức (I) được dùng qua đường hít, tốt hơn là chúng được dùng ở liều nằm trong khoảng từ 0,001 đến 500 mg/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/ngày.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế thích hợp để dùng bằng cách xông hít, như bột có thể xông hít được, sol khí định liều có chứa tác nhân đẩy hoặc chế phẩm xông hít không chứa tác nhân đẩy.

Sáng chế cũng đề cập đến dụng cụ chứa dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, có thể là dụng cụ hít bột khô liều đơn hoặc đa liều, dụng cụ liều định trước và máy khí dung sương mù mịn.

Các ví dụ sau đây minh họa cụ thể hơn về sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế các hợp chất trung gian và hợp chất ví dụ

Các thông tin thí nghiệm chung

Phản ứng không được thực hiện trong khí quyển trơ trừ khi được chỉ ra

và tất cả các dung môi và các chất phản ứng thương mại được sử dụng như khi nhận được.

Tinh chế bằng sắc ký dùng để chỉ tinh chế bằng cách sử dụng hệ tinh chế CombiFlash® Companion hoặc hệ tinh chế Biotage SP1. Khi sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng cột Isolute® SPE Si II, 'cột Isolute SPE Si' dùng để chỉ cột đã được nhồi trước polypropylen chứa oxit silic hoạt hóa không liên kết với các hạt bất thường với cỡ hạt trung bình 50 µm và độ xốp danh nghĩa 60Å. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn (được nhận biết bằng phương pháp phân tích TLC và/hoặc LCMS) được gom lại và được cô đặc *trong chân không*. Khi hộp SCX-2 được sử dụng, 'hộp SCX-2' dùng để chỉ cột polypropylen đã được nạp trước Isolute® chứa chất hấp phụ trao đổi cation mạnh oxit đã được chức hóa axit propylsulphonic không được gắn mũ ở đầu. Khi HPLC được sử dụng để tinh chế (Tinh chế bằng MDAP) các phân đoạn chứa sản phẩm được đòi hỏi (được nhận biết bằng các phương pháp phân tích TLC và/hoặc LCMS) được gom lại và dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi Biotage EV10. Theo cách khác, phân đoạn sản phẩm đã gom được làm đông khô.

Phổ NMR thu được trên quang phổ kế Varian Unity Inova 400 với đầu dò cộng hưởng bộ ba phát hiện nghịch đảo 5 mm vận hành ở 400 MHz hoặc trên quang phổ kế Bruker Avance DRX 400 với đầu dò TXI cộng hưởng bộ ba phát hiện nghịch đảo 5 mm vận hành ở 400 MHz hoặc trên quang phổ kế Bruker Avance DPX 300 với đầu dò tần số kép 5 mm tiêu chuẩn vận hành ở 300 MHz hoặc trên quang phổ kế Bruker Fourier 300 với đầu dò kép 5 mm vận hành ở 300 MHz. Sự thay đổi được tính bằng phần triệu so với tetrametylsilan.

Các hợp chất ví dụ và các hợp chất trung gian được gọi tên hóa học theo Structure To Name Enterprise 12.0 CambridgeSoft (Perkin Elmer).

Dung dịch chứa các muối vô cơ thông thường được sử dụng để xử lý là

các dung dịch nước. Nước muối được dùng để chỉ dung dịch nước NaCl bão hòa trừ khi có quy định khác.

LC-MS phương pháp 1

Quang phổ kế khối Waters Micromass ZQ2000 với cột pha đảo C18 (100 × 2,1 mm Acquity BEH với cỡ hạt 1,7 µm) được duy trì ở 40°C, rửa giải với A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic.

Gradient:

Gradient – Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-phun điện (ion dương/ion âm).

LC-MS phương pháp 2

Quang phổ kế khối Waters Micromass ZQ2000 với cột pha đảo C18 (100 × 2,1 mm Acquity BEH với cỡ hạt 1,7 µm) được duy trì ở 40°C, rửa giải với A: nước + 0,1% dung dịch nước amoniac; B: MeCN + 0,1% dung dịch nước amoniac.

Gradient:

Gradient – Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-phun điện (ion dương/ion âm).

LC-MS phương pháp 3

Quang phổ kế khối Quattro Micro với cột pha đảo C18 (100 × 2,1 mm Acquity BEH với cỡ hạt 1,7 µm) được duy trì ở 40°C, rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic.

Gradient:

Gradient – Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-phun điện (ion dương/ion âm).

LC-MS phương pháp 4

Quang phổ kế khối QDa với cột pha đảo C18 (50 × 2,1 mm Acquity CSH với cỡ hạt 1,7 µm) được duy trì ở 40°C, rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic.

Gradient:

Gradient – Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	1	97	3
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	97	3
2,50	1	97	3

Phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-phun điện (ion dương/ion âm).

LC-MS phương pháp 5

Quang phổ kế khối QDa với cột pha đảo C18 (50 × 2,1 mm Acquity BEH với cỡ hạt 1,7 µm) được duy trì ở 40°C, rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic.

Gradient:

Gradient – Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	1	97	3
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	97	3
2,50	1	97	3

Phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-phun điện (ion dương/ion âm).

LC-MS phương pháp 6

Quang phổ kế khối QDa với cột pha đảo C18 (50 × 2,1 mm Acquity BEH với cỡ hạt 1,7 µm) được duy trì ở 50°C, rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic.

Gradient:

Gradient – Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	1	97	3
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	97	3
2,50	1	97	3

Phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-phun điện (ion dương/ion âm).

LC-MS phương pháp 7

Waters Platform LC với cột pha đảo C18 (30 × 4,6 mm Phenomenex Luna cỡ hạt 3 µm), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: axetonitril + 0,1 % axit formic.

Gradient:

Gradient – Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	2	95	5
0,50	2	95	5
4,50	2	5	95
5,50	2	5	95
6,00	2	95	5

Phát hiện-MS, ELS, UV (100 µl tách thành MS đặt trên cùng một hàng với bộ dò UV)

Phương pháp ion hóa MS-phun điện (ion dương và ion âm).

LC-MS phương pháp 8

Quang phổ kế khối QDa với cột pha đảo C18 (50 × 2,1 mm Acquity BEH với cỡ hạt 1,7 µm) được duy trì ở 50°C, rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic.

Gradient:

Gradient – Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	1	97	3
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	97	3
2,50	1	97	3

Phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-phun điện (ion dương/ion âm).

LC-MS phương pháp 9

Quang phổ kế khối QZ với cột pha đảo C18 (30 × 4,6 mm Phenomenex Luna với cỡ hạt 3 µm), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic.

Gradient:

Gradient – Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,0	2	95	05
0,3	2	95	05
4,3	2	05	95
5,3	2	05	95
5,8	2	95	05
6,0	2	95	05

Phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-phun điện (ion dương/ion âm).

Phương pháp MDAP (trong môi trường axit)

Hệ tinh chế Agilent Technologies 1260 Infinity với cột XSELECT CSH Prep C18 (19 x 250 mm, 5 µm OBD) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng

Pha động A: 0,1% dung dịch nước axit formic

Pha động B: 0,1% axit formic trong axetonitril

Tốc độ dòng: 20 phút

Chương trình gradient: 10%-95%, 22 phút, được tập trung xung quanh một gradient tiêu điểm cụ thể

Mẫu: Bơm 20-60 mg/ml dung dịch trong DMSO (+ tùy ý axit formic và nước)

Phương pháp MDAP (trong môi trường bazơ)

Hệ tinh chế Agilent Technologies 1260 Infinity với cột XBridge Prep C18 OBD (19 x 250 mm, 5 µm OBD) được duy trì ở RT

Pha động A: dung dịch nước amoniac 0,1%

Pha động B: 0,1% amoniac trong axetonitril

Tốc độ dòng: 20 phút

Chương trình gradient: 10%-95%, 22 phút, được tập trung xung quanh một gradient tiêu điểm cụ thể

Mẫu: Bơm 20-60 mg/ml dung dịch trong DMSO + tùy ý axit formic và nước)

Phương pháp SFC

Sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatography - SFC) được thực hiện bằng cách sử dụng hệ SFC điều chế Waters Thar Prep100 (bơm CO_2 P200, bơm điều chỉnh 2545, bộ dò 2998 UV/VIS, bộ xử lý chất lỏng 2767 với mô-đun bơm Stacked Injection Module) hoặc hệ bán điều chế Waters Thar Investigator (Mô-đun phân phối chất lỏng Waters (Waters Fluid Delivery Module), bộ dò 2998 UV/VIS, mô-đun thu nhận các phân đoạn Waters (Waters Fraction Collection Module)). Cột và phương pháp đẳng dòng đã được sử dụng được chỉ ra đối với mỗi hợp chất và các chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ được phân tích bằng cách sử dụng các phương pháp đã nêu. Một số hợp chất có thể được cho qua quá trình tinh chế thứ hai để đạt được độ tinh khiết % lượng dư đồng phân đối ảnh (ee) cần thiết.

Phương pháp HPLC điều chế (các điều kiện axit)

Khi các hợp chất được tinh chế bằng HPLC, chúng được thực hiện trên cột C18 pha đảo (250 × 21,2 mm Phenomenex Kinetex với cỡ hạt 5 µm). Hỗn hợp rửa giải đặc hiệu được mô tả và, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, các đỉnh được phát hiện bởi UV (254 nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết thường được kết hợp và được làm đông khô để thu được chất rắn.

Phương pháp HPLC điều chế (các điều kiện bazơ)

Khi các hợp chất được tinh chế bằng HPLC, chúng được thực hiện trên

cột C18 pha đảo (250 × 21,2 mm Phenomenex Kinetex EVO với cỡ hạt 5 µm). Hỗn hợp rửa giải đặc hiệu được mô tả và, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, các đỉnh được phát hiện bởi UV (254 nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết thường được kết hợp và được làm đông khô để thu được chất rắn.

HPLC không đối xứng (Phương pháp A)

Các chất đồng phân đối ảnh được phân tách bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC (21 x 250 mm, 5 µM) và rửa giải bằng 15% etanol trong heptan (với 0,5% DEA) ở tốc độ dòng 18 mL/phút.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong phần thí nghiệm:

COMU	(1-xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy)dimetylaminomorpholino-carbeni hexaflophosphat
DCE	1,2-dicloetan
DCM	diclometan
DEA	dietylamin
DIPEA	di-isopropyletylamin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	*N*,*N*-dimetylformamit
DMSO	dimetylsulphoxit
h	giờ
HATU	(1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat)
HPLC	sắc ký lỏng hiệu suất cao
IMS	cồn metyl hóa công nghiệp
LCMS	sắc kí lỏng-phổ khối
MDAP	tự tinh chế theo hướng khối lượng
MeCN	axetonitril
NBS	N-bromosuxinimit

NCS	N-closuxinimit
NIS	N-iodosuxinimit
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
$Pd_2(dppf)_2$	[1,1′-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
Rt	thời gian lưu
RT	nhiệt độ trong phòng
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
TFA	axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
XPhos	2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl

Trong quy trình dưới đây, một số nguyên liệu ban đầu được nhận biết thông qua số "hợp chất trung gian" hoặc "hợp chất ví dụ" với các chỉ dẫn về số bước. Việc tham chiếu như vậy đơn thuần để trợ giúp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Khi đề cập đến việc sử dụng quy trình "giống" hoặc "tương tự", người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ rằng quy trình như vậy có thể bao gồm những cải biến nhỏ, chẳng hạn nhiệt độ phản ứng, lượng chất phản ứng/dung môi, thời gian phản ứng, điều kiện xử lý hoặc các điều kiện tinh chế bằng sắc ký.

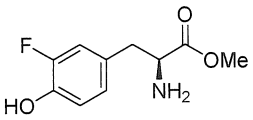
Hóa học lập thể của các hợp chất trong các ví dụ, khi được chỉ ra, được gán dựa trên giả thiết rằng cấu hình tuyệt đối ở các tâm lập thể được phân giải của các nguyên liệu ban đầu được duy trì trong điều kiện phản ứng bất kỳ sau đó.

Lượng dư đồng phân đối ảnh (ee- enantiomeric excess) theo % được xác định bằng các phương pháp LC hoặc SFC không đối xứng được mô tả đối với các ví dụ 8, 55, 57, 91 và 132. Các phương pháp này được xem là các ví dụ về các phương pháp phân tích được sử dụng để xác định ee%.

Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, khi cấu hình tuyệt đối (R) hoặc (S) được nêu trong tên hợp chất, ee% cần phải được xem là bằng hoặc lớn hơn 90%. Đối với các hợp chất ví dụ có giá trị ee% được xác định nhỏ hơn 90, giá trị chính xác được báo cáo. Khi số đo ee% không được xác định, chúng được đánh dấu là n.d. (không được xác định).

Ví dụ 1

Bước A

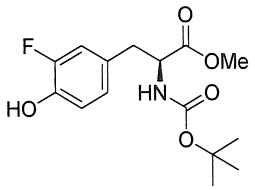


Metyl (S)-2-amino-3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)propanoat (hợp chất trung gian 1A-a)

3-flo-L-tyrosin (6,0 g, 30,12 mmol) được tạo huyền phù trong metanol (120 mL) và hỗn hợp được làm lạnh trong chậu đá. Thionyl clorua (11 mL, 150,6 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được khuấy qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được hòa tan trong nước (50 mL). Sau khi bazơ hóa hỗn hợp bằng cách sử dụng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, sản phẩm được chiết vào etyl axetat (4 x 40 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu be (4,55 g).

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 0,65 phút, m/z 214,1 $[M+H]^+$

Bước B

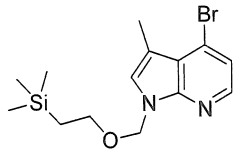


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-propanoat (hợp chất trung gian 1B-a)

Hợp chất trung gian 1A-a (4,55 g, 21,34 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp gồm DCM (153 mL) và THF (77 mL). Hỗn hợp được làm lạnh trong chậu đá và di-tert-butyl dicacbonat (5,12 g, 23,47 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 h. Dung môi được làm bay hơi *trong chân không* và sản phẩm thô được sắc ký trên cột 120 g Si rửa giải bằng 0-10% metanol amoniac 2M trong DCM. Hợp chất trung gian 1B-a thu được ở dạng gôm màu vàng (5,96 g).

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,29 phút, m/z 336,2 $[M+Na]^+$

Bước C

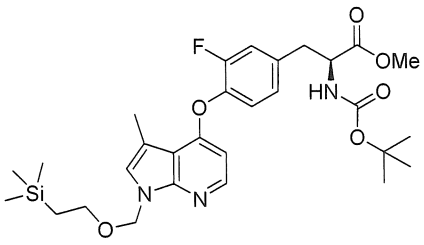


4-Bromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (hợp chất trung gian 1C-a)

4-Bromo-3-metyl-7-azaindol (4,0 g, 18,95 mmol) được hòa tan trong DMF (37 mL) và dung dịch được làm lạnh trong chậu đá. Natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,14 g, 28,43 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong dòng khí nitơ trong 1 giờ. 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (4,0 mL, 22,74 mmol) được bổ sung từng giọt và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa. Sau khi dập tắt phản ứng bằng nước (20 mL), sản phẩm được chiết vào etyl axetat (3 x 20 mL). Phần chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Phần còn lại được sắc ký trên cột 120 g Si rửa giải bằng 0-25% etyl axetat trong xyclohexan để thu được hợp chất trung gian 1C-a ở dạng dầu không màu (3,78 g).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,90 phút, m/z 341,1/343,0 $[M+H]^+$

Bước D

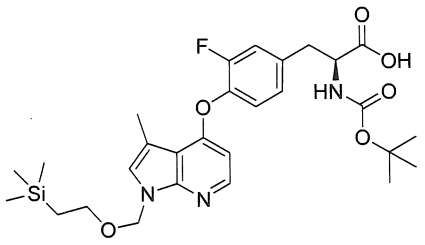


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-propanoat (hợp chất trung gian 1D-a)

Hỗn hợp gồm các hợp chất trung gian 1B-a (5,96 g, 19,02 mmol) và 1C-a (6,09 g, 17,84 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,82 g, 0,89 mmol), XPhos (0,85 g, 1,78 mmol), và kali cacbonat (5,42 g, 39,25 mmol) trong toluen (224 mL) được xử lý siêu âm trong 5 phút trong môi trường khí argon. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ, và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng trước khi lọc qua Celite®. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được xử lý trong nước (40 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được sắc ký trên cột 300 g Si rửa giải bằng 0-50% etyl axetat trong xyclohexan. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu be (4,85 g).

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,88 phút, m/z 574,4 $[M+H]^+$

Bước E



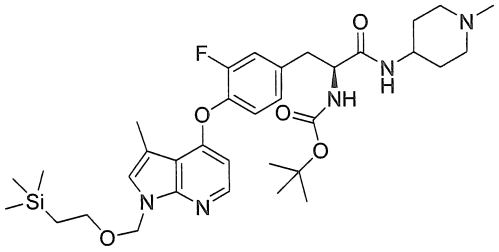
Axit (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-

yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 1E-a)

Hợp chất trung gian 1D-a (4,85 g, 8,45 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm metanol (42 mL), nước (42 mL) và THF (21 mL). Lithi hydroxit hydrat (1,06 g, 25,35 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung môi được khử và sản phẩm được chiết vào etyl axetat (3 x 20 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi để thu được chất rắn màu be (4,74 g).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,79 phút, m/z 560,4 $[M+H]^+$

Bước F

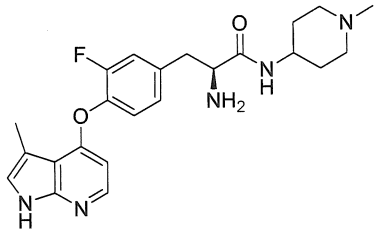


tert-Butyl (S)-(3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 1F-a)

Hợp chất trung gian 1E-a (500 mg, 0,89 mmol), 1-metylpiperidin-4-amin (112 mg, 0,98 mmol) và COMU (457 mg, 1,07 mmol) được hòa tan trong DCM (15 mL) và DIPEA (0,35 mL, 1,96 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ và sau đó một lượng 4-amino-1-metylpiperidin nữa (55 mg, 0,49 mmol) được bổ sung. Tiếp tục khuấy trong 2 giờ nữa. Nước (15 mL) được bổ sung và lớp DCM được tách riêng. Lớp nước được chiết tiếp bằng DCM (2 x 10 mL) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột 40 g Si rửa giải bằng 0-10% 2M metanol amoniac trong DCM. Hợp chất trung gian 1F-a thu được ở dạng chất rắn màu vàng (418 mg).

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,27 phút, m/z 656,3 $[M+H]^+$

Bước G



(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit (Ví dụ 1)

Hợp chất trung gian 1F-a (418 mg, 0,64 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm DCM (7,1 mL) và TFA (7,1 mL), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng metanol và được cho qua cột 10 g SCX-2 rửa giải bằng metanol và sau đó là metanol amoniac 2M. Sau khi để yên trong 18 h, dung dịch amoniac được làm bay hơi để thu được phần còn lại, phần này được tinh chế bằng HPLC rửa giải bằng gradient 10-98% axetonitril trong nước (0,1% NH_4OH được bổ sung). Hợp chất nêu ở ví dụ 1 thu được ở dạng chất rắn màu trắng (111 mg).

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 1,69 phút, m/z 425,9 $[M+H]^+$

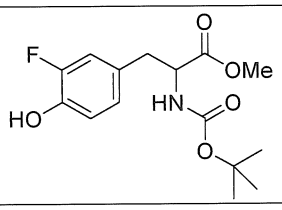
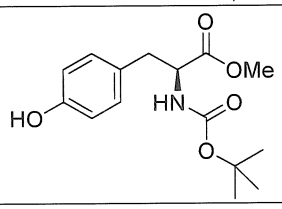
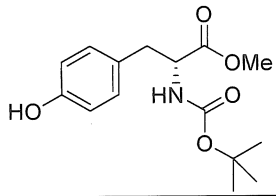
^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,13 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,87 (dd, J=5,9, 13,3 Hz, 1H), 2,74-2,54 (m, 3H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,79-1,69 (s, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 2H).

Ví dụ 2 đến 130

Các ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 1 bằng cách thay thế các nguyên liệu ban đầu thích hợp ở mỗi bước.

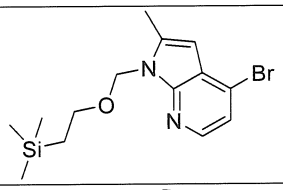
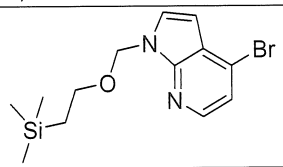
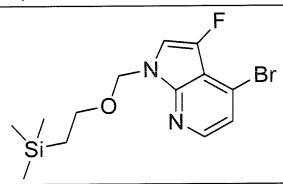
Điều chế các hợp chất trung gian từ 1B-b đến 1B-e

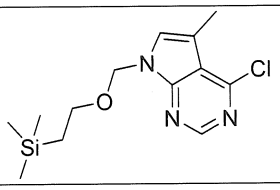
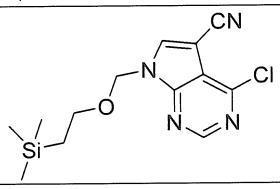
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 1B-a bằng cách thay thế tyrosin ở Bước A của Ví dụ 1 bằng các nguyên liệu ban đầu đã được chỉ ra.

Hợp chất trung gian	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
1B-b		3-flo-DL-tyrosin	Rt = 1,21 phút, m/z 336,2 $[M+Na]^+$ (Phương pháp 6)
1B-c		L-Tyrosin	Rt = 3,03 phút, m/z 296,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 7)
1B-d		D-Tyrosin	Rt = 1,19 phút, m/z 294,0 $[M-H]^-$ (Phương pháp 6)

Điều chế các hợp chất trung gian từ 1C-b đến 1C-f

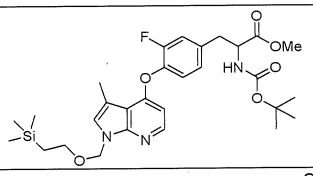
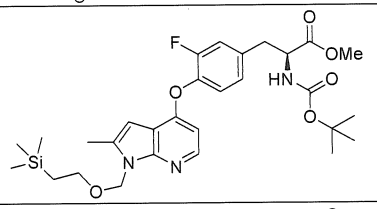
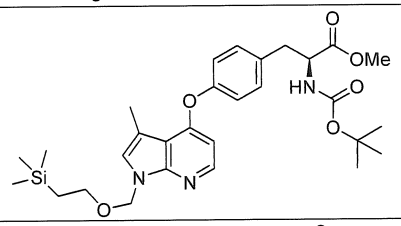
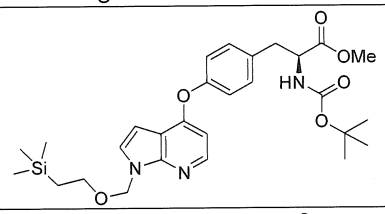
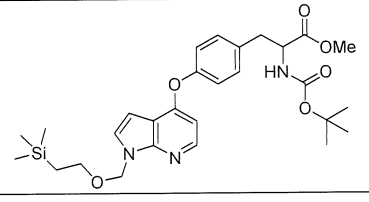
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 1C-a từ các nguyên liệu ban đầu đã được chỉ ra.

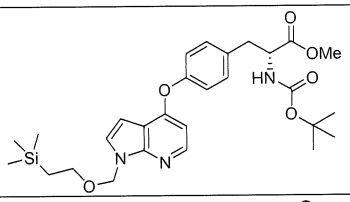
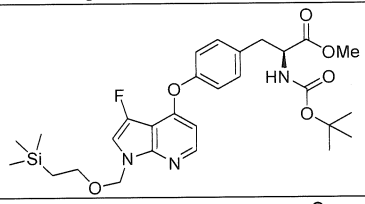
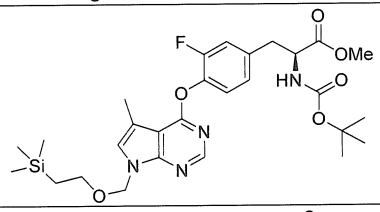
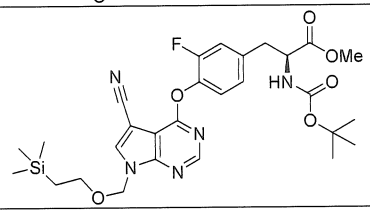
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
1C-b		4-Bromo-2-metyl-7-azaindol	Rt = 4,60 phút, m/z 340,9/342,9 $[M+H]^+$ (Phương pháp 9)
1C -c		4-Bromo-7-azaindol	Rt = 1,80 phút, m/z 326,9/328,9 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
1C -d		4-Bromo-3-flo-7-azaindol	Rt = 1,77 phút, m/z 344,9/346,9 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
1C -e		4-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin	Rt = 2,35 phút, m/z 298,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 4)
1C -f		4-clo-5-xyano-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin	Rt = 3,81 phút, m/z 309,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 9)

Điều chế các hợp chất trung gian từ 1D-b đến 1D-g

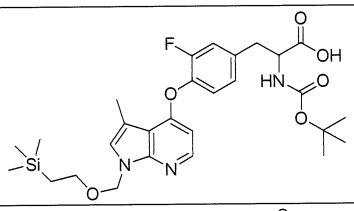
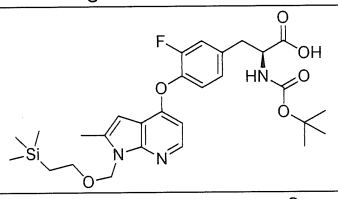
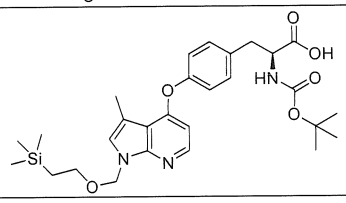
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 1D-a từ các nguyên liệu ban đầu đã được chỉ ra.

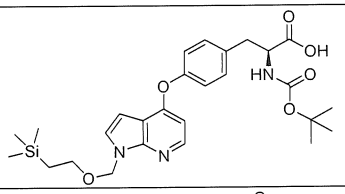
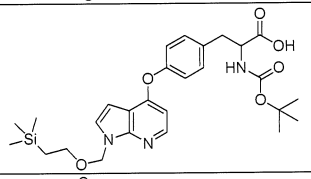
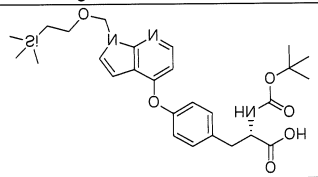
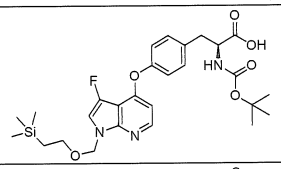
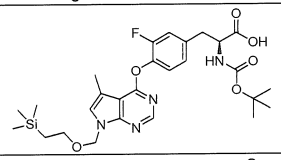
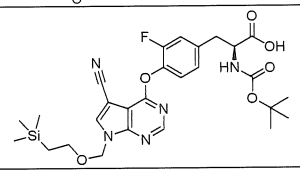
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
1D-b		1B-b và 1C-a	Rt = 1,83 phút, m/z 574,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
1D-c		1B-a và 1C-b	Rt = 1,87 phút, m/z 574,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
1D-d		1B-c và 1C-a	Rt = 1,86 phút, m/z 556,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 4)
1D-e		1B-c và 1C-c	Rt = 4,67 phút, m/z 542,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 7)
1D-f		metyl (tert-butoxycacbonyl)-tyrosinat và -1C-c	Rt = 4,69 phút, m/z 542,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 7)

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
1D-g		1B-d và 1C-c	Rt = 4,67 phút, m/z 542,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 7)
1D-h		1B-c và 1C-d	Rt = 1,84 phút, m/z 560,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 4)
1D-i		1B-a và 1C-e	Rt = 2,48 phút, m/z 575,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
1D-j		1B-a và 1C-f	Rt = 2,40 phút, m/z 586,3 $[M-H]^-$ (Phương pháp 6)

Điều chế các hợp chất trung gian từ 1E-b đến 1E-p

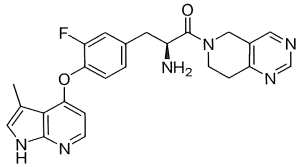
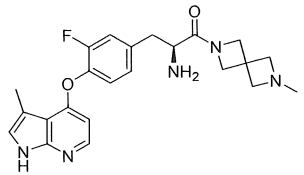
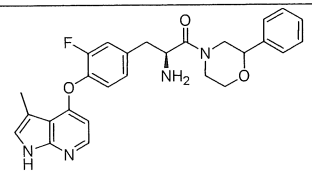
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 1E-a từ các nguyên liệu ban đầu đã được chỉ ra.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
1E-b		1D-b	Rt = 1,75 phút, m/z 560,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
1E-c		1D-c	Rt = 1,79 phút, m/z 560,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
1E-d		1D-d	Rt = 1,77 phút, m/z 542,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 4)

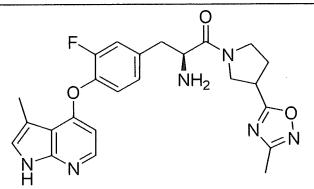
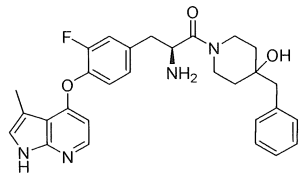
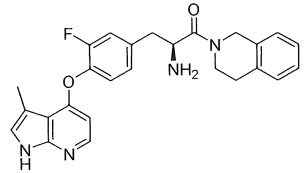
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
1E-e		1D-e	Rt = 4,24 phút, m/z 528,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 7)
1E-f		1D-f	Rt = 4,26 phút, m/z 528,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 7)
1E-g		1D-g	Rt = 1,74 phút, m/z 528,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
1E-h		1D-h	Rt = 1,75 phút, m/z 546,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 4)
1E-i		1D-i	Rt = 1,71 phút, m/z 561,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 4)
1E-j		1D-j	Rt = 1,68 phút, m/z 570,2 $[M-H]^-$ (Phương pháp 6)

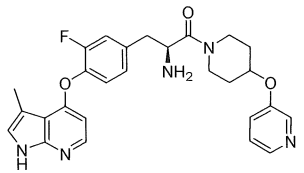
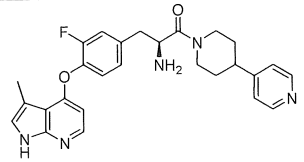
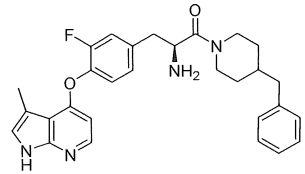
Điều chế các hợp chất nêu trong ví dụ

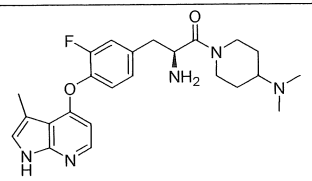
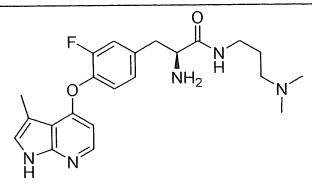
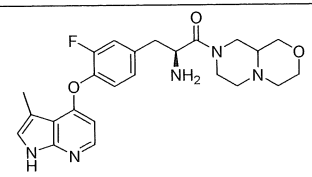
Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 1, theo trình tự tổng hợp tương tự, bằng cách thay thế hợp chất trung gian 1E được chỉ ra ở Bước F và các nguyên liệu ban đầu amin trong bảng dưới đây.

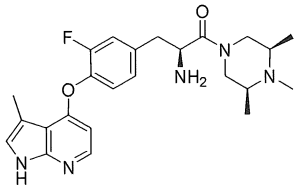
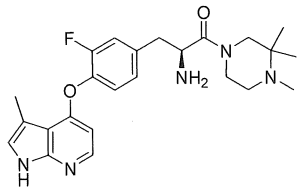
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
2	 (S)-2-amino-1-(7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,95-8,93 (m, 1H), 8,71-8,41 (m, 1H), 7,95 (dd, J=5,6, 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,05 (m, 4H), 6,12 - 6,01 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 2H), 4,09-3,60 (m, 3H), 3,00-2,67 (m, 4H), 2,38 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,80 (s, 2H).	Rt = 1,96 phút, m/z 446,9 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
3	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)propan-1-on	1E-a / 2-metyl-2,6-diaza-spiro[3.3]-heptan	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,16 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,15 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,65 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,39 (dd, J=7,1, 7,1 Hz, 1H), 3,19-3,10 (m, 3H), 3,02 (d, J=7,2 Hz, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,69 (s, 2H).	Rt = 1,63 phút, m/z 424,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
4	 (2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-phenylmorpholino)propan-1-on	1E-a / rac-2-phenyl-morpholin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,00-7,82 (m, 1H), 7,42-7,06 (m, 9H), 6,17-6,08 (m, 1H), 4,50-4,15 (m, 2H), 4,09-3,87 (m, 3H), 3,76-3,50 (m, 1H), 3,10-2,54 (m, 4H), 2,39-2,34 (m, 3H), 1,81 (s, 2H).	Rt = 2,77/2,81 phút, m/z 475,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

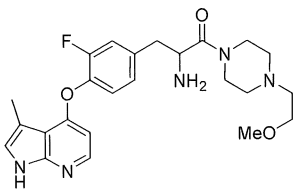
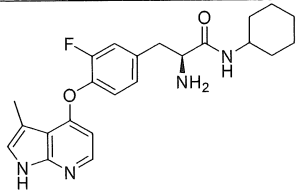
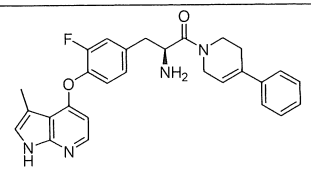
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
5	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1E-a / 1-phenyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 7,82 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=1,9, 11,9 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,93 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,81 (dd, J=7,3, 7,3 Hz, 1H), 6,08 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,01 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,72-3,49 (m, 4H), 3,15 (d, J=4,7 Hz, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,87-2,69 (m, 3H), 2,34 (d, J=0,9 Hz, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H).	Rt = 2,78 phút, m/z 474,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
6	 (2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metyl-3-phenylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1E-a / rac-1-metyl-2-phenyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,39-7,01 (m, 9H), 6,22-6,11 (m, 1H), 4,48-4,16 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,85-3,59 (m, 1H), 3,01-2,53 (m, 6H), 2,40-2,33 (m, 3H), 2,23-2,03 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 3H), 1,82-1,74 (m, 2H).	Rt = 2,16 phút, m/z 488,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
7	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(phenylsulfonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on	1E-a / 4-(phenyl-sulfonyl)-piperidin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,99 (dd, J=5,4, 11,7 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,78 (q, J=7,9 Hz, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,31 (dd, J=1,2, 11,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,20-6,11 (m, 1H), 4,48 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,90 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,04-2,76 (m, 2H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,38 (d, J=7,9 Hz, 3H), 1,90-1,66 (m, 4H), 1,60-1,12 (m, 2H).	Rt = 2,62 phút, m/z 537,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

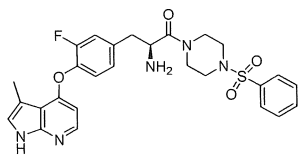
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
8	 (2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyrolidin-1-yl)propan-1-on	1E-a / 3-metyl-5-(pyrolidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,38-7,18 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,16-6,11 (m, 1H), 3,88-3,66 (m, 3H), 3,57-3,57 (m, 3H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 6H), 2,27-1,96 (m, 2H), 1,74 (s, 2H).	Rt = 2,38 phút, m/z 465,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
9	 (S)-2-amino-1-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / 4-benzylpiperidin-4-ol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,32-7,06 (m, 9H), 6,16-6,12 (m, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,23-2,96 (m, 1H), 2,84-2,65 (m, 4H), 2,40-2,29 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,52-1,21 (m, 3H), 0,94 (m, 1H).	Rt = 2,70 phút, m/z 503,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
10	 (S)-2-amino-1-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 7H), 6,10-5,99 (m, 1H), 4,79-4,48 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 2,91-2,66 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,79 (s, 2H).	Rt = 2,69 phút, m/z 445,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

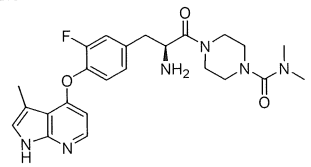
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
11	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-yl)propan-1-on	1E-a / 3-(piperidin-4-yloxy)pyridin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,33-8,25 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,01-7,91 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,16 (t, J=4,1 Hz, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,02-3,87 (m, 2H), 3,85-3,64 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,38 (d, J=2,3 Hz, 3H), 2,00-1,68 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 1H), 1,46-1,17 (m, 1H).	Rt = 2,19 phút, m/z 490,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
12	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on	1E-a / 4-(piperidin-4-yl)pyridin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,53-8,36 (m, 2H), 8,02-7,86 (m, 1H), 7,37-7,11 (m, 5H), 6,18-6,05 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,57-3,57 (m, 2H), 3,17-2,90 (m, 1H), 2,89-2,54 (m, 4H), 2,39-2,33 (2xs, 3H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,68-1,39 (m, 1H), 1,36-0,92 (m, 1H).	Rt = 1,93 phút, m/z 474,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
13	 (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / 4-benzyl-piperidin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (dd, J=5,4, 11,2 Hz, 1H), 7,33-7,09 (m, 9H), 6,14 (dd, J=5,4, 14,3 Hz, 1H), 4,38 (t, J=12,3 Hz, 1H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,89-2,57 (m, 3H), 2,39-2,35 (m, 4H), 1,69 (s, 2H), 1,61-1,34 (m, 2H), 1,24-0,95 (m, 1H), 0,84-0,28 (m, 1H).	Rt = 3,17 phút, m/z 487,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

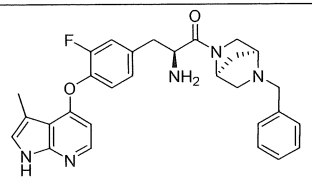
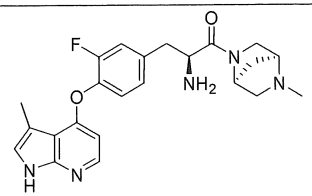
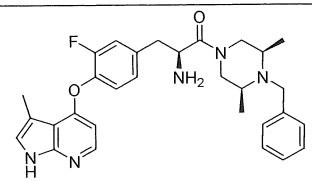
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
14	 (S)-2-amino-1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / N,N-dimetyl-piperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,35-7,19 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,15-6,14 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,02-3,85 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,38 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,70-1,66 (m, 4H), 1,38-1,13 (m, 1H), 1,05-0,53 (m, 1H).	Rt = 1,67 phút, m/z 440,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
15	 (S)-2-amino-N-(3-(dimetylamino)propyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	1E-a / N,N-dimetyl-propan-1,3-diamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,85 (t, J=5,7 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,16 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,90 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H), 2,71 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 2,38 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,12 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,75 (s, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H).	Rt = 3,27 phút, m/z 414,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
16	 (2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-	1E-a / rac-octahydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,24-6,13 (m, 1H), 4,42-4,14 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,88-3,58 (m, 3H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,83-2,54 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,20-1,94 (m, 3H), 1,74 (s, 2H).	Rt = 1,87/1,91 phút, m/z 454,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

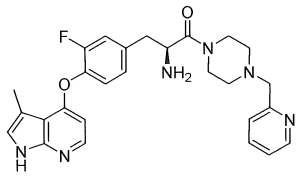
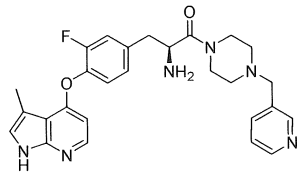
	(hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl)propan-1-on			
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
17	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1E-a / (2S,6R)-1,2,6-trimetyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 11,39 (s, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 6,19 - 6,13 (m, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 3H), 2,38 (d, J=4,1 Hz, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,27 - 1,21 (m, 1H), 1,03 - 0,91 (m, 6H).	Rt = 1,67 phút, m/z 440,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
18	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1E-a / 1,2,2-trimetyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,15 (t, J=5,9 Hz, 1H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,06 (dd, J=3,1, 12,4 Hz, 1H), 2,83 (dd, J=6,7, 13,2 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=7,2, 13,2 Hz, 1H), 2,39-2,37 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,73 (s, 2H), 0,91 (d, J=7,3 Hz, 3H), 0,83 (s, 1H), 0,76 (s, 2H).	Rt = 1,69 phút, m/z 440,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

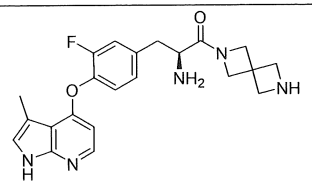
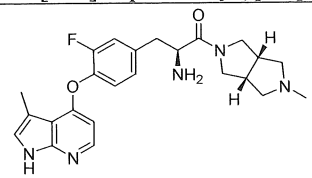
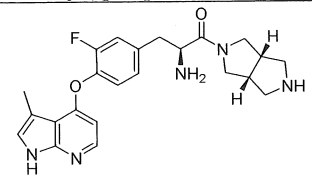
19	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1E-b / 1-(2-metoxy-etyl)piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=1,9, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,94 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 2,79 (dd, J=6,7, 13,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,2, 13,1 Hz, 1H), 2,43 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,76-1,76 (m, 2H).	Rt = 1,73 phút, m/z 456,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
20	 (S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	1E-a / xyclohexan-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,15 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,38 (t, J=6,7 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=6,0, 13,2 Hz, 1H), 2,71 (dd, J=7,3, 13,0 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,77 (d, J=1,2 Hz, 2H), 1,69-1,52 (m, 5H), 1,29-1,16 (m, 2H), 1,15-1,02 (m, 3H).	Rt = 2,72 phút, m/z 411,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
21	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-phenyl-5,6-	1E-a / 4-phenyl-piperidin-4-ol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,45-7,11 (m, 9H), 6,21-6,05 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,13-3,92 (m, 3H), 3,71-3,62 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 3H), 1,78 (s, 2H).	Rt = 2,92 phút, m/z 471,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

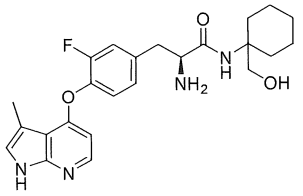
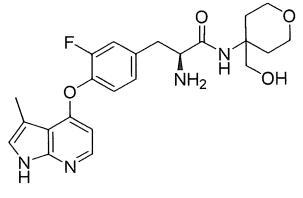
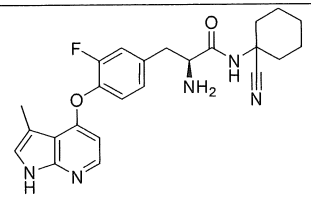
	dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on			
22	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1E-a / 1-(phenyl-sulfonyl)-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 5H), 7,28 (dd, J=1,9, 11,9 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,06 (q, J=7,8 Hz, 1H), 6,13 (dd, J=0,8, 5,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, J=5,8, 7,7 Hz, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,59 (dd, J=8,0, 13,5 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,1 Hz, 3H), 1,67 (s, 2H).	Rt = 2,73 phút, m/z 538,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

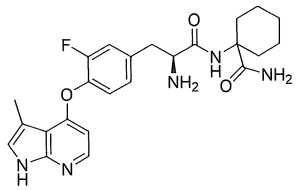
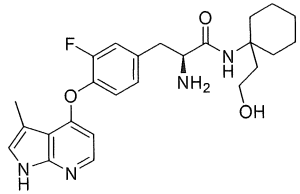
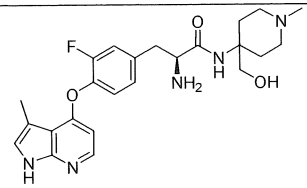
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
23	 (S)-4-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)-N,N-dimetylpiperazin-1-carboxamit	1E-a / N,N-dimetyl-piperazin-1-carboxamit	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=1,9, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,14 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,95 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,55-3,35 (m, 4H), 3,12-3,06 (m, 2H), 3,01-2,78 (m, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,68 (dd, J=7,4, 13,3 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,74 (s, 2H).	Rt = 2,28 phút, m/z 469,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

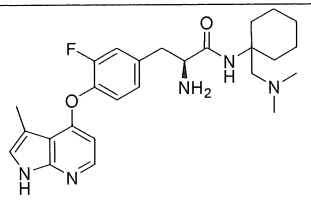
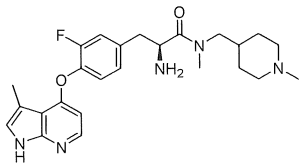
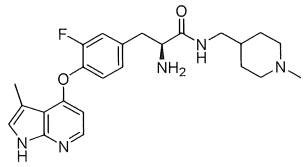
24	 (S)-2-amino-1-((1S,4S)-5-benzyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / (1S,4S)-2-benzyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (d, J=0,6 Hz, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,38-7,11 (m, 9H), 6,14 (dd, J=3,4, 5,0 Hz, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,50-3,34 (m, 3H), 3,23-3,04 (m, 1H), 2,86-2,68 (m, 3H), 2,39-2,28 (m, 3H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 1H).	Rt = 2,00 phút, m/z 500,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
25	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)propan-1-on	1E-a / (1S,4S)-2-metyl-2,5-diazabixyclo-[2.2.1]heptan	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,99 (dd, J=3,5, 5,4 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,25-6,15 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 2,13 (s, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 1H).	Rt = 1,66 phút, m/z 424,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
26	 (S)-2-amino-1-((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / (2R,6S)-1-benzyl-2,6-dimetyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,41 (s, 1H), 7,98 (dd, J=5,5, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,08 (m, 9H), 6,17 (dd, J=5,5, 10,0 Hz, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,99 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,81-3,55 (m, 3H), 2,84-2,54 (m, 3H), 2,43-2,38 (m, 4H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 0,98-0,86 (m, 6H).	Rt = 2,26 phút, m/z 516,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

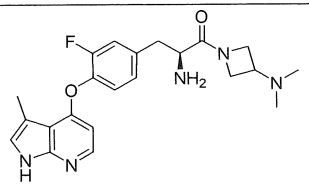
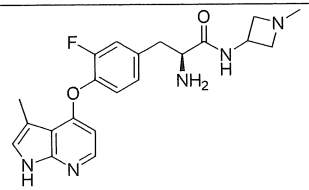
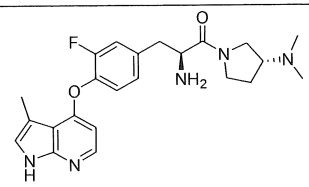
27	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1E-a / 1-(pyrimidin-2-ylmetyl)-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,76 (dt, J=1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 3H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,18 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,56-3,38 (m, 4H), 2,80 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,3, 13,1 Hz, 1H), 2,41-2,36 (m, 5H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 2H).	Rt = 1,90 phút, m/z 489,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
28	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1E-a / 1-(pyridin-3-ylmetyl)-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,47 (dd, J=1,7, 4,7 Hz, 2H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,69 (td, J=1,9, 7,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,0, 12,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,93 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,50-3,45 (m, 7H), 2,80 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,3, 13,3 Hz, 1H), 2,39 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,87 (s, 1H).	Rt = 1,89 phút, m/z 489,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS

29	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)propan-1-on	1E-a / tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]-heptan-2-carboxylat	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,41 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,15 (d, J=5,1 Hz, 1H), 4,14 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J=10,1 Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,64 (d, J=9,1 Hz, 1H), 3,38 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,03 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,69 (s, 2H).	Rt = 1,63 phút, m/z 410,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
30	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3aR,6aS)-5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)propan-1-on	1E-a / (3aR,6aS)-2-metylocta-hydropyrolo[3,4-c]pyrol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,2, 5,4 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J=1,8, 5,0, 11,9 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,14 (dd, J=3,1, 5,2 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,57-3,39 (m, 2H), 3,27-3,03 (m, 2H), 2,85-2,59 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 6H), 2,23-2,09 (m, 4H), 1,78 (s, 2H).	Rt = 1,69 phút, m/z 438,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
31	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)propan-1-on	1E-a / tert-butyl (3aR,6aS)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]-pyrol-2(1H)-carboxylat	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,20-6,11 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,19 (dd, J=4,1, 12,2 Hz, 3H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 3H), 2,75-2,56 (m, 4H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H).	Rt = 1,71 phút, m/z 424,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian	1H NMR	LC-MS

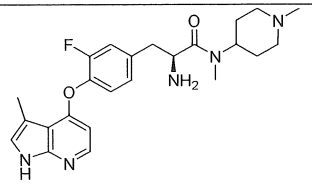
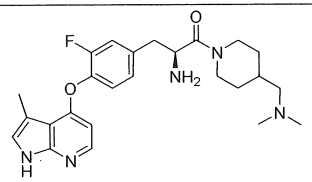
		1E / Amin		
32	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-(hydroxymetyl)xyclohexyl)propanamit	1E-a / (1-aminocyclo-hexyl)metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,35-7,21 (m, 3H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,71 (t, J=5,8 Hz, 1H), 3,48 (dd, J=5,1, 7,9 Hz, 1H), 3,43 (d, J=5,8 Hz, 2H), 2,95 (dd, J=5,3, 13,4 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,8, 13,2 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 3H), 1,34-1,14 (m, 6H).	Rt = 2,51 phút, m/z 441,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
33	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit	1E-a / (4-aminotetra-hydro-2H-pyran-4-yl)metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,38-11,38 (m, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (dd, J=1,9, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,17 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,74 (dd, J=5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 4H), 3,29 (dd, J=2,5, 11,1 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=5,7, 13,5 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,8, 13,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 4H), 1,59-1,48 (m, 2H).	Rt = 2,09 phút, m/z 443,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
34	 (ee% = 56%) (S)-2-amino-N-(1-xyanoxyclohexyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	1E-a / 1-amino-xyclohexan-1-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=2,5, 12,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,16 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,47 (t, J=7,2 Hz, 1H), 2,89 (dd, J=6,1, 13,3 Hz, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,66-1,22 (m, 9H).	Rt = 2,59 phút, m/z 436,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

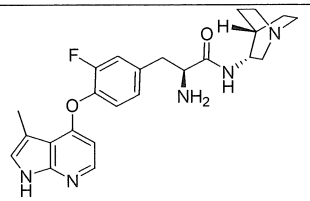
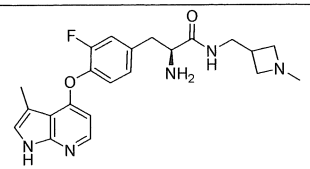
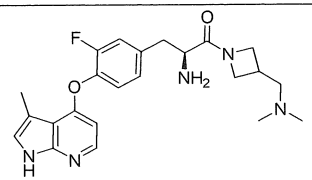
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
35	 (S)-1-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamido)xyclohexancarboxamit	1E-a / 1-amido-xyclohexan-1-carboxamit	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 (dd, J=1,8, 12,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,17 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,53 (dd, J=5,7, 7,8 Hz, 1H), 2,97 (dd, J=5,4, 13,5 Hz, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,07-1,92 (m, 4H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,48-1,29 (m, 4H), 1,18-1,12 (m, 2H).	Rt = 2,40 phút, m/z 454,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
36	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-(2-hydroxyetyl)xyclohexyl)propanamit	1E-a / 2-(1-aminoxyclo-hexyl)etan-1-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=1,8, 11,6 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,17 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=5,1, 5,1 Hz, 1H), 3,40 (dd, J=7,3, 12,3 Hz, 3H), 2,95 (dd, J=5,3, 13,3 Hz, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 4H), 1,45-1,33 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 5H).	Rt = 2,59 phút, m/z 455,5 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
37	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(hydroxymetyl)-1-metylpiperidin-4-yl)propanamit	1E-a / (4-amino-1-metylpiperidin-4-yl)metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,0, 12,2 Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,17 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,71 (dd, J=5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,49-3,41 (m, 3H), 2,93 (dd, J=5,6, 13,5 Hz, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 5H), 2,08 (s, 3H), 2,01-1,79 (m, 6H), 1,53-1,43 (m, 2H).	Rt = 3,03 phút, m/z 456,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)

Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
38	 (S)-2-amino-N-(1-((dimetylamino)metyl)xyclohexyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	1E-a / 1-((dimetyl-amino)-metyl)-xyclohexan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,23 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,44 (dd, J=5,6, 7,7 Hz, 1H), 2,95 (dd, J=5,4, 13,4 Hz, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,80-1,80 (m, 2H), 1,47-1,12 (m, 8H).	Rt = 2,11 phút, m/z 468,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
39	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-metyl-N-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)propanamit	1E-a / N-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)metanamin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,12 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,94-3,75 (m, 1H), 3,37 (dd, J=7,5, 12,9 Hz, 2H), 3,21-2,98 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,68 (dd, J=6,7, 13,0 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (d, J=5,4 Hz, 3H), 1,75-1,66 (m, 3H), 1,47-1,31 (m, 3H), 1,15-0,96 (m, 2H).	Rt = 1,78 phút, m/z 454,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
40	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-((1-metylpiperidin-	1E-a / (1-metyl-piperidin-4-yl)metanamin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=6,0, 6,0 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,14 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=1,4, 8,1 Hz, 1H), 6,14 (d, J=5,7 Hz, 1H), 3,41 (dd, J=6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,00-2,65 (m, 7H), 2,39 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,74-1,68 (m, 3H),	Rt = 1,69 phút, m/z 440,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

	4-yl)metyl)propanamit		1,44-1,44 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,07-0,97 (m, 2H).	
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
41	 (S)-2-amino-1-(3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / N,N-dimetyl-azetidin-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (dd, J=2,2, 5,4 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,17 (dd, J=5,3, 14,4 Hz, 1H), 4,15-3,94 (m, 1H), 3,86-3,42 (m, 4H), 3,04-2,85 (m, 1H), 2,81-2,63 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,04 (d, J=10,4 Hz, 6H), 1,71 (s, 2H).	Rt = 1,59 phút, m/z 412,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
42	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylazetidin-3-yl)propanamit	1E-a / 1-metylazetidin-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,15 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,18 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,44 (dd, J=6,7, 14,1 Hz, 2H), 3,36 (t, J=6,9 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=5,9, 13,3 Hz, 1H), 2,78-2,66 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,81 (s, 2H).	Rt = 1,60 phút, m/z 398,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
43	 (S)-2-amino-1-((R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-	1E-a / (R)-N,N-dimetyl-pyrolidin-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (dd, J=2,3, 5,4 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,15 (dd, J=5,5, 8,6 Hz, 1H), 3,71-3,41 (m, 3H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,94-2,67 (m, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,39 (d, J=1,6 Hz, 3H), 2,11 (d, J=3,4 Hz, 6H),	Rt = 1,61 phút, m/z 426,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

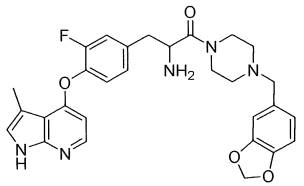
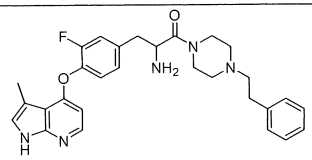
	4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on		2,05-1,91 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H).	

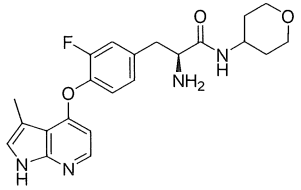
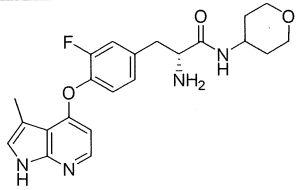
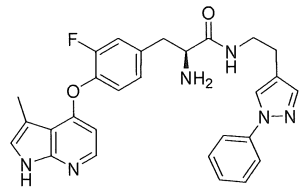
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
44	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit	1E-a / N,1-dimetyl-piperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,15-6,11 (m, 1H), 4,25-3,50 (m, 2H), 2,82-2,67 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (d, J=1,8 Hz, 3H), 1,97-1,81 (m, 3H), 1,76-1,54 (m, 4H), 1,39-1,02 (m, 2H).	Rt = 1,72 phút, m/z 440,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
45	 (S)-2-amino-1-(4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-one	1E-a / N,N-dimetyl-1-(piperidin-4-yl)methanamin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,14 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,37 (t, J=15,2 Hz, 1H), 3,97-3,84 (m, 2H), 2,96-2,60 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,08 (d, J=16,4 Hz, 6H), 2,03 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,91 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,75-1,56 (m, 5H), 1,09-0,29 (m, 3H).	Rt = 1,80 phút, m/z 454,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

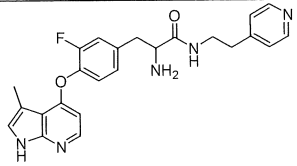
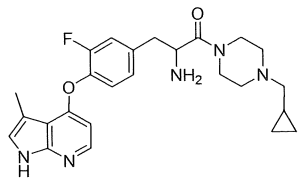
46	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-((R)-quinuclidin-3-yl)propanamit	1E-a / (3R)-quinuclidin-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (dd, J=1,4, 8,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,69 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,44 (t, J=7,1 Hz, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,84 (dd, J=6,9, 13,2 Hz, 1H), 2,76-2,62 (m, 5H), 2,40-2,32 (m, 5H), 1,58-1,43 (m, 4H), 1,24-1,16 (m, 2H).	Rt = 1,84 phút, m/z 438,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
47	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-((1-metylazetidin-3-yl)metyl)propanamit	1E-a / (1-metylazetidin-3-yl)-metanamin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=5,7, 5,7 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (dd, J=1,3, 8,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,42-3,06 (m, 6H), 2,93-2,69 (m, 5H), 2,39-2,30 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).	Rt = 1,70 phút, m/z 412,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
48	 (S)-2-amino-1-(3-((dimetylamino)metyl)azetidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / 3-(azetidin-3-yl)-N,N-dimetyl-metanamin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,14 (dd, J=2,5, 5,4 Hz, 1H), 4,15-3,41 (m, 4H), 3,30-3,11 (m, 1H), 2,80-2,58 (m, 3H), 2,43-2,35 (s, 4H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,08 (d, J=18,4 Hz, 6H), 1,76-1,76 (m, 2H).	Rt = 1,68 phút, m/z 426,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

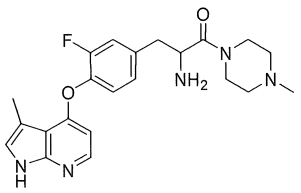
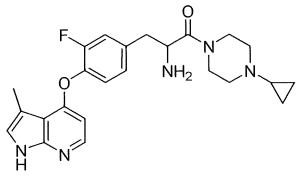
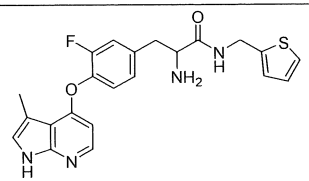
49	 (S)-2-amino-1-((S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / (S)-N,N-dimetyl-pyrolidin-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=5,4, 10,4 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,21-6,10 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,56-3,40 (m, 1H), 3,23-2,92 (m, 2H), 2,81-2,59 (m, 3H), 2,44-2,31 (m, 4H), 2,12 (d, J=2,3 Hz, 6H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,72-1,39 (m, 2H).	Rt = 1,69 phút, m/z 426,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

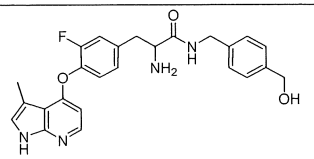
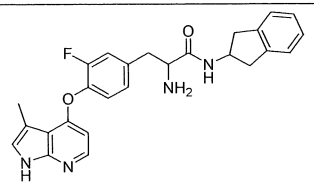
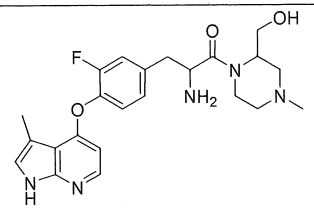
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
50	 (S)-2-amino-1-((R)-3-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-a / (R)-N,N-dimetyl-piperidin-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (dd, J=5,0, 5,0 Hz, 1H), 7,36-7,07 (m, 4H), 6,14 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 1H), 4,36-4,16 (m, 1H), 3,99-3,72 (m, 2H), 2,92-2,61 (m, 4H), 2,38 (d, J=3,2 Hz, 3H), 2,17 (d, J=20,3 Hz, 6H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,46-0,98 (m, 3H).	Rt = 1,78 phút, m/z 440,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
51	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1E-b / 1-(pyridin-4-ylmetyl)-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,52-8,50 (m, 2H), 7,98 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,24 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,51-3,47 (m, 6H), 2,80 (dd, J=6,4, 13,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,3, 13,2 Hz, 1H), 2,39 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,38-2,33 (m, 2H),	Rt = 1,86 phút, m/z 489,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

			2,23-2,18 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 2H).	
52	 2-amino-1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-b / 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,1, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,10 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J=3,1, 4,7 Hz, 2H), 6,72 (dd, J=1,5, 7,9 Hz, 1H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,93 (t, J=6,8 Hz, 1H), 3,36-3,33 (m, 6H), 2,79 (dd, J=6,4, 13,1 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=6,8, 12,9 Hz, 1H), 2,39 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,77 (s, 2H).	Rt = 2,09 phút, m/z 532,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
53	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-phenetylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1E-b / 1-phenetyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33-7,09 (m, 9H), 6,15 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,96 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 3H), 2,80 (dd, J=6,8, 13,1 Hz, 1H), 2,75-2,65 (m, 3H), 2,49-2,39 (m, 4H), 2,34 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,76 (s, 2H).	Rt = 2,17 phút, m/z 502,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

54	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit	1E-a / tetrahydro-2H-pyran-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,83-3,71 (m, 3H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,88 (dd, J=6,0, 13,2 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=7,5, 13,1 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,17 (s, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,44-1,22 (m, 3H).	Rt = 2,20 phút, m/z 413,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
55	 (Được tách bởi HPLC không đối xứng Phương pháp A) (R)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit	1E-b / tetrahydro-2H-pyran-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,83-3,70 (m, 3H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,88 (dd, J=6,0, 13,2 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,5, 13,3 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,1 Hz, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,44-1,22 (m, 3H).	Rt = 2,17 phút, m/z 413,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
56	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-	1E-a / 2-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (t, J=5,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,09 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,15 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J=5,3, 7,9 Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H),	Rt = 2,70 phút, m/z 499,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

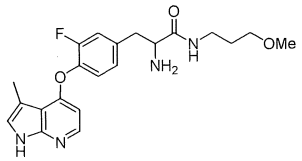
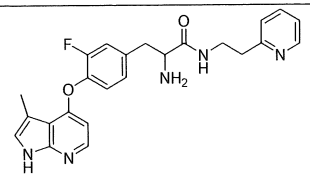
	b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)propanamit		2,94 (dd, J=5,2, 13,4 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=8,0, 13,5 Hz, 1H), 2,61 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,37 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,81 (s, 2H).	
57	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit	1E-b / 2-(pyridin-4-yl)etan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,46-8,44 (m, 2H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 4H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,41-3,36 (m, 3H), 2,90 (dd, J=5,3, 13,3 Hz, 1H), 2,70 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,65 (dd, J=8,2, 13,2 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,96 (s, 2H).	Rt = 1,81 phút, m/z 434,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
58	 2-amino-1-(4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-b / 1-(xyclopropyl-metyl)-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=1,9, 11,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,15 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,96 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 1H), 2,79 (dd, J=6,8, 13,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=6,9, 12,9 Hz, 1H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,19-2,10 (m, 3H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,73 (s, 2H), 0,84-0,75 (m, 1H), 0,48-0,42 (m, 2H), 0,07-0,01 (m, 2H).	Rt = 1,78 phút, m/z 452,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS

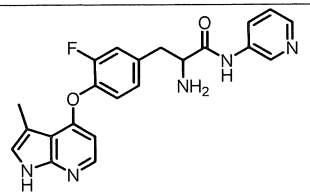
59	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1E-b / 1-metyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,31 (dd, J=2,0, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,95 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 3H), 2,79 (dd, J=6,6, 13,1 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=7,1, 13,1 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 2H).	Rt = 1,60 phút, m/z 412,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
60	 2-amino-1-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-b / 1-xyclopropyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,0, 11,6 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,95 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,41-3,24 (m, 5H), 2,80 (dd, J=6,8, 13,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,1, 13,2 Hz, 1H), 2,37 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,57-1,50 (m, 1H), 0,44-0,37 (m, 2H), 0,31 (m, 2H).	Rt = 1,87 phút, m/z 438,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
61	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(thiophen-2-ylmetyl)propanamit	1E-b / thiophen-2-ylmetanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (br. s., 1H), 8,52 (br. s., 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,5Hz, 1H), 7,02-7,41 (m, 5H), 6,93 (d, J=3,5Hz, 2H), 6,16 (d, J=5,1Hz, 1H), 4,45 (dd, J=8,2, 5,9Hz, 2H), 3,44-3,67 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,75 (dd, J=13,5, 8,0Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).	Rt = 2,46 phút, m/z 425,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

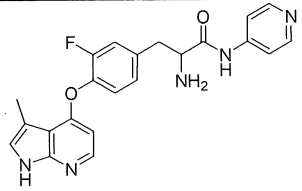
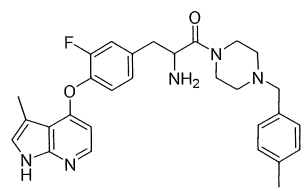
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
62	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(hydroxymetyl)benzyl)propanamit	1E-b / (4-(aminometyl)-phenyl)-metanol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,36-8,26 (m, 1H), 7,97 (d, J=5,4Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 4H), 7,15-7,07 (m, 4H), 6,16 (d, J=5,4Hz, 1H), 5,11-5,11 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,32-4,18 (m, 2H), 3,49 (dd, J=5,8, 7,7Hz, 1H), 2,96 (dd, J=5,7, 13,3Hz, 1H), 2,74 (dd, J=8,1, 13,1Hz, 1H), 2,40 (d, J=1,0Hz, 3H).	Rt = 2,18 phút, m/z 449,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
63	 2-amino-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	1E-b / 2,3-dihydro-1H-inden-2-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (br. s., 1H), 8,21 (d, *J*=7,0Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=5,7Hz, 1H), 6,97-7,33 (m, 8H), 6,16 (d, *J*=5,7Hz, 1H), 4,34-4,63 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,39 (s, 3H).	Rt = 2,71 phút, m/z 445,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
64	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(hydroxymetyl)-4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1E-b / (4-metyl-piperazin-2-yl)-metanol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,50 (br. s., 1 H), 10,07 - 11,04 (m, 1 H), 8,32 (br. s., 3 H), 8,03 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,03 - 7,61 (m, 4 H), 6,28 (m, 1 H), 2,64 - 4,92 (m, 15 H), 2,39 (br. s., 3 H).	Rt = 1,58 phút, m/z 442,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

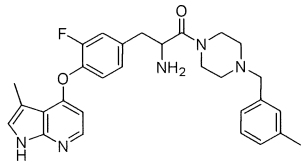
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
65	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-yl)propan-1-on	1E-b / 2,3-dihydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,59 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,95 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,78-4,59 (m, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,91 (dd, J=6,2, 13,2 Hz, 1H), 2,74 (dd, J=7,9, 13,3 Hz, 1H), 2,35 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,83 (s, 2H).	Rt = 1,96 phút, m/z 432,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
66	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3-(pyridin-4-yl)pyrolidin-1-yl)propan-1-on	1E-b / rac-4-(pyrolidin-3-yl)pyridin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,75-7,55 (m, 1H), 7,39-7,12 (m, 5H), 6,16-6,08 (m, 1H), 3,93-3,37 (m, 4H), 3,29-3,10 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 3H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,08-1,65 (m, 3H).	Rt = 1,97 phút, m/z 460,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
67	 2-amino-1-(3,4-dihydro-2,7-naphthyridin-2(1H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-	1E-b / 1,2,3,4-tetra-hydro-2,7-naphtyridin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,44-8,28 (m, 2H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,19-7,07 (m, 4H), 6,10-6,01 (m, 1H), 4,80-4,58 (m, 2H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,69-3,50 (m, 1H), 2,92-2,62 (m, 4H), 2,37 (d, J=2,4 Hz, 3H), 1,85 (s, 2H).	Rt = 1,82 phút, m/z 446,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

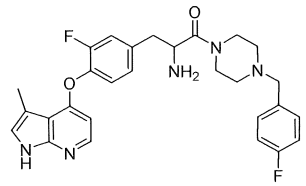
	4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on			

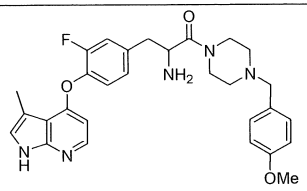
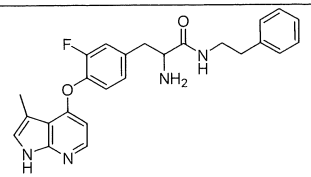
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
68	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(3-metoxypropyl)propanamit	1E-b / 3-metoxypropan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,85 (t, J=5,7 Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,24 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,18-3,02 (m, 4H), 2,91 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H), 2,71 (dd, J=7,6, 13,3 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,62-1,53 (m, 2H).	Rt = 2,21 phút, m/z 401,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
69	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-2-yl)etyl)propanamit	1E-b / 2-(pyridin-2-yl)etan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,49 (dd, J=2,1, 5,3 Hz, 1H), 8,05 (t, J=5,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,69 (dt, J=1,9, 7,7 Hz, 1H), 7,30-7,19 (m, 4H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,16 (dd, J=0,8, 5,4 Hz, 1H), 3,48-3,37 (m, 3H), 2,93 (dd, J=5,3, 13,4 Hz, 1H), 2,83 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,70 (dd, J=8,1, 13,7 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H).	Rt = 1,92 phút, m/z 434,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

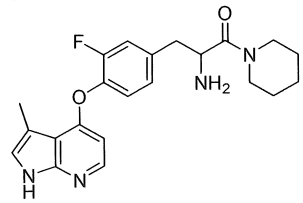
70	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(pyridin-3-yl)propanamit	1E-b / pyridin-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,76-8,75 (m, 1H), 8,26 (dd, J=1,5, 4,7 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,94 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,23 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,08 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, J=5,7, 7,9 Hz, 1H), 3,03 (dd, J=5,6, 13,4 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=8,0, 13,4 Hz, 1H), 2,37 (d, J=1,0 Hz, 3H).	Rt = 2,05 phút, m/z 406,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

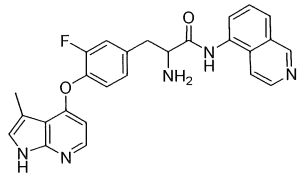
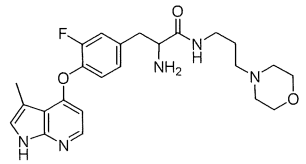
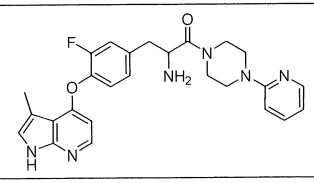
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
71	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(pyridin-4-yl)propanamit	1E-b / pyridin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 7,94 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,34 (dd, J=1,8, 11,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,07 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, J=5,7, 8,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, J=5,6, 13,4 Hz, 1H), 2,81 (dd, J=8,1, 13,4 Hz, 1H), 2,36 (d, J=1,0 Hz, 3H), NH và NH_2 không được quan sát thấy.	Rt = 1,81 phút, m/z 406,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
72	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(4-	1E-b / 1-(4-metyl-benzyl)-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,31 (dd, J=1,7, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,18-7,07 (m, 6H), 6,16 (dd, J=0,7, 5,4 Hz, 1H), 3,93 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,40-3,35 (m, 6H), 2,79 (dd, J=6,5, 13,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,2, 13,2 Hz, 1H), 2,39 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,34-2,29 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19-	Rt = 2,22 phút, m/z 502,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

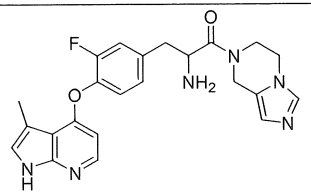
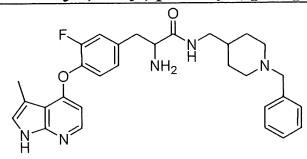
	metylbenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on		2,07 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,75 (s, 2H).	
73	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(3-metylbenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1E-b / 1-(3-metyl-benzyl)-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33-7,04 (m, 8H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,56-3,34 (m, 6H), 2,79 (dd, J=6,5, 13,1 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,2, 13,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,98 (t, J=7,5 Hz, 1H), 1,73 (s, 2H).	Rt = 2,25 phút, m/z 502,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

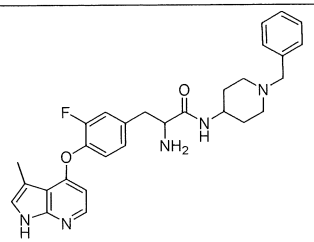
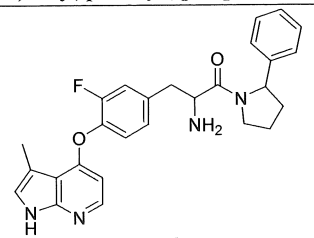
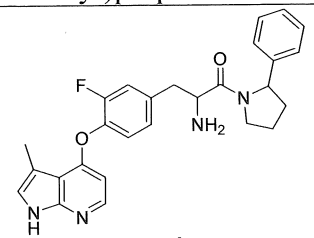
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
74	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1E-b / 1-(4-flo-benzyl)piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 4H), 7,17-7,11 (m, 4H), 6,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,55-3,37 (m, 6H), 2,79 (dd, J=6,4, 13,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,3, 13,1 Hz, 1H), 2,39 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,06-1,76 (m, 3H).	Rt = 2,18 phút, m/z 506,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

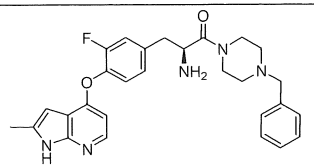
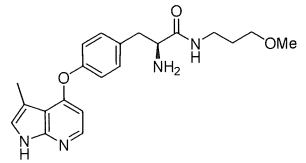
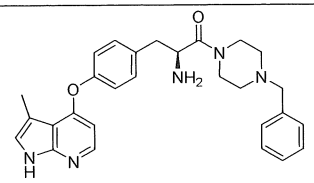
75	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(4-metoxybenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1E-b / 1-(4-metoxy-benzyl)piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33-7,08 (m, 6H), 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,93 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,54-3,34 (m, 6H), 2,79 (dd, J=6,5, 13,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,3, 13,2 Hz, 1H), 2,39 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,71 (s, 2H).	Rt = 2,12 phút, m/z 518,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
76	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenetylpropanamit	1E-b / 2-phenyletan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,94 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,30-7,06 (m, 9H), 6,17-6,15 (m, 1H), 3,39 (dd, J=5,4, 7,8 Hz, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,91 (dd, J=5,3, 13,4 Hz, 1H), 2,71-2,64 (m, 3H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,76 (s, 2H).	Rt = 2,73 phút, m/z 433,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

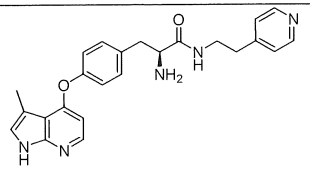
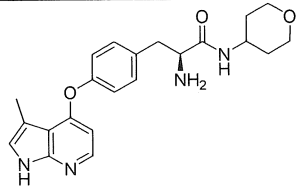
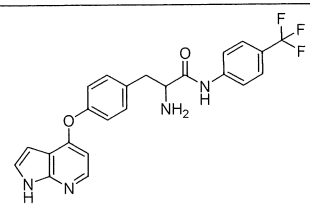
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
77	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-	1E-b / piperidin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,8, 11,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,14 (dd, J=0,8, 5,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 3H), 2,80 (dd, J=6,3, 13,2 Hz, 1H), 2,66 (dd, J=7,3, 13,2	Rt = 2,48 phút, m/z 397,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

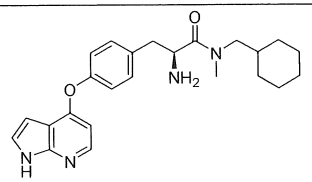
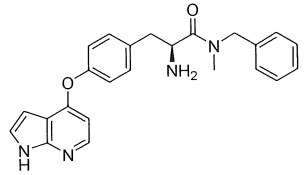
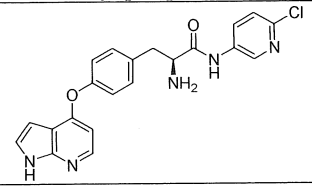
	b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(piperidin-1-yl)propan-1-on		Hz, 1H), 2,38 (d, J=0,9 Hz, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,58-1,42 (m, 4H), 1,37-1,28 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 1H).	
78	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(isoquinolin-5-yl)propanamit	1E-b / isoquinolin-5-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,51 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,68 (t, J=7,9 Hz, 2H), 7,39 (dd, J=1,6, 11,9 Hz, 1H), 7,29-7,13 (m, 3H), 6,06 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,85 (t, J=6,5 Hz, 1H), 3,11 (dd, J=5,5, 13,6 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=7,7, 13,4 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), NH và NH_2 not observed.	Rt = 2,09 phút, m/z 456,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
79	 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(3-morpholinopropyl)propanamit	1E-b / 3-morpholinopropan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,89 (t, J=5,7 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,56-3,51 (m, 4H), 3,39 (dd, J=5,7, 7,4 Hz, 1H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,91 (dd, J=5,6, 13,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,3, 13,2 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,32-2,25 (m, 4H), 2,21 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H).	Rt = 1,73 phút, m/z 456,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
80		1E-b / 1-(pyridin-2-yl)piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 8,12 (dd, J=1,3, 4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,34 (dd, J=1,9, 11,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,15-7,10	Rt = 2,04 phút, m/z 475,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

	2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)propan-1-on		(m, 2H), 6,83 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=5,0, 6,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,01 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,65-3,46 (m, 6H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,84 (dd, J=6,5, 13,1 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,3, 13,2 Hz, 1H), 2,33 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,77 (s, 2H).	
81	 2-amino-1-(5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-b / 5,6,7,8-tetra-hydroimidazo[1,5-a]pyrazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,23-7,07 (m, 3H), 6,74 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,88-4,55 (m, 2H), 4,14-3,75 (m, 5H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,37 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,78 (br s, 2H).	Rt = 1,66 phút, m/z 435,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
82	 2-amino-N-((1-benzylpiperidin-4-yl)metyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	1E-b / (1-benzylpiperidin-4-yl)metanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,81 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,32-7,18 (m, 6H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,14 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,42 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,01-2,82 (m, 3H), 2,76-2,68 (m, 3H), 2,37 (d, J=1 Hz, 3H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 1H), 1,11-0,99 (m, 2H).	Rt = 2,10 phút, m/z 516,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS

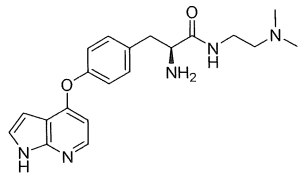
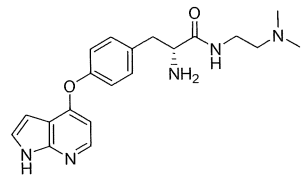
83	 2-amino-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	1E-b / 1-benzyl-piperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,94 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 6H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,14 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,38 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,86 (dd, J=6,1, 13,2 Hz, 1H), 2,75-2,63 (m, 3H), 2,37 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,45-1,25 (m, 2H).	Rt = 2,08 phút, m/z 502,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
84	 Chất đồng phân không đối quang rac rửa giải ra đầu tiên (Chất đồng phân không đối quang A) 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-phenylpyrolidin-1-yl)propan-1-on	1E-b / rac-2-phenyl-pyrolidin	Chất đồng phân không đối quang A ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,41 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,39-7,03 (m, 7H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,17-6,15 (m, 1H), 5,10-4,69 (m, 1H), 4,02-3,83 (m, 1H), 3,82-3,53 (m, 2H), 3,50 – 3,24 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,91-1,67 (m, 4H).	Rt = 2,87 phút, m/z 459,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
85	 Chất đồng phân không đối quang rac rửa giải ra thứ hai (Chất đồng phân không đối quang B) 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-phenylpyrolidin-	1E-b / rac-2-phenyl-pyrolidin	Chất đồng phân không đối quang B ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,38-6,99 (m, 7H), 6,52-6,46 (m, 1H), 6,15-6,08 (m, 1H), 5,29-4,99 (m, 1H), 3,89-3,75 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,86 (dd, J=6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,6, 13,2 Hz, 1H), 2,40-2,36 (m, 5H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,84-1,67 (m, 4H).	Rt = 2,93 phút, m/z 459,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

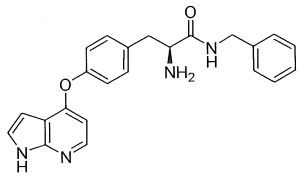
	1-yl)propan-1-on			
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
86	 (ee% = 79%) (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-c / 1-benzylpiperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34-7,19 (m, 6H), 7,08 (dd, J=1,4, 8,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 4H), 3,39-3,25 (m, 4H), 2,80 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,4, 13,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,71 (s, 2H).	Rt = 2,09 phút, m/z 488,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
87	 (S)-2-amino-N-(3-metoxypropyl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	1E-d / 3-metoxy-propan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,82 (t, J=5,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,05 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,24 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,25 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,89 (dd, J=5,6, 13,3 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,6, 13,3 Hz, 1H), 2,33-2,33 (m, 3H), 1,72-1,72 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H).	Rt = 2,08 phút, m/z 383,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
88	 (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-	1E-d / 1-benzylpiperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 7H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,24 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,91 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,27 (d, J=3,1 Hz, 1H), 2,77	Rt = 1,94 phút, m/z 470,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

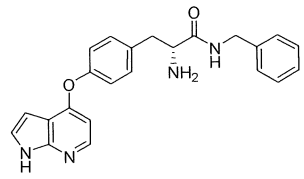
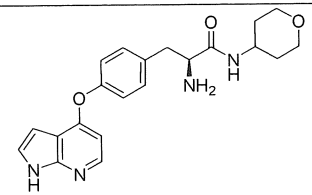
	metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on		(dd, J=7,0, 13,0 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=6,9, 13,0 Hz, 1H), 2,34 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,70 (s, 2H).	
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
89	 (S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit	1E-d / 2-(pyridin-4-yl)etan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 8,45 (dd, J=1,6, 4,4 Hz, 2H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 4H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J=18,2 Hz, 2H), 6,24 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,41 – 3,30 (m, 2H), 2,88 (dd, J=5,3, 13,3 Hz, 1H), 2,71 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,64 (dd, J=7,2, 13,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,76-1,71 (m, 2H).	Rt = 1,67 phút, m/z 416,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
90	 (S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit	1E-d / tetrahydro-2H-pyran-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,35 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,24 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,83-3,69 (m, 3H), 3,42-3,38 (m, 3H), 2,86 (dd, J=6,2, 13,2 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=7,5, 13,3 Hz, 1H), 2,32 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 2H).	Rt = 2,06 phút, m/z 395,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
91		1E-f / 4-(triflometyl)anilin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 8,02 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,28 (dd, J=2,6, 3,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,32 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,14	Rt = 2,78 phút, m/z 441,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

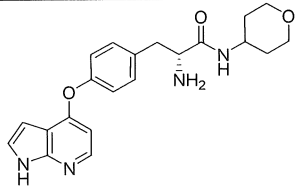
	Raxemic hóa hoàn toàn xảy ra trong quá trình tổng hợp 3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(4-(triflometyl)phenyl)propanamit		(dd, J=2,0, 3,5 Hz, 1H), 3,63 (t, J=6,7 Hz, 1H), 3,00 (dd, J=5,9, 13,4 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=7,7, 13,4 Hz, 1H).	
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
92	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-N-metylpropanamit	1E-e / xyclohexyl-N-metylmetanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,27 (dd, J=8,6, 16,0 Hz, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,38-6,35 (m, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 3,89-3,77 (2 x t, 1H), 3,23 (dd, J=7,2, 13,0 Hz, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,88 và 2,77 (2 x s, 3H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,62-1,42 (m, 6H), 1,19-1,02 (m, 3H), 0,96-0,75 (m, 2H).	Rt = 2,80 phút, m/z 407,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
93	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzyl-N-metylpropanamit	1E-e / N-metyl-1-phenylmetanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,35-7,19 (m, 6H), 7,14-7,03 (m, 4H), 6,40-6,34 (m, 1H), 6,20-6,17 (m, 1H), 4,61-4,29 (m, 2H), 4,03-3,82 (2 x t, 1H), 2,87 (dd, J=7,0, 13,1 Hz, 1H), 2,82-2,77 (2 x s, 3H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 2H).	Rt = 2,49 phút, m/z 401,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
94		1E-e / 6-clopyridin-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=2,8, 8,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,29 (dd,	Rt = 2,70 phút, m/z 408,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

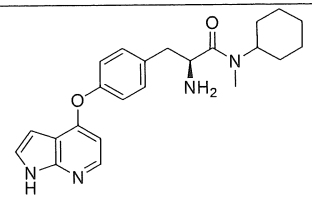
	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(6-clopyridin-3-yl)propanamit		J=2,6, 3,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,32 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J=2,0, 3,4 Hz, 1H), 3,62 (t, J=6,9 Hz, 1H), 2,99 (dd, J=5,9, 13,3 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=7,6, 13,3 Hz, 1H.	

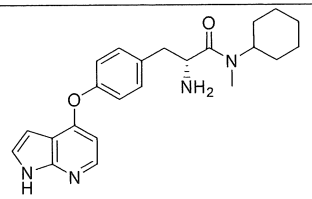
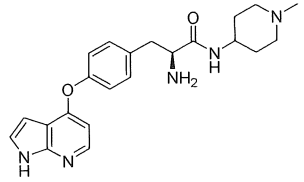
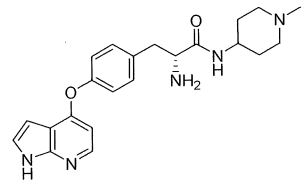
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
95	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(2-(dimetylamino)etyl)propanamit	1E-e / N,N-dimetyletan-1,2-diamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,79 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,4, 3,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,39 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=1,9, 3,4 Hz, 1H), 3,38 (dd, J=5,2, 7,9 Hz, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,93 (dd, J=5,2, 13,3 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,9, 13,3 Hz, 1H), 2,23 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,76 (s, 2H).	Rt = 2,89 phút, m/z 368,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
96	 (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(2-(dimetylamino)etyl)propanamit	1E-g / N,N-dimetyletan-1,2-diamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,79 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,5, 3,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,39 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=1,9, 3,5 Hz, 1H), 3,38 (dd, J=5,2, 7,9 Hz, 1H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,93 (dd, J=5,2, 13,4 Hz, 1H), 2,66 (dd, J=8,0, 13,3 Hz, 1H), 2,23 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,75 (s, 2H).	Rt = 2,91 phút, m/z 368,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

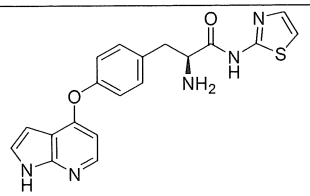
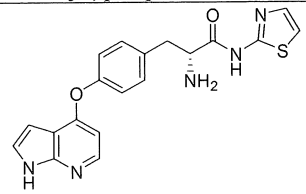
97	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzylpropanamit	1E-e / benzylamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,33 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,5, 3,4 Hz, 1H), 7,31-7,15 (m, 7H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,39 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, J=1,9, 3,5 Hz, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 3,47 (dd, J=5,8, 7,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,8, 13,4 Hz, 1H), 1,77 (s, 2H).	Rt = 2,32 phút, m/z 387,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

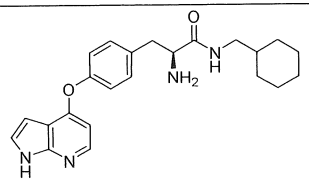
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
98	 (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzylpropanamit	1E-g / benzylamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,32 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,5, 3,4 Hz, 1H), 7,31-7,15 (m, 7H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,39 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, J=1,9, 3,4 Hz, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 3,47 (dd, J=5,8, 7,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, J=5,6, 13,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,7, 13,3 Hz, 1H), 1,77 (s, 2H).	Rt = 2,33 phút, m/z 387,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
99	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(tetrahydro-2H-pyran-	1E-e / tetrahydro-2H-pyran-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,4, 3,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,38 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,22-6,18 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 3H), 3,39-3,28 (m, 3H), 2,87 (dd, J=6,0, 13,2 Hz, 1H), 2,70	Rt = 1,85 phút, m/z 381,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

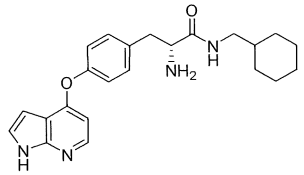
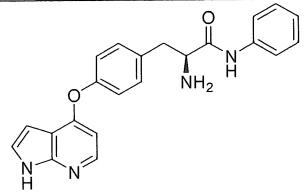
	4-yl)propanamit		(dd, J=7,4, 13,2 Hz, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 2H).	
100	 (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit	1E-g / tetrahydro-2H-pyran-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,5, 3,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,38 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,21-6,19 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 3H), 3,40-3,27 (m, 3H), 2,87 (dd, J=6,0, 13,2 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,1, 13,0 Hz, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 2H).	Rt = 1,86 phút, m/z 381,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
101	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexyl-N-metylpropanamit	1E-e / N-metylcyclohexan-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,37-6,34 (m, 1H), 6,22-6,18 (m, 1H), 4,30-4,16 và 3,56-3,45 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 1H), 2,64 và 2,65 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,49-1,00 (m, 6H).	Rt = 2,50 phút, m/z 393,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

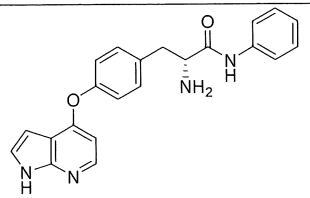
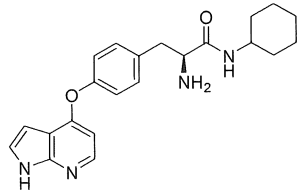
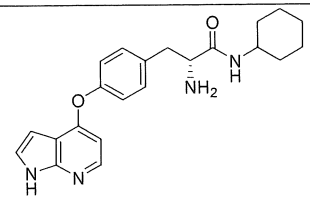
102	 (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexyl-N-metylpropanamit	1E-g/ N-metylxyclohexan-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,38-6,33 (m, 1H), 6,22-6,18 (m, 1H), 4,29-4,17 và 3,56-3,45 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,64 – 2,66 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,49-1,00 (m, 6H).	Rt = 2,51 phút, m/z 393,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
103	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit	1E-e / 1-metyl-piperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,4, 3,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,37 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=1,8, 3,4 Hz, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,37 (t, J=6,6 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=5,9, 13,3 Hz, 1H), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,42-1,25 (m, 2H).	Rt = 2,91 phút, m/z 394,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
104	 (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit	1E-g / 1-metyl-piperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,73-11,68 (m, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,5, 3,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,37 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=1,9, 3,5 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,37 (t, J=6,7 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=6,0, 13,2 Hz, 1H), 2,72-2,59 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,71 (s, 2H),	Rt = 2,91 phút, m/z 394,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

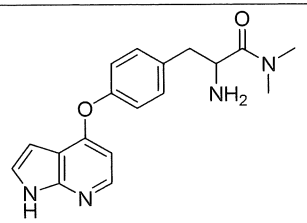
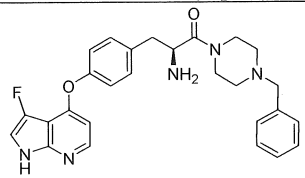
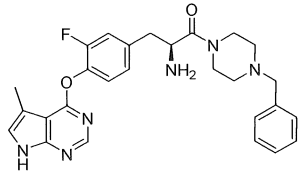
			1,67-1,55 (m, 2H), 1,42-1,25 (m, 2H).	
105	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(thiazol-2-yl)propanamit	1E-e / 2-amino-thiazol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 8,04 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,21 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,33 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J=1,8, 3,4 Hz, 1H), 5,27-5,27 (m, 3H), 3,74 (dd, J=6,1, 7,9 Hz, 1H), 2,99 (dd, J=5,9, 13,4 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=8,0, 13,4 Hz, 1H).	Rt = 2,00 phút, m/z 380,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
106	 (ee% = 83%) (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(thiazol-2-yl)propanamit	1E-g / 2-amino-thiazol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 8,04 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,2 Hz, 3H), 7,21 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,33 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,14 (d, J=1,7 Hz, 1H), 5,27-5,27 (m, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,99 (dd, J=5,8, 13,4 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=8,0, 13,2 Hz, 1H).	Rt = 2,00 phút, m/z 380,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

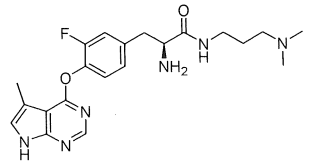
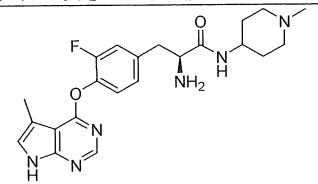
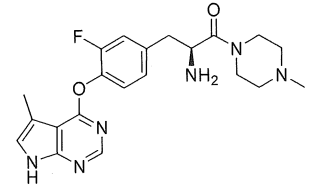
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
107		1E-e / xyclo-hexylmetanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,6, 3,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,38 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=2,0, 3,5 Hz, 1H),	Rt = 2,59 phút, m/z 393,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

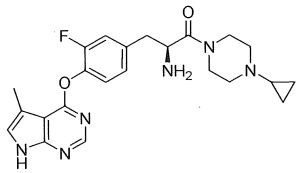
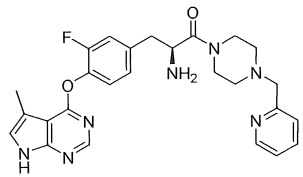
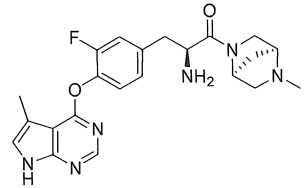
	(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)propanamit		3,39 (dd, J=5,9, 7,5 Hz, 1H), 2,96-2,80 (m, 3H), 2,68 (dd, J=7,4, 13,2 Hz, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,67-1,53 (m, 5H), 1,38-1,28 (m, 1H), 1,21-1,05 (m, 3H), 0,84-0,74 (m, 2H).	
108	 (ee% = 83%) (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)propanamit	1E-g / xyclo-hexylmetanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,5, 3,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,38 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=1,9, 3,5 Hz, 1H), 3,39 (dd, J=6,0, 7,3 Hz, 1H), 2,96-2,80 (m, 3H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,67-1,55 (m, 5H), 1,37-1,28 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 3H), 0,80 (q, J=11,4 Hz, 2H).	Rt = 2,55 phút, m/z 393,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
109	 (ee% = 85%) (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-phenylpropanamit	1E-e / anilin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,03 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=1,1, 8,6 Hz, 2H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,33 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,15 (dd, J=2,0, 3,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J=5,8, 7,7 Hz, 1H), 3,00 (dd, J=5,7, 13,4 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=7,9, 13,4 Hz, 1H), 1,98-1,98 (m, 2H).	Rt = 2,25 phút, m/z 373,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS

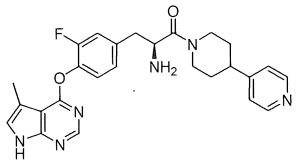
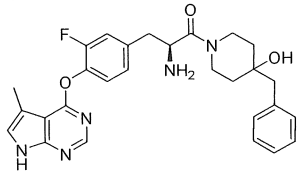
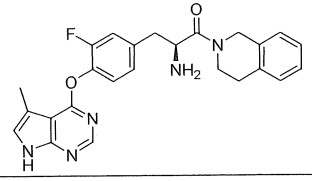
110	 (ee% = 82%) (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-phenylpropanamit	1E-g / anilin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,03 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,33 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,15 (dd, J=1,9, 3,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J=6,0, 7,5 Hz, 1H), 3,00 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=7,8, 13,3 Hz, 1H), 1,94 (s, 2H).	Rt = 2,22 phút, m/z 373,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
111	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit	1E-e / xyclohexanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,5, 3,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,37 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, J=2,0, 3,5 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,36 (dd, J=6,1, 7,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=5,9, 13,3 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=7,4, 13,4 Hz, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,72-1,61 (m, 4H), 1,29-1,02 (m, 6H).	Rt = 2,38 phút, m/z 379,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
112	 (ee% = 84%) (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit	1E-g / xyclohexanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,5, 3,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,37 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, J=1,9, 3,5 Hz, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,86 (dd, J=5,9, 13,2 Hz, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 6H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,29-1,02 (m, 5H).	Rt = 2,34 phút, m/z 379,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
113	 3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N,N-dimetylpropanamit	1E-f / dimetyl-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=2,4, 3,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,39 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,17 (dd, J=1,7, 3,4 Hz, 1H), 4,01 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,83-3,65 (s, 2H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,76-2,69 (m, 1H).	Rt = 1,77 phút, m/z 325,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
114	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-flo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-h / 1-benzyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,36-7,24 (m, 8H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,29 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,45-3,37 (m, 5H), 3,34-3,21 (m, 2H), 2,81-2,64 (m, 2H), 2,34-2,29 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,00 (d, J=7,7 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H).	Rt = 2,16 phút, m/z 474,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
115	 (ee% = 87%) (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-i / 1-benzylpiperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 8H), 7,09 (dd, J=1,4, 8,3 Hz, 1H), 3,93 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,53-3,37 (m, 6H), 2,79 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,3, 13,1 Hz, 1H), 2,43 (d, J=1,1 Hz, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,70 (s, 2H).	Rt = 2,45 phút, m/z 489,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

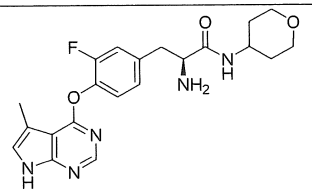
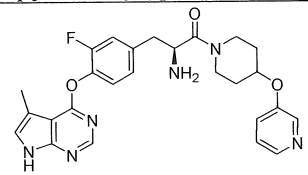
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
116	 (S)-2-amino-N-(3-(dimetylamino)propyl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	1E-i / N,N-dimetylpropoane-1,3-diamin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (t, J=5,7 Hz, 1H), 7,33-7,19 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,13-2,99 (m, 3H), 2,92 (dd, J=5,5, 13,4 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=7,9, 13,4 Hz, 1H), 2,41 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,52-1,43 (m, 2H).	Rt = 2,02 phút, m/z 415,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
117	 (ee% = 81%) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit	1E-i / 1-metylpiperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,39 (dd, J=5,7, 7,7 Hz, 1H), 2,89 (dd, J=5,5, 13,4 Hz, 1H), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,42 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, 2H).	Rt = 2,01 phút, m/z 427,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
118	 (ee% = 66%) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1E-i / 1-metylpiperazin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,31 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 3,95 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,45-3,16 (m, 6H), 2,80 (dd, J=6,5, 13,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,3, 13,1 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,73 (s, 1H).	Rt = 1,97 phút, m/z 413,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

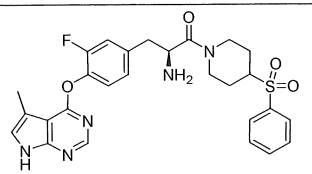
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
119	 (ee% = 26%) (S)-2-amino-1-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-i / 1-xyclopropyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,31 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,09 (dd, J=1,4, 8,2 Hz, 1H), 3,95 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,60-3,15 (m, 4H), 2,80 (dd, J=6,6, 13,1 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=7,1, 13,1 Hz, 1H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,40 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,21 (dd, J=3,8, 7,1 Hz, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 0,46-0,37 (m, 2H), 0,34-0,28 (m, 2H).	Rt = 2,19 phút, m/z 439,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
120	 (ee% = 64%) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1E-i / 1-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,49 (dd, J=0,9, 3,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (dt, J=1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,09 (dd, J=1,4, 8,2 Hz, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,48-3,42 (m, 4H), 2,80 (dd, J=6,5, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,4, 13,2 Hz, 1H), 2,42 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,41-2,24 (m, 3H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,72 (s, 2H).	Rt = 2,24 phút, m/z 490,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
121	 (ee% = 69%) 2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-	1E-i / (1S,4S)-2-metyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 3H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,51 & 4,27 (2xs, 1H), 3,84-3,47 (m, 3H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 4H), 2,43-2,39 (m, 3H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 2H),	Rt = 1,97 phút, m/z 425,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

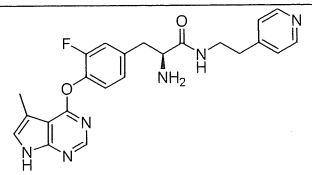
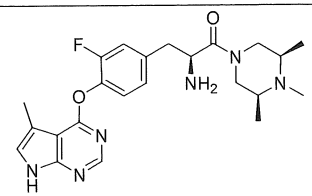
	d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)propan-1-on		1,76-1,67 (m, 1H), 1,52 & 1,36 (2xd, J=9,6 Hz, 1H).	

Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
122	 (ee% = 65%) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on	1E-i / 4-(piperidin-4-yl)pyridin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 11,91 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,20 & 8,09 (2xs, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 7,18-7,11 (m, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,08 & 2,96 (2xt, J=12,7 Hz, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,68 – 2,51 (m, 1H), 2,40 (2xs, 3H), 1,87-1,69 (m, 4H), 1,68-1,57 & 1,52-1,41 (m, 1H), 1,33-1,23 & 1,09-0,98 (m, 1H).	Rt = 2,24 phút, m/z 475,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
123	 (ee% = 49%) (S)-2-amino-1-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1E-i / 4-benzylpiperidin-4-ol	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,32 & 8,24 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,24-7,02 (m, 5H), 6,94 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,47-4,43 & 4,30-4,26 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,38-2,78 (m, 5H), 2,76 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,49 & 2,41 (2xs, 3H), 1,57-1,37 & 0,84-0,77 (m, 6H).	Rt = 3,06 phút, m/z 504,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
124		1E-i / 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 8,11 (d, J=16,1 Hz, 1H), 7,32-7,05 (m, 8H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,53 (d, J=16,8 Hz, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,80-3,57 (m, 2H), 2,90-2,67 (m, 4H),	Rt = 3,18 phút, m/z 446,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

	(ee% = 59%) (S)-2-amino-1-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on		2,42 (d, J=2,1 Hz, 3H), 1,82-1,82 (m, 2H).	

Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
125	 (ee% = 49 %) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit	1E-i / tetrahydro-2H-pyran-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,30 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, J=1,5, 8,3 Hz, 1H), 3,84-3,69 (m, 3H), 3,42-3,33 (m, 3H), 2,90 (dd, J=5,6, 13,2 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,9, 13,2 Hz, 1H), 2,41 (d, J=0,9 Hz, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, 2H).	Rt = 2,64 phút, m/z 414,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
126	 (ee% = 71%) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-yl)propan-1-on	1E-i / 3-(piperidin-4-yloxy)pyridin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,29 (dd, J=2,8, 14,6 Hz, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 4H), 7,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 3,98 (t, J=6,8 Hz, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,43-3,19 (m, 3H), 2,84 (dd, J=6,1, 13,0 Hz, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,99-1,71 (m, 2H), 1,70-1,28 (m, 3H).	Rt = 2,53 phút, m/z 491,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

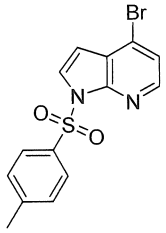
127	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(phenylsulfonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on	1E-i / 4-(benzen-sulfonyl)piperidin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,24-8,16 (m, 1H), 7,87-7,65 (m, 5H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,11-7,03 (m, 1H), 4,55-4,41 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,05-2,83 (m, 1H), 2,80 (dd, J=5,2, 13,3 Hz, 1H), 2,71-2,52 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 3H), 1,93-1,49 (m, 4H), 1,41-1,08 (m, 2H).	Rt = 3,02 phút, m/z 538,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ	Cấu trúc / Tên	Hợp chất trung gian 1E / Amin	1H NMR	LC-MS
128	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit	1E-i / 2-(pyridin-4-yl)etan-1-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,45 (dd, J=1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (t, J=5,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 4H), 7,07 (dd, J=1,4, 8,2 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 3H), 2,90 (dd, J=5,1, 13,4 Hz, 1H), 2,72 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,64 (dd, J=8,1, 13,4 Hz, 1H), 2,42 (d, J=1,1 Hz, 3H), 1,77 (s, 2H).	Rt = 2,09 phút, m/z 435,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
129	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1E-i / (2S,6R)-1,2,6-trimetyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 8,20 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,08 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,81-3,65 (m, 1H), 2,83-2,52 (m, 4H), 2,42-2,40 (m, 3H), 2,26 (dd, J=11,1, 12,7 Hz, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,08-2,05 (m, 3H), 2,00-1,68 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 6H).	Rt = 2,06 phút, m/z 441,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

130	 (S)-4-(4-(2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-2-flophenoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril	1E-j / 1-benzylpiperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 8H), 7,11 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,40-4,40 (s, 2H), 4,00 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,39-3,34 (m, 6H), 2,82 (dd, J=6,4, 13,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,4, 13,1 Hz, 1H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H).	Rt = 2,15 phút, m/z 500,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 131

Bước A

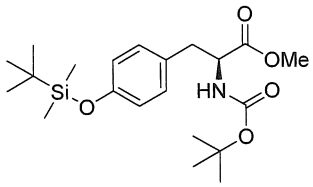


4-Bromo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (hợp chất trung gian 131A-a)

4-Bromo-7-azaindol (5,0 g, 28,90 mmol) được hòa tan trong DMF (40 mL) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí nitơ. Natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,50 g, 37,58 mmol) được bổ sung từng phần và phản ứng được khuấy trong 30 phút. Dung dịch chứa 4-toluensulfonyl clorua (5,77 g, 30,37 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung từng giọt trong 10 phút, và sau đó phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được đổ cẩn thận vào nước lạnh (100 mL) và được khuấy trong 30 phút. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và được làm khô *trong chân không*. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (9,12 g).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,59 phút, m/z 351,1/353,1 $[M+H]^+$

Bước B



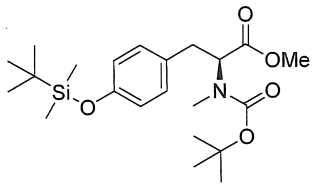
Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((tert-butyldimetylsilyl)-oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 131B)

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 1B-c (500 mg, 1,69 mmol), tert-butyldimetylsilyl clorua (306 mg, 2,03 mmol) và imidazol (288 mg, 5,25 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm phân bố giữa etyl axetat (15 mL) và nước (15 mL) và lớp

hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước (2 x 10 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu (769 mg).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,89 phút, m/z 432,4 $[M+Na]^+$

Bước C

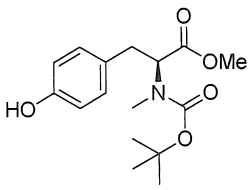


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)-3-(4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 131C)

Natri hydrua (72 mg, 1,80 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 131B (692 mg, 1,69 mmol) trong hỗn hợp gồm THF (10 mL) và DMF (1 mL). Sau khi khuấy trong 10 phút, metyl iođua (316 mg, 5,08 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được làm phân bố giữa etyl axetat (5 mL) và nước (5 mL) và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước (2 x 10 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế trên cột Si (25 g) rửa giải bằng 0-25% etyl axetat trong xyclohexan để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng (436 mg).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,95 phút, m/z 424,3 $[M+H]^+$

Bước D



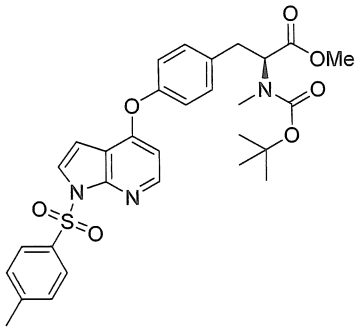
Metyl N-(tert-butoxycacbonyl)-N-metyl-L-tyrosinat (hợp chất trung gian 131D)

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 131C (436 mg, 1,03 mmol) trong

hỗn hợp gồm axit axetic (4,45 mL), THF (1,5 mL) và nước (1,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và sau đó ở 40°C trong 18 giờ và ở 75°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và độ pH được điều chỉnh đến pH10 bằng cách bổ sung cẩn thận kali cacbonat rắn. Sản phẩm được chiết vào etyl axetat (15 mL) và lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế trên cột Si (25 g) rửa giải bằng 0-25% etyl axetat trong xyclohexan để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu, dầu này kết tinh khi để yên (110 mg).

LCMS (Phương pháp 9): Rt = 2,95 phút, m/z 332,2 $[M+Na]^+$

Bước E

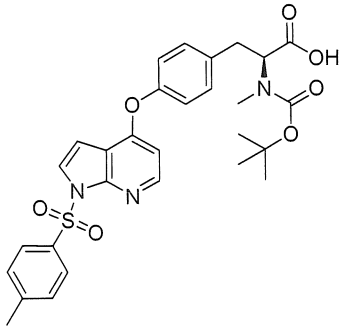


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 131E-a)

Hợp chất trung gian 131E-a được điều chế từ hợp chất trung gian 131A-a và hợp chất trung gian 131D bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng ở Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 9): Rt = 4,18 phút, m/z 580,1 $[M+H]^+$

Bước F

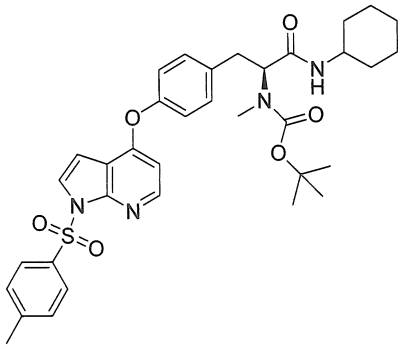


Axit (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 131F-a)

Hợp chất trung gian 131F-a được điều chế từ hợp chất trung gian 131E-a bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng ở Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 9): Rt = 3,77 phút, m/z 566,1 $[M+H]^+$

Bước G

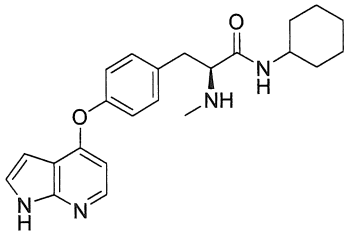


Tert-butyl (S)-(1-(xyclohexylamino)-1-oxo-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-2-yl)(metyl)carbamat (hợp chất trung gian 131G-a)

Hợp chất trung gian 131G-a được điều chế từ hợp chất trung gian 131F-a và xyclohexylmetanamin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng ở Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 9): Rt = 4,39 phút, m/z 647,2 $[M+H]^+$

Bước H



(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexyl-2-(metylamino)propanamit (Ví dụ 131)

Hợp chất trung gian 131G-a (118 mg, 0,182 mmol) được hòa tan trong

hỗn hợp gồm DCM (4 mL) và TFA (4 mL) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được đổ vào cột SCX-2 (10 g). Sau khi dội bằng metanol, sản phẩm được rửa giải bằng 2M metanol amoniac và các chất bay hơi được làm bay hơi. Phần còn lại được hòa tan trong dioxan (4 mL) và 4M natri hydroxit (4 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA (10:1) (10 mL) và được rửa bằng nước muối. Lớp nước được chiết tiếp bằng DCM (3 x 10 mL) và phần chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC rửa giải bằng gradient 0-80% axetonitril trong nước (0,1% NH_4OH được bổ sung) để thu được chất rắn màu trắng (27 mg).

Rt = 2,47 phút, m/z 393,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,6, 3,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,36 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, J=1,9, 3,5 Hz, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,10 (t, J=6,9 Hz, 1H), 2,76 (d, J=6,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,87 (s, 1H), 1,69-1,48 (m, 4H), 1,29-0,99 (m, 6H).

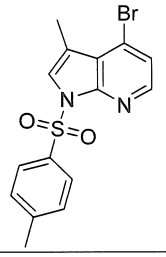
ee% = 38%

Ví dụ từ 132 đến 144

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như các hợp chất nêu trong Ví dụ 131 bằng cách thay thế các nguyên liệu ban đầu thích hợp ở mỗi bước.

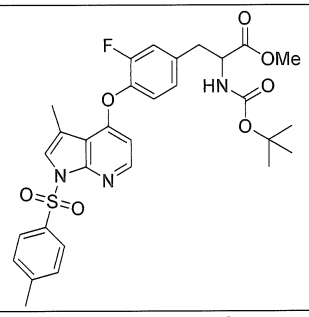
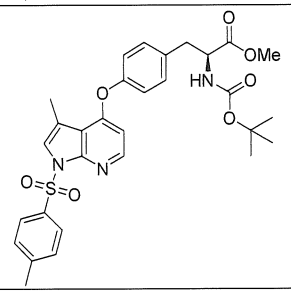
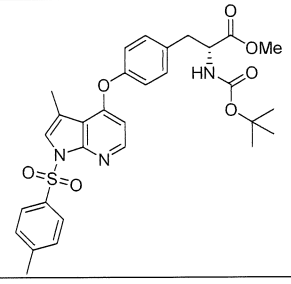
Điều chế hợp chất trung gian 131A-b

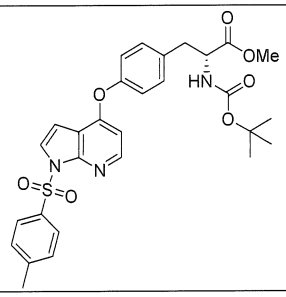
Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 131A-a từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
131A-b		4-Bromo-3-metyl-7-azaindol	Rt = 1,71 phút, m/z 365,0/367,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)

Điều chế các hợp chất trung gian từ 131E-b đến 131E-e

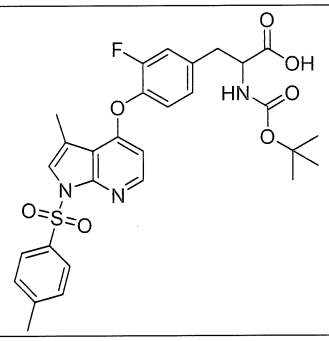
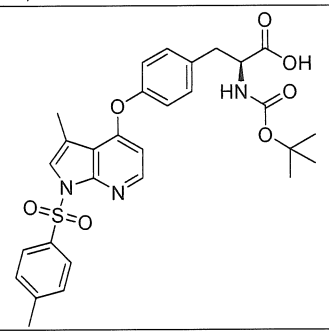
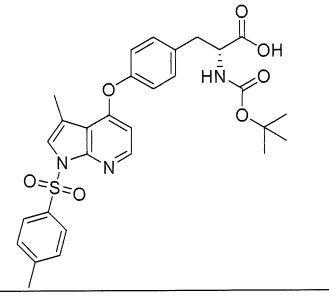
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 131E-a từ các nguyên liệu ban đầu đã được chỉ ra theo phương pháp được sử dụng ở Bước D của Ví dụ 1.

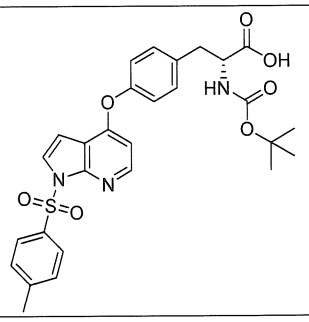
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
131E-b		131A-b và 1B-b	Rt = 1,74 phút, m/z 598,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
131E-c		131A-b và 1B-c	Rt = 1,79 phút, m/z 580,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
131E-d		131A-b và 1B-d	Rt = 1,79 phút, m/z 580,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
131E-e		131A-a và 1B-d	Rt = 4,03 phút, m/z 566,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 9)

Điều chế các hợp chất trung gian từ 131F-b đến 131F-e

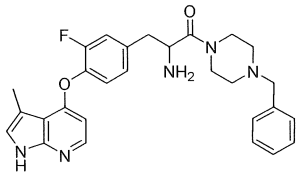
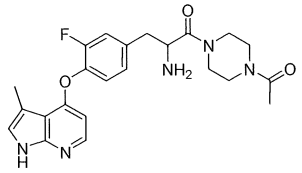
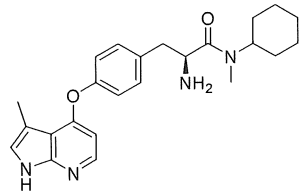
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu đã được chỉ ra theo phương pháp được sử dụng ở Bước E của Ví dụ 1.

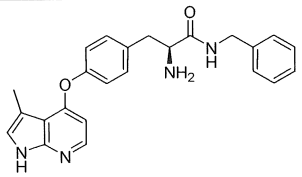
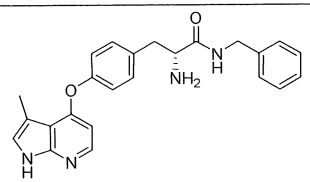
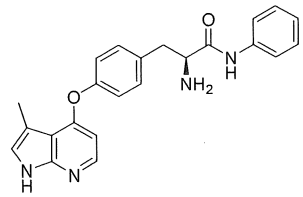
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
131F-b		131E-b	Rt = 1,71 phút, m/z 584,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
131F-c		131E-c	Rt = 1,69 phút, m/z 566,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
131F-d		131E-d	Rt = 1,68 phút, m/z 566,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)

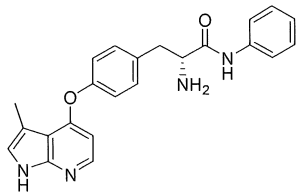
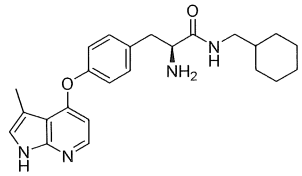
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
131F-e		131E-e	Rt = 3,68 phút, m/z 552,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 9)

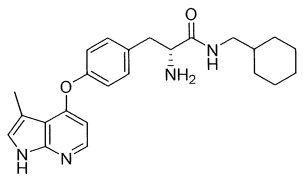
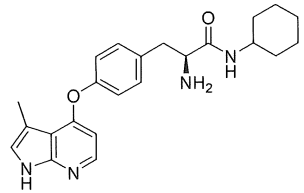
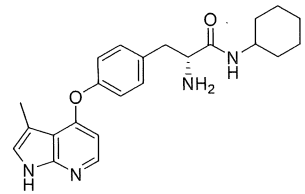
Điều chế các hợp chất nêu trong ví dụ

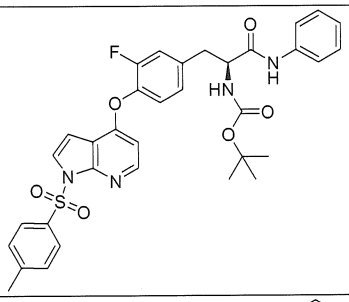
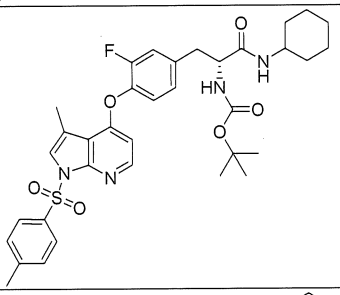
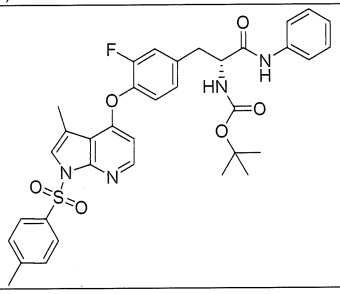
Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng trình tự tổng hợp như trong ví dụ 131, bằng cách thay thế hợp chất trung gian 131F được chỉ ra và amin ở Bước G.

Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất trung gian 131F / Amin	1H NMR	LC-MS
132	 2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	131F-b / 1-benzyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,41 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 7H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,10 (dd, J=1,4, 8,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,42-3,29 (m, 3H), 2,79 (dd, J=6,5, 13,1 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,0, 13,3 Hz, 1H), 2,39 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,77-1,76 (m, 2H).	Rt = 2,11 phút, m/z 488,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
133	 1-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	131F-b / 1-(piperazin-1-yl)etan-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=1,7, 11,9 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,14-6,09 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,50-3,37 (m, 6H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,83 (dd, J=6,1, 13,3 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,37 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,77-1,77 (m, 2H).	Rt = 2,07 phút, m/z 440,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
134		131F-c / N-metylxyclohexan-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,8, 5,4 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,22 (dd, J=5,4, 10,9 Hz, 1H), 4,27-4,16 & 3,51-3,40 (2xm, 1H),	Rt = 2,68 phút, m/z 407,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

	(S)-2-amino-N-xyclohexyl-N-metyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit		3,90-3,80 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,65 (d, J=1,8 Hz, 3H), 2,33-2,31 (m, 3H), 1,77-1,22 (m, 10H), 1,20-0,95 (m, 2H).	
Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất trung gian 131F / Amin	1H NMR	LC-MS
135	 (ee% = 79%) (S)-2-amino-N-benzyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	131F-c / benzylamine	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,35 (s, 1H), 8,32 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,28-7,12 (m, 8H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,23 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 3,46 (dd, J=5,9, 7,5 Hz, 1H), 2,94 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,6, 13,3 Hz, 1H), 2,34 (d, J=1,1 Hz, 3H), 1,92 (s, 2H).	Rt = 2,48 phút, m/z 401,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
136	 (ee% = 72%) (R)-2-amino-N-benzyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	131F-d / benzylamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 8,32 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,32-7,09 (m, 8H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,23 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,35-4,19 (m, 2H), 3,46 (dd, J=6,0, 7,4 Hz, 1H), 2,94 (dd, J=5,8, 13,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,6, 13,3 Hz, 1H), 2,34 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,80 (s, 2H).	Rt = 2,50 phút, m/z 401,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
137		131F-c / anilin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,34 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,05 (d, J=23,5 Hz, 3H), 6,17 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,60 (dd, J=5,9,	Rt = 2,47 phút, m/z 387,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

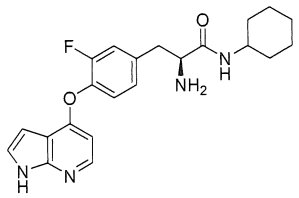
	(S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit		7,7 Hz, 1H), 3,01 (dd, J=5,7, 13,4 Hz, 2H), 2,79 (dd, J=7,6, 13,0 Hz, 2H), 2,31-2,30 (m, 3H).	
Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất trung gian 131F / Amin	1H NMR	LC-MS
138	 (ee% = 80%) (R)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit	131F-d / anilin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,34 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 3H), 6,17 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,58 (dd, J=5,7, 7,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=7,9, 13,3 Hz, 1H), 2,31 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,00-1,94 (s, 2H).	Rt = 2,47 phút, m/z 387,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
139	 (ee% = 76%) (S)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	131F-c / xyclohexylmetan-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,33 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,74 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,11 (dd, J=1,1, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,22 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,39 (t, J=6,7 Hz, 1H), 2,97-2,77 (m, 3H), 2,69 (dd, J=7,2, 13,4 Hz, 1H), 2,33 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,66-1,49 (m, 5H), 1,35-1,23 (m, 1H), 1,15-1,07 (m, 3H), 0,90-0,68 (m, 2H).	Rt = 2,73 phút, m/z 407,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

140	 (ee% = 71%) (R)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	131F-d / xyclohexylmetan-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,35 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,75 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,11 (dd, J=1,2, 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,22 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,97-2,76 (m, 4H), 2,69 (dd, J=7,3, 13,2 Hz, 1H), 2,33 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,66-1,53 (m, 6H), 1,32-1,07 (m, 4H), 0,84-0,71 (m, 2H).	Rt = 2,74 phút, m/z 407,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất trung gian 131F / Amin	1H NMR	LC-MS
141	 (ee% = 76%) (S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	131F-c / xyclo-hexanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,23 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,85 (dd, J=5,9, 13,3 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,4, 13,3 Hz, 1H), 2,32 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,06-2,05 (s, 2H), 1,68-1,49 (m, 5H), 1,30-1,00 (m, 6H).	Rt = 2,58 phút, m/z 393,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
142	 (ee% = 72%)	131F-d / xyclo-hexanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,35 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,12 (dd, J=1,2, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,23 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,29 – 3,33(m, 1H),	Rt = 2,59 phút, m/z 393,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

145B-c		145A-a và 131A-a	Rt = 1,73 phút, m/z 645,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
145B-d		145A-c và 131A-b	Rt = 1,79 phút, m/z 665,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)
145B-e		145A-d và 131A-b	Rt = 1,77 phút, m/z 659,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)

Điều chế các hợp chất nêu trong ví dụ

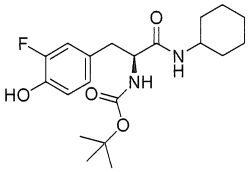
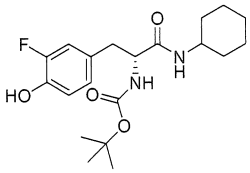
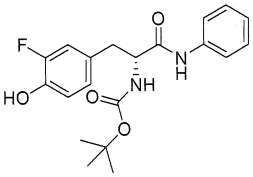
Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 145, theo trình tự tổng hợp tương tự, bằng cách thay thế ở Bước C hợp chất trung gian được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất trung gian	1H NMR	LC-MS
146	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit	145B -b	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=2,1, 3,2 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,33 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,28-6,24 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,38 (t, J=6,7 Hz, 1H), 2,87 (dd, J=6,0, 13,2 Hz, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,70-1,57 (m, 4H), 1,30-1,04 (m,	Rt = 2,50 phút, m/z 397,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

hợp ở mỗi bước.

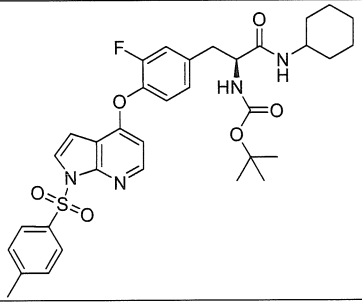
Điều chế các hợp chất trung gian từ 145A-b đến 145A-d

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 145A-a bằng cách thay thế tyrosin ở Bước A của Ví dụ 145 bằng amin được chỉ ra.

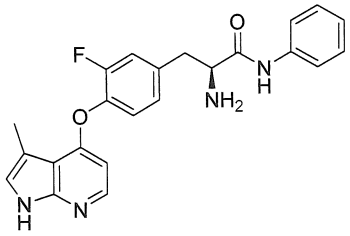
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
145A-b		3-flo-L-tyrosine và xyclohexanamin	Rt = 3,33 phút, m/z 381,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 7)
145A-c		3-flo-D-tyrosin và xyclohexanamin	Rt = 1,15 phút, m/z 379,3 $[M-H]^-$ (Phương pháp 6)
145A-d		3-flo-D-tyrosin và anilin	Rt = 1,41 phút, m/z 373,2 $[M-H]^-$ (Phương pháp 6)

Điều chế các hợp chất trung gian từ 145B-b đến 145B-e

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 145B-a từ các nguyên liệu ban đầu đã được chỉ ra.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
145B-b		145A-b và 131A-a	Rt = 1,75 phút, m/z 651,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 6)

Bước C



(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit (Ví dụ 145)

Hợp chất trung gian 145B-a (180 mg, 0,274 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và TFA (1 mL) được bổ sung. Sauk hi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút các chất bay hơi được làm bay hơi và phần còn lại được hòa tan trong metanol. dung dịch được nạp lên cột SCX-2 (5 g). Sau khi dội bằng DCM và metanol, bazơ tự do được rửa giải bằng 2M metanol amoniac. Làm bay hơi, thu được phần còn lại, phần này được hòa tan lại trong metanol (5 mL). Lithi hydroxit hydrat (22 mg, 0,516 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ sau đó ở 50°C trong 2 h. Metanol được làm bay hơi và hỗn hợp nước được chiết bằng DCM (12 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC, rửa giải bằng gradient gồm 10-98% axetonitril trong nước (0,1% NH_4OH) để thu được chất rắn màu trắng (14 mg).

Rt = 2,62 phút, m/z 405,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

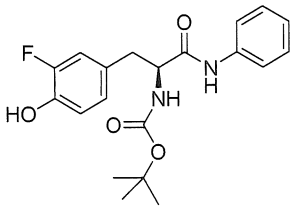
^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,94 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,36-7,12 (m, 6H), 7,05 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,08 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,60 (dd, J=5,7, 7,9 Hz, 1H), 3,01 (dd, J=5,5, 13,4 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=8,1, 13,4 Hz, 1H), 2,37 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,00 (s, 2H).

Ví dụ từ 146 đến 149

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trong Ví dụ 145 bằng cách thay thế các nguyên liệu ban đầu thích

Ví dụ 145

Bước A

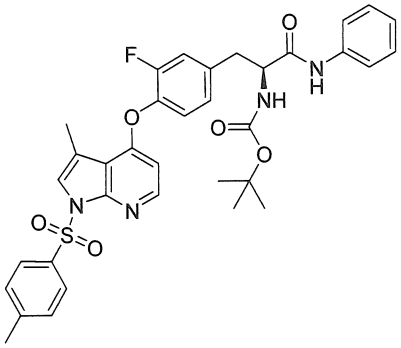


tert-Butyl (S)-(3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-1-oxo-1-(phenylamino)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 145A-a)

Hợp chất trung gian 145A-a được điều chế từ (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)propanoic acid và aniline bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,36 phút, m/z 373,1 $[M-H]^-$

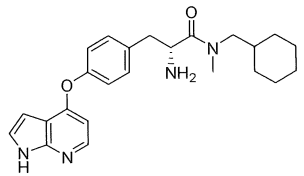
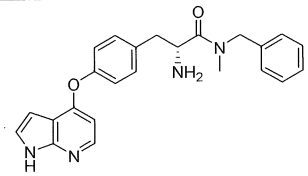
Bước B

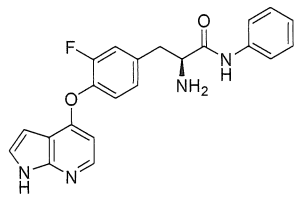
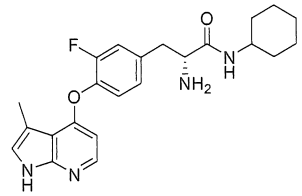
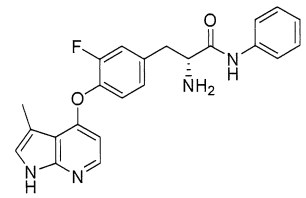


tert-Butyl (S)-(3-(3-flo-4-((3-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxo-1-(phenylamino)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 145B-a)

Hợp chất trung gian 145B-a được điều chế từ hợp chất trung gian 145A-a và 131A-b bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho Bước D của Ví dụ 1.

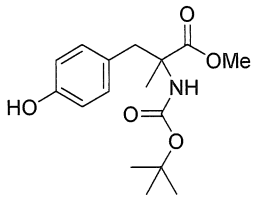
LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,80 phút, m/z 659,3 $[M+H]^+$

	(R)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit		2,85 (dd, J=5,9, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 2,32 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,80 (s, 2H), 1,69-1,49 (m, 6H), 1,29-1,01 (m, 4H).	
143	 (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-N-metylpropanamit	131F-e / xyclohexyl-N-metylmetan-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,08 – 8,05 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 16,1 Hz, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,38-6,35 (m, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 3,90-3,76 (2 x t, 1H), 3,23 (dd, J=7,2, 13,1 Hz, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,87 và 2,77 (2 x s, 3H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,63-1,42 (m, 6H), 1,17-1,05 (m, 3H), 0,90-0,75 (m, 2H).	Rt = 2,78 phút, m/z 407,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất trung gian 131F / Amin	1H NMR	LC-MS
144	 (R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzyl-N-metylpropanamit	131F-e / N-metyl-1-phenylmetan-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,35-7,19 (m, 6H), 7,14-7,03 (m, 4H), 6,40-6,34 (m, 1H), 6,20-6,17 (m, 1H), 4,63-4,33 (m, 2H), 4,00-3,80 (2 x t, 1H), 2,87 (dd, J=7,0, 13,1 Hz, 1H), 2,83-2,76 (2 x s, 3H), 2,76-2,63 (m, 1H), 1,84 (s, 2H).	Rt = 2,48 phút, m/z 401,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất trung gian	1H NMR	LC-MS
			6H).	
147	 (S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-2-amino-N-phenylpropanamit	145B -c	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,02 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=1,1, 8,6 Hz, 2H), 7,37-7,24 (m, 5H), 7,15 (dd, J=1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,05 (tt, J=1,2, 7,4 Hz, 1H), 6,28 (dd, J=0,4, 5,4 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=1,9, 3,4 Hz, 1H), 3,61 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,01 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H), 2,81 (dd, J=8,0, 13,4 Hz, 1H), 2,01 (s, 2H).	Rt = 2,41 phút, m/z 391,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
148	 (R)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	145B -d	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,15 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,38 (t, J=6,7 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=6,0, 13,2 Hz, 1H), 2,71 (dd, J=7,3, 13,0 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,77 (d, J=1,2 Hz, 2H), 1,69-1,52 (m, 5H), 1,29-1,16 (m, 2H), 1,15-1,02 (m, 3H).	Rt = 2,71 phút, m/z 411,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
149	 (R)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit	145B -e	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,94 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,36-7,12 (m, 6H), 7,05 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,08 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,60 (dd, J=5,7, 7,9 Hz, 1H), 3,01 (dd, J=5,5, 13,4 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=8,1, 13,4 Hz, 1H), 2,37 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,00 (s, 2H).	Rt = 2,62 phút, m/z 405,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 150

Bước A

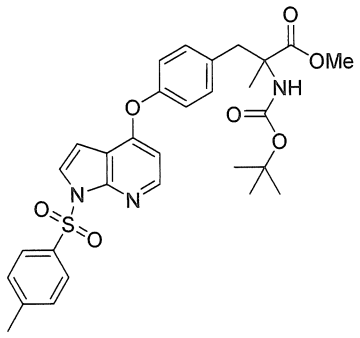


Metyl 2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-metylpropanoat (hợp chất trung gian 150A)

Hợp chất trung gian 150A được điều chế từ axit 2-amino-3-(4-hydroxyphenyl)-2-metylpropanoic bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng cho các bước A và B của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,27 phút, m/z 332,1 $[M+Na]^+$

Bước B

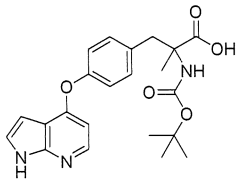


Metyl 2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-metyl-3-(4-((1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 150B)

Hợp chất trung gian 150B được điều chế từ hợp chất trung gian 150A và hợp chất trung gian 131A-a bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,73 phút, m/z 580,2 $[M+H]^+$

Bước C

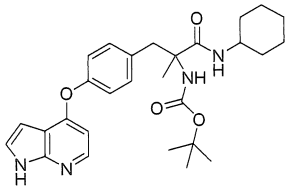


Axit 3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-((tert-butoxycacbonyl)-amino)-2-metylpropanoic (hợp chất trung gian 150C)

Hợp chất trung gian 150B (1,0 g, 1,73 mmol) được hòa tan trong metanol (10 mL) và 2M lithi hydroxit (1 mL) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Một phần 2M lithi hydroxit nữa (1 mL) được bổ sung và tiếp tục gia nhiệt trong 4 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi, được xử lý bằng axit clohydric 1M (20 mL) và sản phẩm được chiết bằng DCM (30 mL). Phần chiết hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi để thu được sản phẩm ở dạng gôm (861 mg).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,13 phút, m/z 412,3 $[M+H]^+$

Bước D

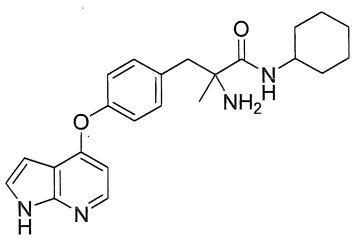


Tert-butyl (3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(xyclohexylamino)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 150D)

Hợp chất trung gian 150D được điều chế từ hợp chất trung gian 150C và xyclohexanamin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,45 phút, m/z 493,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Bước D



3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexyl-2-metylpropanamit (Ví dụ 150)

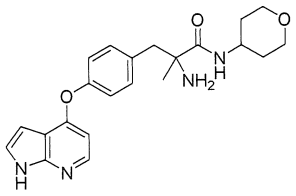
Ví dụ 150 được điều chế từ hợp chất trung gian 150D bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước G của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,47 phút, m/z 393,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,37 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=2,0, 3,5 Hz, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,05 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,70-1,47 (m, 5H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,19-0,98 (m, 3H).

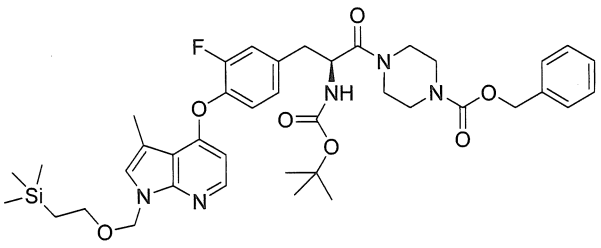
Điều chế hợp chất nêu trong ví dụ 151

Hợp chất nêu trong Ví dụ 151 được điều chế từ hợp chất trung gian 150C theo cách tương tự như hợp chất nêu trong Ví dụ 150, theo trình tự tổng hợp tương tự, bằng cách thay thế nguyên liệu ban đầu amin ở Bước D bằng amin được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Cấu trúc	Amin	1H NMR	LC-MS
151	 3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-2-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit	Tetrahydro-2H-pyran-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,0, 3,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,38 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, J=1,3, 3,4 Hz, 1H), 3,82-3,66 (m, 3H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,05 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,79 (s, 2H), 1,63-1,24 (m, 4H), 1,22 (s, 3H).	Rt = 1,89 phút, m/z 395,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 152

Bước A

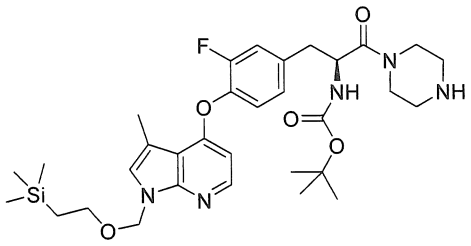


Benzyl (S)-4-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)piperazin-1-carboxylat (hợp chất trung gian 152A)

Hợp chất trung gian 152A được điều chế từ 1E-a và benzyl piperazin-1-carboxylat bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,89 phút, m/z 762,2 $[M+H]^+$

Bước B

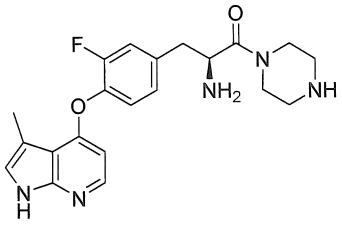


Tert-butyl (S)-(3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxo-1-(piperazin-1-yl)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 152B)

Hợp chất trung gian 152A (1,50 g, 1,97 mmol) được hòa tan trong IMS (44,6 mL) và 10% paladi trên cacbon (187 mg) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí quyển chứa hydro được cung cấp bởi bóng khí. Sau 18 giờ, hỗn hợp được lọc qua Celite® và dung môi được làm bay hơi *trong chân không*. Phần còn lại được sắc ký trên cột 40 g Si, rửa giải bằng 0-10% 2M amoniac trong metanol trong DCM. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng (951 mg).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,39 phút, m/z 628,2 $[M+H]^+$

Bước C



(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on (Ví dụ 152)

Hợp chất trung gian 152B (66 mg, 0,11 mmol) được hòa tan trong DCM (1,2 mL) và TFA (1,2 mL) được bổ sung. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol và được cho qua cột 5 g SCX-2. Sau khi dội bằng metanol, sản phẩm được rửa giải bằng 2M amoniac trong metanol. Làm bay hơi, thu được phần còn lại, phần này được hòa tan trong THF (1,2 mL). Dung dịch nước natri hydroxit 4M (1,2 mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước (8 mL), sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (3 x 10 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC rửa giải bằng gradient gồm 10-98% axetonitril trong nước (0,1% NH_4OH được bổ sung). Thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu be (23 mg).

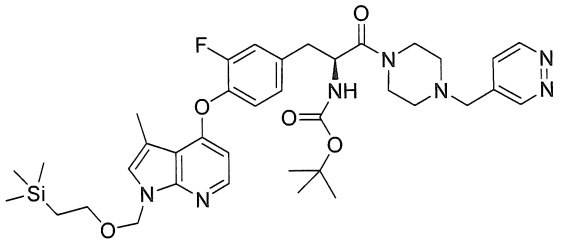
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 1,57 phút, m/z 398,2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,16-6,10 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 8H), 2,80 (dd, J=6,2, 13,2 Hz, 1H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 4H).

ee% (không xác định)

Ví dụ 153

Bước A

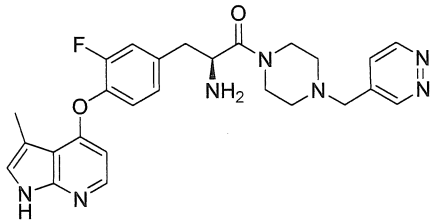


Tert-butyl (S)-(3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxo-1-(4-(pyridazin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 153A)

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 152B (150 mg, 0,24 mmol), pyridazin-4-carbaldehyt (39 mg, 0,36 mmol), và axit axetic (0,05 mL) trong DCE (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua rây phân tử 4Å trong 2,5 giờ. Natri triaxetoxybohydrua (127 mg, 0,60 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp được pha loãng bằng metanol và đưa qua cột 10g SCX-2. Sau khi dội bằng metanol, sản phẩm được rửa giải bằng 2M amoniac trong metanol. Làm bay hơi, thu được sản phẩm mong muốn (168 mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,69 phút, m/z 720,3 $[M+H]^+$

Bước B



(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridazin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on (Ví dụ 153)

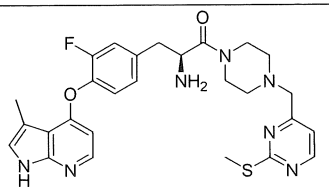
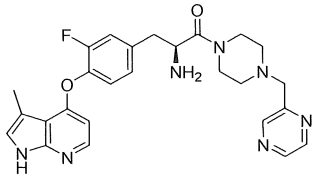
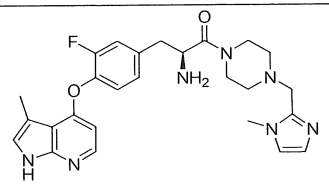
Ví dụ 153 được điều chế từ hợp chất trung gian 153A bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho Bước G của Ví dụ 1.

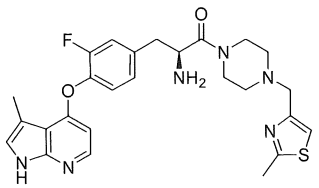
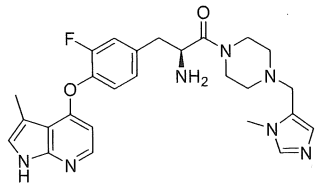
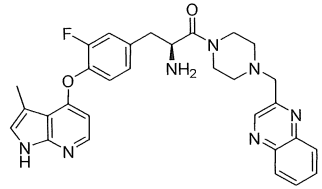
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,07 phút, m/z 490,1 $[M+H]^+$

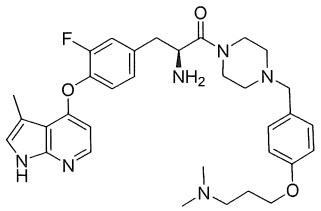
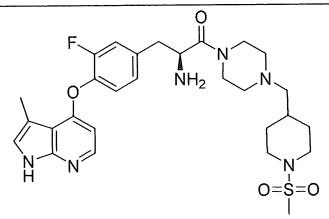
^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 9,18-9,15 (m, 2H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=2,4, 5,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,9, 11,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,53-3,36 (m, 4H), 2,80 (dd, J=6,2, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 2,43-2,22 (m, 6H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,63-1,83 (s, 2H).

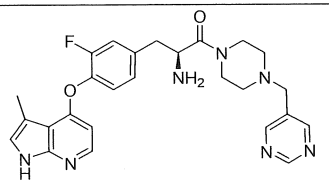
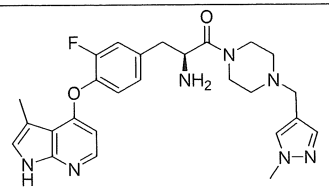
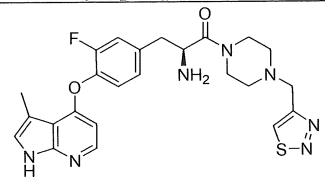
Ví dụ từ 154 đến 164

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 153 bằng cách thay thế aldehyt ở Bước A bằng aldehyt tương ứng được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Cấu trúc	Aldehyt	1H NMR	LC-MS
154	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	2-(metylthio)-pyrimidin-4-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,58 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,9, 11,8 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,17 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 3H), 2,80 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 5H), 2,39 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,75 (s, 2H).	Rt = 2,39 phút, m/z 536,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
155	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyrazin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	Pyrazin-2-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,69 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,59-8,54 (m, 2H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=1,8, 11,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,17 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,50-3,36 (m, 4H), 2,80 (dd, J=6,4, 13,1 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,3, 13,2 Hz, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,39 (d, J=0,8 Hz, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,74 (s, 2H).	Rt = 2,00 phút, m/z 490,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
156	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1-metyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,01 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,0, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,08 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,47-3,35 (m, 4H), 2,79 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,4, 13,2 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,24-	Rt = 1,85 phút, m/z 492,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

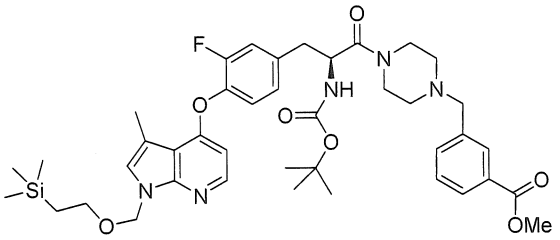
			2,14 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,72 (s, 2H).	
Ví dụ	Cấu trúc	Aldehyt	1H NMR	LC-MS
157	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	2-metylthiazol-4-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,1, 11,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,24 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,50-3,34 (m, 4H), 2,79 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,3, 13,3 Hz, 1H), 2,62-2,62 (m, 3H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,39 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,73 (s, 2H).	Rt = 3,42 phút, m/z 509,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)
158	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1-metyl-1H-imidazol-5-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (dd, J=1,9, 11,9 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 6,16 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,53-3,34 (m, 6H), 2,79 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,3, 13,1 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,77 (s, 2H).	Rt = 3,08 phút, m/z 492,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)
159	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-	Quinoxalin-2-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 8,02 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,32 (dd, J=1,9, 12,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,18 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,95 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,58-3,37 (m, 4H), 2,81	Rt = 3,67 phút, m/z 540,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)

	pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(quinoxalin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on		(dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,3, 13,2 Hz, 1H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,40 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 2H).	
Ví dụ	Cấu trúc	Aldehyt	1H NMR	LC-MS
160	 (S)-2-amino-1-(4-(4-(3-(dimetylamino)propoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	4-(3-(Dimetyl-amino)propoxy)-benzaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=1,9, 12,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,16 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,98-3,92 (m, 3H), 3,55-3,30 (m, 6H), 2,79 (dd, J=6,5, 13,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,3, 13,1 Hz, 1H), 2,39 (d, J=1,1 Hz, 3H), 2,36-2,27 (m, 4H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,72-1,72 (m, 2H).	Rt = 3,90 phút, m/z 589,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)
161	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1-(Metan-sulfonyl)piperidin-4-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,41 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=1,9, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,95 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,59-3,48 (m, 3H), 3,45-3,32 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (dd, J=7,2, 13,1 Hz, 1H), 2,74-2,61 (m, 3H), 2,38 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 3H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 4H), 1,67-1,53 (m, 1H), 1,17-1,04 (m, 2H).	Rt = 3,42 phút, m/z 573,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)

162	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyrimidin-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	pyrimidin-5-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,8, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,93 (t, J=6,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,50-3,36 (m, 4H), 2,80 (dd, J=6,2, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,37-2,21 (m, 3H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,75-1,75 (m, 2H).	Rt = 3,06 phút, m/z 490,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)
Ex	Cấu trúc	Aldehyt	1H NMR	LC-MS
163	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	1-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49-3,34 (m, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,78 (dd, J=6,3, 13,2 Hz, 1H), 2,66 (dd, J=7,3, 13,1 Hz, 1H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,79-1,64 (s, 2H).	Rt = 1,74 phút, m/z 492,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
164	 (S)-1-(4-((1,2,3-thiadiazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1,2,3-Thiadiazol-4-carbaldehyt	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,2, 12,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,93 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,54-3,35 (m, 4H), 2,80 (dd, J=6,2, 13,2 Hz, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,38 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,77 (s, 2H).	Rt = 2,09 phút, m/z 496,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 165

Bước A

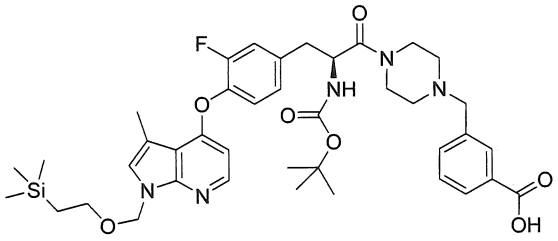


Metyl (S)-3-((4-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (hợp chất trung gian 165A)

Hợp chất trung gian 165A được điều chế từ hợp chất trung gian 152B và metyl 3-formylbenzoat bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho Bước A của Ví dụ 153.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,51 phút, m/z 776,4 $[M+H]^+$

Bước B

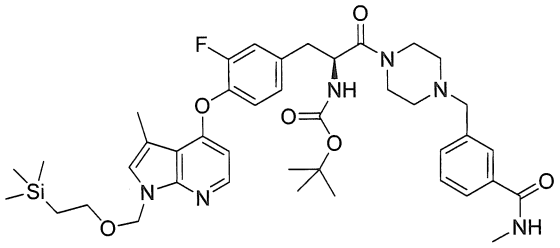


Axit (S)-3-((4-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-propanoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoic (hợp chất trung gian 165B)

Hợp chất trung gian 165B được điều chế từ hợp chất trung gian 165A bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,42 phút, m/z 762,5 $[M+H]^+$

Bước C

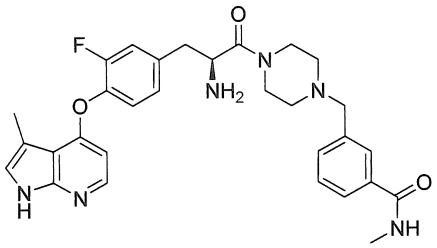


Tert-butyl (S)-(3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(3-(metylcarbamoyl)benzyl)piperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 165C)

Hợp chất trung gian 165C được điều chế từ hợp chất trung gian 165B và metylamin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,37 phút, m/z 775,5 $[M+H]^+$

Bước D



(S)-3-((4-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-metylbenzamit (Ví dụ 165)

Ví dụ 165 được điều chế từ hợp chất trung gian 165C bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho Bước G của Ví dụ 1.

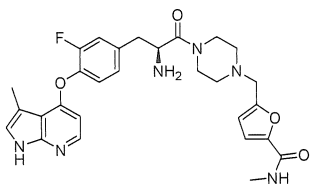
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 1,93 phút, m/z 545,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,41 (s, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,41 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,31 (dd, J=2,1, 12,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, J=6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 3H),

2,84-2,76 (m, 4H), 2,67 (dd, J=7,4, 13,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,06 (dd, J=7,4, 7,4 Hz, 1H), 1,70 (s, 2H).

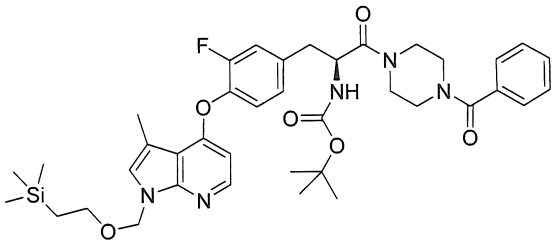
Ví dụ 166

Hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 165 bằng cách thay thế aldehyt ở Bước A bằng aldehyt được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Cấu trúc	Aldehyt	1H NMR	LC-MS
166	 (S)-5-((4-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-metylfuran-2-carboxamit	metyl 5-formyl-furan-2-carboxylat	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,18 (q, J=4,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,7, 11,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,99 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,49-3,38 (m, 4H), 2,80 (dd, J=6,1, 13,3 Hz, 1H), 2,72 (d, J=4,6 Hz, 3H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 6H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,70 (s, 2H).	Rt = 1,95 phút, m/z 535,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 167

Bước A

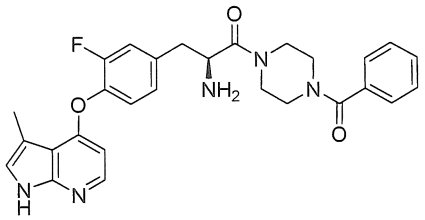


tert-Butyl (S)-(1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 167A)

Hợp chất trung gian 167A được điều chế từ hợp chất trung gian 152B và axit benzoic bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được sử dụng trong Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,81 phút, m/z 732,3 $[M+H]^+$

Bước B



(S)-2-amino-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on (Ví dụ 167)

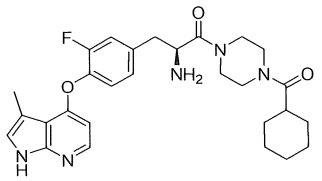
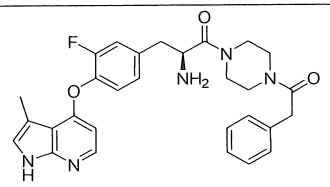
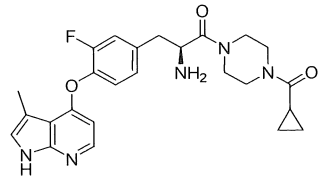
Ví dụ 167 được điều chế từ hợp chất trung gian 167A bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như ở Bước G của Ví dụ 1.

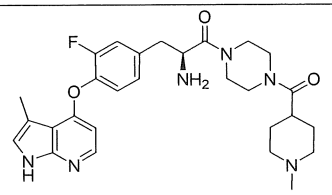
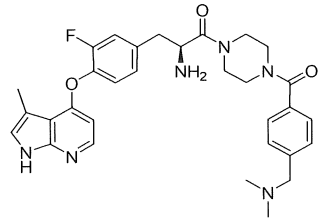
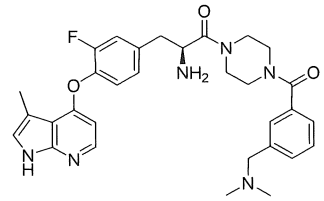
LCMS (Phương pháp 2): Rt = 3,51 phút, m/z 502,0 $[M+H]^+$

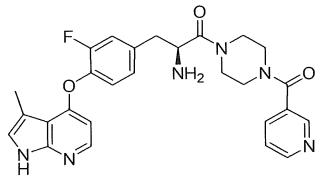
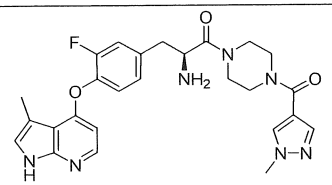
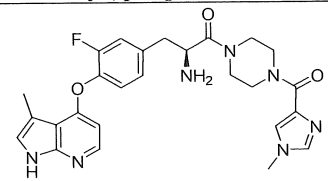
^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,35 (d, J=11,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,13 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,94-3,94 (m, 1H), 3,71-3,37 (m, 7H), 3,26 – 3,01 (m, 1H), 2,84 (dd, J=5,8, 13,2 Hz, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,75 (s, 2H).

Ví dụ từ 168 đến 177

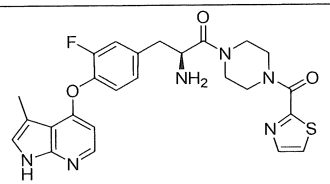
Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 167 bằng cách thay thế axit carboxylic tương ứng ở Bước A bằng axit carboxylic được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Cấu trúc	Axit	1H NMR	LC-MS
168	 (S)-2-amino-1-(4-(xyclohexancacbonyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	Axit xyclohexan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J=11,7 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,13-6,08 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 6H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,82 (dd, J=6,2, 13,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,2, 13,1 Hz, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,37 (d, J=0,9 Hz, 3H), 1,80-1,61 (m, 7H), 1,30-1,15 (m, 6H).	Rt = 3,78 phút, m/z 508,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)
169	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	Axit 2-phenylaxetic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34-7,19 (m, 7H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,14-6,12 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,54-3,33 (m, 7H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,82 (dd, J=6,0, 13,4 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,70 (s, 2H).	Rt = 3,62 phút, m/z 516,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)
170	 (S)-2-amino-1-(4-(xyclopropancacbonyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	Axit xyclopropan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=1,6, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,11 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,97 (t, J=6,8 Hz, 1H), 3,74-3,36 (m, 7H), 3,28-3,12 (m, 1H), 2,83 (dd, J=6,3, 13,2 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,4, 13,2 Hz, 1H), 2,38 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,76 (s, 2H), 0,74-0,69 (m, 4H).	Rt = 3,25 phút, m/z 466,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)

Ví dụ	Cấu trúc	Axit	1H NMR	LC-MS
171	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(1-metylpiperidin-4-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	Axit 1-metyl-piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=11,7 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,96-3,96 (m, 1H), 3,55-3,41 (m, 6H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,87-2,65 (m, 4H), 2,37 (d, J=0,8 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,55-1,50 (m, 6H).	Rt = 1,84 phút, m/z 523,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
172	 (S)-2-amino-1-(4-(4-((dimetylamino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	Axit 4-((dimetylamino)metyl)benzoic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,41 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 5H), 7,27 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,15 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,56-3,42 (m, 11H), 2,91 (dd, J=5,7, 13,4 Hz, 1H), 2,78 (d, J=7,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,16 (s, 6H).	Rt = 1,91 phút, m/z 559,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
173	 (S)-2-amino-1-(4-(3-	Axit 3-((dimetylamino)metyl)benzoic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,44 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,32 (dd, J=8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J=11,5 Hz, 2H), 6,20 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,90-3,47 (m, 11H), 3,18-3,01 (m, 3H), 2,46 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).	Rt = 1,95 phút, m/z 559,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

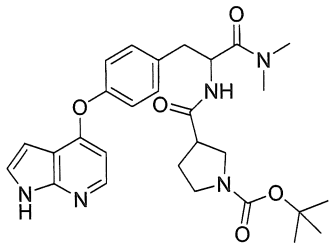
	((dimetylamino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on			
Ví dụ	Cấu trúc	Axit	1H NMR	LC-MS
174	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-nicotinoylpiperazin-1-yl)propan-1-on	Axit pyridin-3-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,67 (dd, J=1,7, 4,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,49 (dd, J=4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J=12,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,14 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,59-3,50 (m, 7H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,38 (s, 3H).	Rt = 2,11 phút, m/z 503,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
175	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	Axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (dd, J=2,1, 12,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=4,2, 4,2 Hz, 2H), 6,12 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,97 (dd, J=6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,66-3,42 (m, 8H), 2,85 (dd, J=6,0, 13,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).	Rt = 2,17 phút, m/z 506,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
176	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-	Axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,66 (d, J=0,9 Hz, 2H), 7,36 (dd, J=1,9, 12,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=1,2, 6,4 Hz, 2H), 6,11 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,27-3,86 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,57-3,45 (m, 6H),	Rt = 2,06 phút, m/z 506,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

	pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on		2,83 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,71 (dd, J=7,4, 13,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H.	

Ví dụ	Cấu trúc	Axit	1H NMR	LC-MS
177	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(thiazol-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on	Axit thiazol-2-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,91 (dd, J=4,8, 27,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=1,7, 11,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,12 (d, J=5,1 Hz, 1H), 4,34-4,00 (m, 3H), 3,73-3,48 (m, 6H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 3H), 1,83-1,83 (m, 2H).	Rt = 2,45 phút, m/z 509,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

Ví dụ 178

Bước A

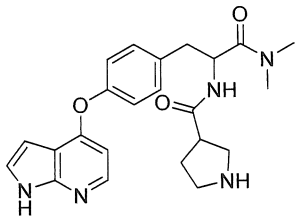


Tert-butyl 3-((3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(dimetylamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (hợp chất trung gian 178A)

Hợp chất nêu ở ví dụ 113 (45 mg, 0,139 mmol), axit 1-(tert-butoxycacbonyl)pyrolidin-3-carboxylic ở dạng raxemic (33 mg, 0,153 mmol) và DIPEA (72 µL, 0,419 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm DMF (2 mL) và DCM (5 mL). HATU (63 mg, 0,166 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi, thu được phần còn lại, phần này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (82 mg).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,08 và 1,09 phút, m/z 522,3 $[M+H]^+$

Bước B



N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(dimetylamino)-1-oxopropan-2-yl)pyrolidin-3-carboxamit (Ví dụ 178)

Hợp chất trung gian 178A (72 mg, thô) được hòa tan trong DCM (3 mL) và TFA (1 mL) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó các chất bay hơi được làm bay hơi. Phần còn lại được hòa tan trong metanol và được nạp vào cột 2 g SCX-2 đã được điều chỉnh để thích hợp với metanol. Sau khi dội bằng metanol, sản phẩm được rửa giải bằng 2M

amoniac trong metanol. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần còn lại được tinh chế bằng HPLC rửa giải bằng gradient 10-98% axetonitril trong nước (0,1% axit formic được bổ sung). Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (24 mg).

LCMS (Phương pháp 3): Rt = 1,93 phút, m/z 422,3 $[M+H]^+$

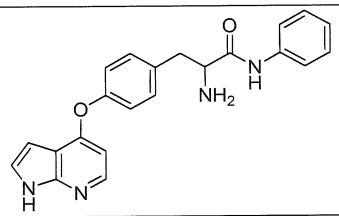
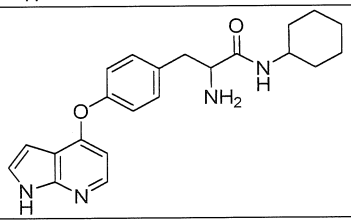
^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 8,45 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,36 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,14 (d, J=2,9 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,74 (dd, J=6,5, 10,5 Hz, 1H), 1,97-1,73 (m, 2H).

Ví dụ từ 179 đến 180

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 178 bằng cách thay thế nguyên liệu ban đầu thích hợp như được chỉ ra trong bảng dưới đây

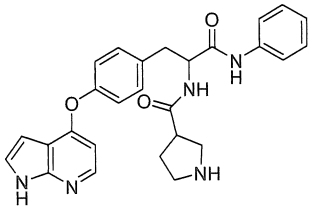
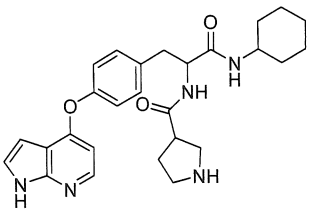
Điều chế các hợp chất trung gian từ 179A đến 180A

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách thay thế hợp chất trung gian 1E-a và amin ở Bước 1 bằng các nguyên liệu ban đầu tương ứng được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	LC-MS
179A		1E-f và anilin	Rt = 2,28 phút, m/z 373,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
180A		1E-f và xyclohexanamin	Rt = 2,40 phút, m/z 379,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

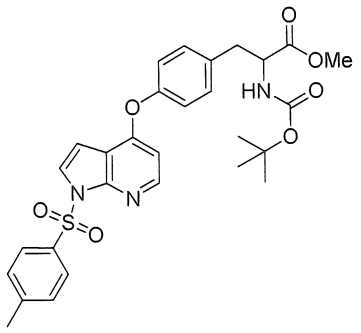
Điều chế các hợp chất nêu trong ví dụ

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 178 bằng cách thay thế ở Bước A nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	1H NMR	LC-MS
179	 N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxo-1-(phenylamino)propan-2-yl)pyrolidin-3-carboxamit	Hợp chất trung gian 179A	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 10,23-10,19 (m, 1H), 8,61-8,53 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,33-6,30 (m, 1H), 6,14-6,10 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 3,11-2,89 (m, 6H), 2,77 (dd, J=6,5, 10,9 Hz, 1H), 2,00-1,79 (m, 2H).	Rt = 2,38 phút, m/z 470,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)
180	 N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(xyclohexylamino)-1-oxopropan-2-yl)pyrolidin-3-carboxamit	Hợp chất trung gian 180A	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,39-8,30 (m, 2H), 8,06 (dd, J=1,3, 5,4 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,30 (dd, J=2,3, 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,35 (dd, J=5,5, 6,6 Hz, 1H), 6,17 (t, J=3,0 Hz, 1H), 4,59-4,48 (m, 1H), 3,18-2,91 (m, 6H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,00-1,79 (m, 1H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,27-1,05 (m, 6H).	Rt = 2,47/2,50 phút, m/z 476,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 3)

Ví dụ 181

Bước A

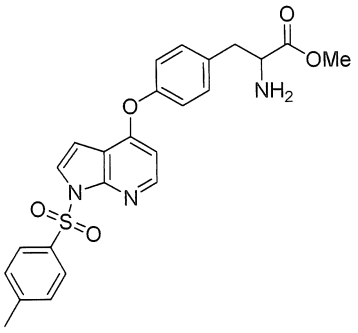


Metyl 2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 181A)

Hợp chất trung gian 181A được điều chế từ hợp chất trung gian 131A-a và metyl (tert-butoxycacbonyl)tyrosinat bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,69 phút, m/z 566,2 $[M+H]^+$

Bước B

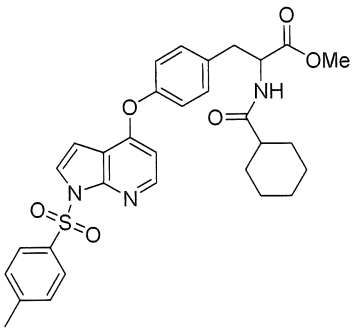


Metyl 2-amino-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 181B)

Hợp chất trung gian 181A (2,31 g, 4,09 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL) và TFA (2 mL) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ và sau đó các chất bay hơi được làm bay hơi. Phần còn lại được sắc ký trên cột 24 g Si, rửa giải bằng 0-10% metanol trong DCM để thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu be (2,03 g).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,07 phút, m/z 466,2 $[M+H]^+$

Bước C

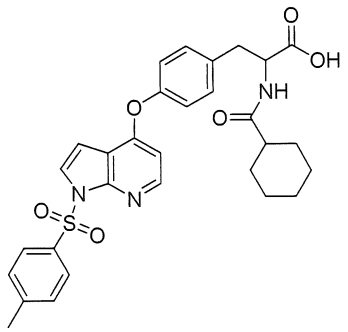


Metyl 2-(cyclohexanecarboxamido)-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 181C)

Hợp chất trung gian 181B (250 mg, 0,538 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL) và DIPEA (140 µL, 0,806 mmol) và xyclohexancacbonyl clorua (87 µL, 0,646 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và sau đó được pha loãng bằng DCM (20 mL). Dung dịch được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn (290 mg)

LCMS (Phương pháp 5): Rt = 1,64 phút, m/z 576,3 $[M+H]^+$

Bước D



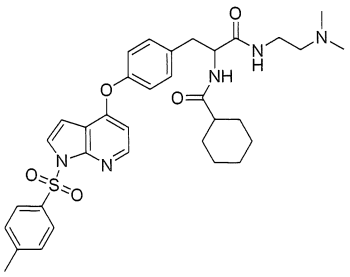
Axit 2-(xyclohexanecarboxamido)-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 181D)

Hợp chất trung gian 181C (290 mg, 0,504 mmol) được hòa tan trong metanol (5 mL) và dung dịch chứa lithi hydroxit hydrat (32 mg, 0,762 mmol)

trong nước (1 mL) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Metanol được làm bay hơi và dung dịch nước được điều chỉnh đến pH 5 bằng cách bổ sung 1N HCl. Sản phẩm được chiết trong DCM (10 mL) và dung dịch được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn (248 mg).

LCMS (Phương pháp 5): Rt = 1,56 phút, m/z 562,2 $[M+H]^+$

Bước E

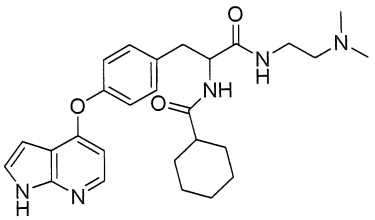


N-(1-((2-(Dimetylamino)etyl)amino)-1-oxo-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-2-yl)xyclohexancarboxamit (hợp chất trung gian 181E)

Hợp chất trung gian 181E được điều chế từ hợp chất trung gian 181D và *N,N*-dimetyletan-1,2-diamin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,19 phút, m/z 632,4 $[M+H]^+$

Bước F



N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((2-(dimetylamino)etyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 181)

Hợp chất trung gian 181E (153 mg, 0,267 mmol) được hòa tan trong

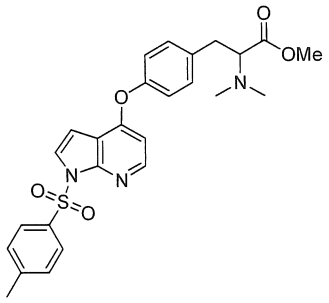
metanol (5 mL) và dung dịch chứa lithi hydroxit hydrat (22 mg, 0,533 mmol) trong nước (1,5 mL) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó THF (3 mL) được bổ sung. Tiếp tục khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC rửa giải bằng gradient 10-98% axetonitril trong nước (0,1% NH_4OH được bổ sung). Ví dụ 181 thu được ở dạng chất rắn màu trắng (30 mg).

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,49 phút, m/z 478,3 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,89 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=5,4, 5,4 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,34 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,01 (dd, J=4,7, 13,5 Hz, 1H), 2,75 (dd, J=10,1, 13,6 Hz, 1H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,14-2,13 (m, 6H), 1,70-1,54 (m, 4H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,29-1,11 (m, 6H).

Ví dụ 182

Bước A



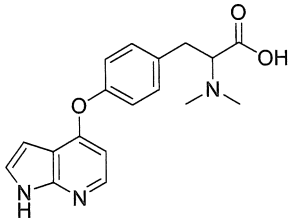
Metyl 2-(dimetylamino)-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 182A)

Hợp chất trung gian 181B (475 mg, 1,022 mmol) được hòa tan trong IMS (10 mL) và dung dịch được bổ sung vào bình thót cổ chứa 10% paladi trên cacbon (50 mg). Paraformaldehyt trong nước (37%, 0,61 mL, 8,18 mmol) được bổ sung và bình được hút chân không và nạp lại với hydro. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí quyển chứa hydro trong 18 giờ.

Hỗn hợp được lọc qua Celite® và dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (603 mg chất thô).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,13 phút, m/z 494,2 $[M+H]^+$

Bước B

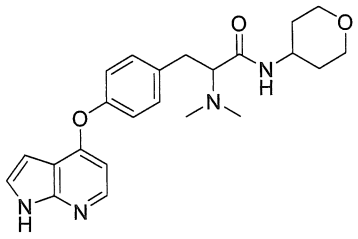


Axit 3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-(dimetylamino)-propanoic (hợp chất trung gian 182B)

Hợp chất trung gian 182A (504 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong metanol (10 mL) và dung dịch chứa lithi hydroxit hydrat (86 mg, 2,04 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 4 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi *trong chân không* và sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 0,59 phút, m/z 326,2 $[M+H]^+$

Bước C



3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-(dimetylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit (Ví dụ 182)

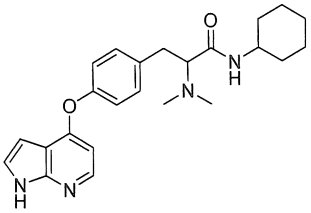
Ví dụ 182 được điều chế từ hợp chất trung gian 182B và tetrahydro-2H-pyran-4-amin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 1,95 phút, m/z 409,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,35 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,17 (d, J=3,4 Hz, 1H), 3,82-3,70 (m, 3H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,96 (dd, J=9,6, 13,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J=5,0, 13,1 Hz, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,50-1,18 (m, 3H).

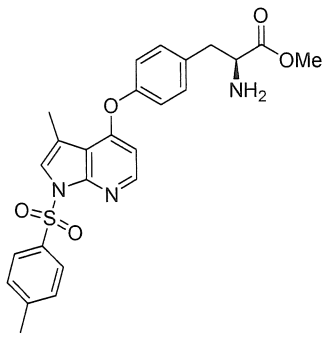
Ví dụ 183

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 182 bằng cách thay thế amin ở Bước C như được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	1H NMR	LC-MS
183	 3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexyl-2-(dimetylamino)propanamit	Xyclohexanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 8,04 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,34 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J=3,4 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,16 (dd, J=5,1, 9,6 Hz, 1H), 2,96 (dd, J=9,7, 13,0 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=5,0, 13,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,69-1,47 (m, 5H), 1,27-0,94 (m, 5H).	Rt = 2,48 phút, m/z 407,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 184

Bước A

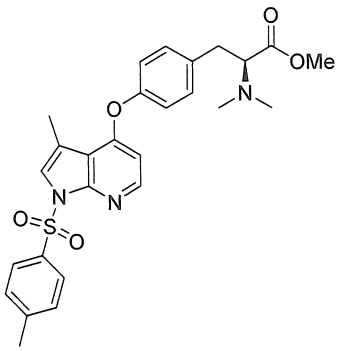


Metyl (S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 184A)

Hợp chất trung gian 184A được điều chế từ hợp chất trung gian 131E-c bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước G của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 8): Rt = 1,18 phút, m/z 480,2 $[M+H]^+$

Bước B

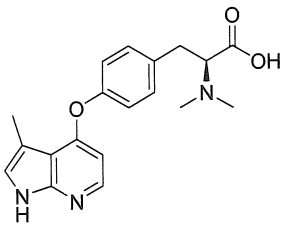


Metyl (S)-2-(dimetylamino)-3-(4-((3-metyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 184B)

Hợp chất trung gian 184B được điều chế từ hợp chất trung gian 184A bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho hợp chất trung gian 182A.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,17 phút, m/z 508,4 $[M+H]^+$

Bước C

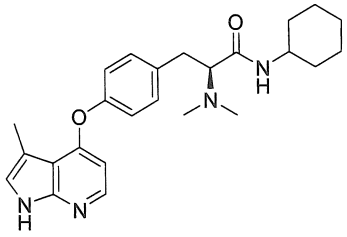


Axit (S)-2-(dimetylamino)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 184C)

Hợp chất trung gian 184C được điều chế từ hợp chất trung gian 184B bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho hợp chất trung gian 182B.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 0,71 phút, m/z 340,3 $[M+H]^+$

Bước D



(S)-N-xyclohexyl-2-(dimetylamino)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit (Ví dụ 184)

Hợp chất nêu trong ví dụ 184 được điều chế từ hợp chất trung gian 184C và xyclohexanamin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho phản ứng liên hợp amit ở bước F của Ví dụ 1.

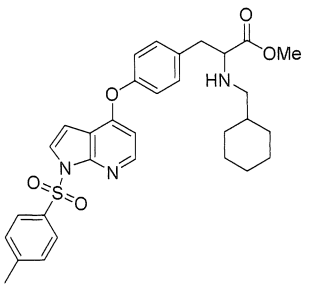
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,59 phút, m/z 421,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,35 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,54 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,19 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,94 (dd, J=9,6, 13,0 Hz, 1H), 2,76 (dd, J=5,1, 13,0 Hz, 1H), 2,31 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,71-1,46 (m, 5H), 1,29-0,93 (m, 5H).

(ee% = 75%)

Ví dụ 185

Bước A

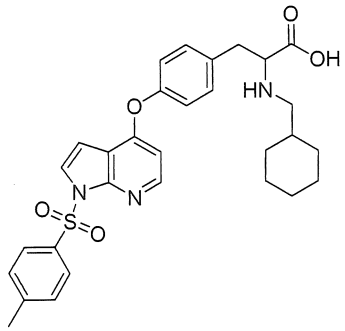


Metyl 2-((xyclohexylmetyl)amino)-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 185A)

Hợp chất trung gian 181B (250 mg, 0,538 mmol) và xyclohexancarbaldehyt (72 µL, 0,589 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và natri triaxetoxybohydrua (228 mg, 1,08 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5 mL) và nước muối (5 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (255 mg).

LCMS (Phương pháp 5): Rt = 1,26 phút, m/z 562,3 $[M+H]^+$

Bước B

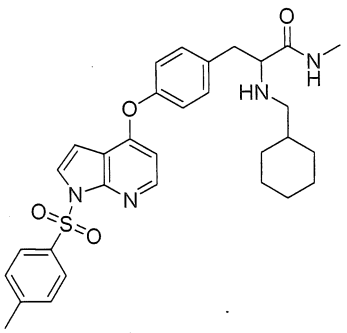


Axit 2-((xyclohexylmetyl)amino)-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 185B)

Hợp chất trung gian 185B được điều chế từ hợp chất trung gian 185A bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng ở Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 5): Rt = 1,31 phút, m/z 548,2 $[M+H]^+$

Bước C

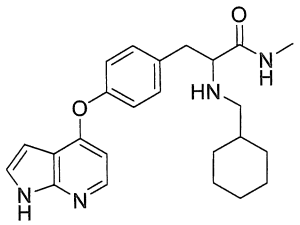


2-((xyclohexylmetyl)amino)-N-metyl-3-(4-((1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit (hợp chất trung gian 185C)

Hợp chất trung gian 185C được điều chế từ hợp chất trung gian 185B và metylamin (2M trong THF) bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,19 phút, m/z 561,3 $[M+H]^+$

Bước D



3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-((xyclohexylmetyl)-amino)-N-metylpropanamit (Ví dụ 185)

Hợp chất nêu ở ví dụ 185 được điều chế từ hợp chất trung gian 185C bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với Bước B của Ví dụ 182.

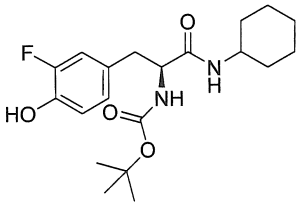
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,43 phút, m/z 407,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,32 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,37 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,14 (d, J=3,4 Hz, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,84

(dd, J=6,0, 13,4 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,9, 13,4 Hz, 1H), 2,57 (d, J=4,7 Hz, 3H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 6H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,19-1,05 (m, 3H), 0,84-0,73 (m, 2H).

Ví dụ 186

Bước A

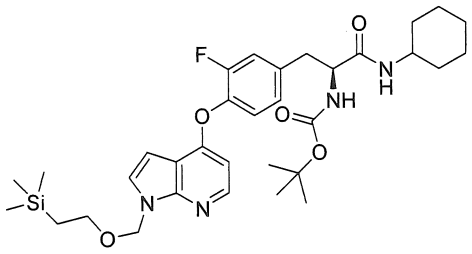


Tert-butyl (S)-(1-(xyclohexylamino)-3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 186A)

Hợp chất trung gian 186A được điều chế từ axit (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)propanoic và xyclohexanamin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình đối với Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,35 phút, m/z 403,3 $[M+Na]^+$

Bước B

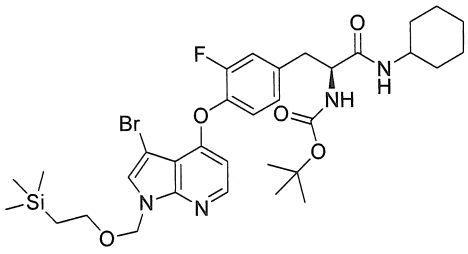


Tert-butyl (S)-(1-(xyclohexylamino)-3-(3-flo-4-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 186B)

Hợp chất trung gian 186B được điều chế từ hợp chất trung gian 186A và hợp chất trung gian 1C-c bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,84 phút, m/z 627,4 $[M+H]^+$

Bước C

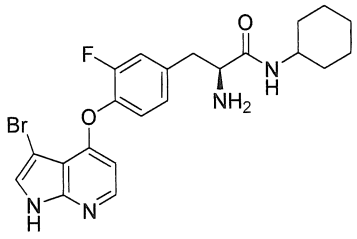


Tert-butyl (S)-(3-(4-((3-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-1-(xyclohexylamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 186C)

Hợp chất trung gian 186B (580 mg, 0,927 mmol) được hòa tan trong axetonitril (15 mL) và dung dịch được khuấy ở 0°C. NBS (173 mg, 0,972 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 0°C. TIếp tục khuấy ở ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó 1M natri thiosulfat (15 mL) được bổ sung. Sản phẩm được chiết trong etyl axetat (3 x 10 mL) và phần chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Phần còn lại được sắc ký trên cột 12 g Si rửa giải bằng 0-30% etyl axetat trong xyclohexan. Sản phẩm tinh khiết thu được ở dạng chất rắn màu kem (351 mg).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,91 phút, m/z 705,3/707,3 $[M+H]^+$

Bước D



(S)-2-amino-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-N-xyclohexylpropanamit (Ví dụ 186)

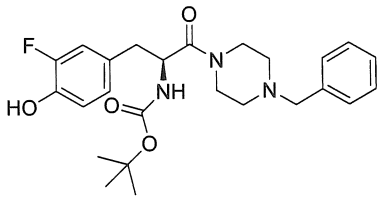
Hợp chất nêu ở ví dụ 186 được điều chế từ hợp chất trung gian 186C bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho Bước G của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 3,08 phút, m/z 475,1/477,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,16 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,62 – 7,60 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,27-6,24 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,88 (dd, J=5,8, 13,2 Hz, 1H), 2,71 (dd, J=7,4, 13,2 Hz, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,69-1,49 (m, 5H), 1,32-1,02 (m, 5H).

Ví dụ 187

Bước A

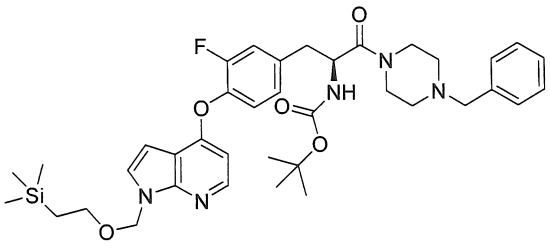


Tert-butyl (S)-(1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 187A)

Hợp chất trung gian 187A được điều chế từ N-Boc-3-flo-L-tyrosin và 1-benzylpiperazin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 0,94 phút, m/z 458,3 $[M+H]^+$

Bước B

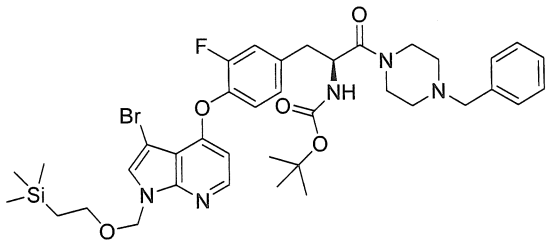


Tert-butyl (S)-(1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((1-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 187B)

Hợp chất trung gian 187B được điều chế từ hợp chất trung gian 187A và hợp chất trung gian 1C-c bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,42 phút, m/z 704,4 $[M+H]^+$

Bước C

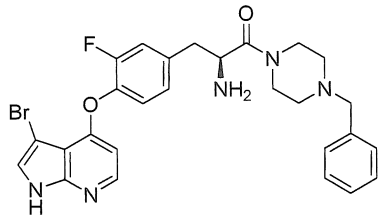


Tert-butyl (S)-(1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 187C)

Hợp chất trung gian 187C được điều chế từ hợp chất trung gian 187B bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho hợp chất trung gian 186C.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,49 phút, m/z 782,3/784,3 $[M+H]^+$

Bước D



(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)propan-1-on (Ví dụ 187)

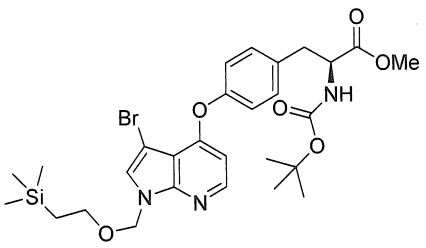
Ví dụ 187 được tổng hợp từ hợp chất trung gian 187C bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho Bước G của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,42 phút, m/z 552,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,17 (s, 1H), 8,09 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 6H), 7,12 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,27-6,25 (m, 1H), 3,94 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,55-3,38 (m, 5H), 2,80 (dd, J=6,4, 13,1 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,3, 13,3 Hz, 1H), 2,34-2,33 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,78-1,78 (m, 2H).

Ví dụ 188

Bước A

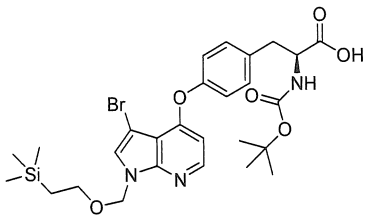


Metyl (S)-3-(4-((3-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)propanoat (hợp chất trung gian 188A)

Hợp chất trung gian 188A được điều chế từ hợp chất trung gian 1D-e bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình đối với hợp chất trung gian 186C.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,88 phút, m/z 620,2/622,2 $[M+H]^+$

Bước B

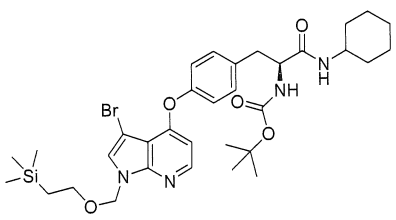


Axit (S)-3-(4-((3-Bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)propanoic (hợp chất trung gian 188B)

Hợp chất trung gian 188B được điều chế từ hợp chất trung gian 188A bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình ở Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,79 phút, m/z 606,2/608,2 $[M+H]^+$

Bước C

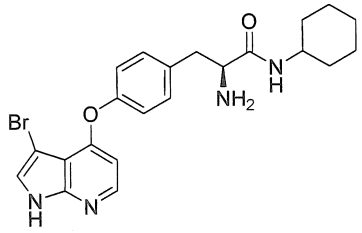


Tert-butyl (S)-(3-(4-((3-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(xyclohexylamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 188C)

Hợp chất trung gian 188C được điều chế từ hợp chất trung gian 188B và xyclohexanamin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,91 phút, m/z 687,3/689,3 $[M+H]^+$

Bước D



(S)-2-amino-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexylpropanamit (Ví dụ 188)

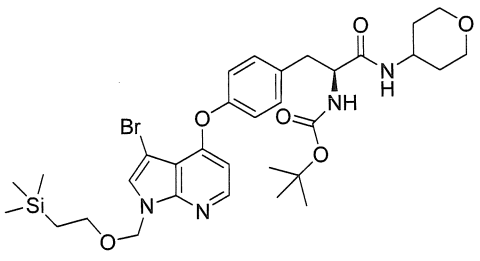
Ví dụ 188 được điều chế từ hợp chất trung gian 188C bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho Bước G của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 3,01 phút, m/z 457,1/459,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,29 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,87 (dd, J=5,8, 13,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,4, 13,3 Hz, 1H), 1,76-1,75 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 4H), 1,29-1,16 (m, 3H), 1,16-1,02 (m, 3H).

Ví dụ 189

Bước A

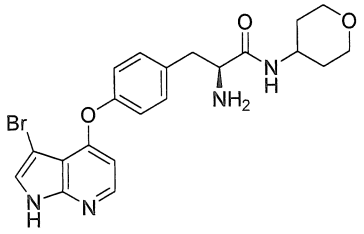


Tert-butyl (S)-(3-(4-((3-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxo-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 189A)

Hợp chất trung gian 189A được điều chế từ hợp chất trung gian 188B và tetrahydro-2H-pyran-4-amin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 8): Rt = 1,76 phút, m/z 689,3/691,3 $[M+H]^+$

Bước B



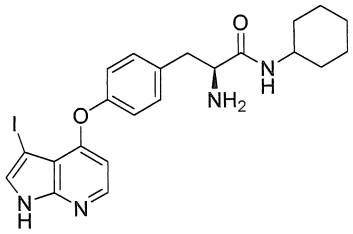
(S)-2-amino-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit (Ví dụ 189)

Ví dụ 189 được điều chế từ hợp chất trung gian 189A bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho bước loại bảo vệ G của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,49 phút, m/z 459,1/461,1

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,30 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,83-3,70 (m, 3H), 3,40-3,34 (m, 3H), 2,87 (dd, J=5,9, 13,2 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=7,4, 13,2 Hz, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 2H).

Ví dụ 190



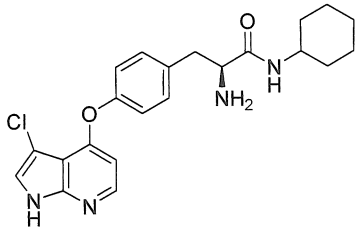
(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit (Ví dụ 190)

Hợp chất nêu ở ví dụ 190 được điều chế tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 186 bằng cách thay thế NBS ở Bước C bằng NIS.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 3,03 phút, m/z 505,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,29 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,87 (dd, J=5,8, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 1,72-1,52 (m, 6H), 1,30-1,02 (m, 6H).

Ví dụ 191



(S)-2-amino-3-(4-((3-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexylpropanamit (Ví dụ 191)

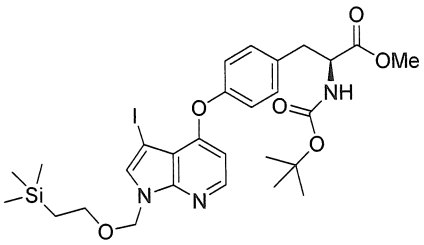
Hợp chất nêu ở ví dụ 191 được điều chế tương tự như hợp chất nêu ở ví dụ 186 bằng cách thay thế NBS ở Bước C bằng NCS.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,96 phút, m/z 413,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,03 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,29 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,87 (dd, J=5,8, 13,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=7,4, 13,3 Hz, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,29-1,05 (m, 6H).

Ví dụ 192

Bước A

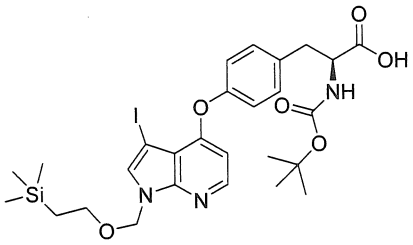


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 192A)

Hợp chất trung gian 192A được điều chế từ hợp chất trung gian 1D-e theo cách tương tự như hợp chất trung gian 186C bằng cách sử dụng NIS thay cho NBS.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,91 phút, m/z 668,0 $[M+H]^+$

Bước B

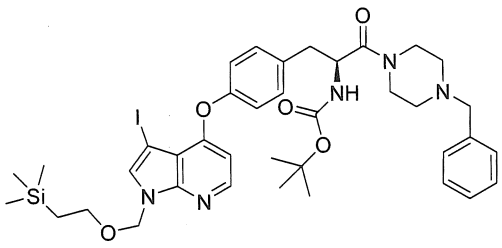


Axit (S)-2-((tert-Butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 192B)

Hợp chất trung gian 192B được điều chế từ hợp chất trung gian 192A theo cách tương tự như Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,83 phút, m/z 654,0 $[M+H]^+$

Bước C

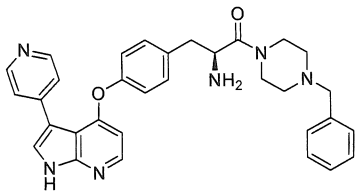


Tert-butyl (S)-(1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 192C)

Hợp chất trung gian 192C được điều chế từ hợp chất trung gian 192B và 1-benzylpiperazin bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện được sử dụng cho Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 2,64 phút, m/z 812,1 $[M+H]^+$

Bước D



(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on (Ví dụ 192)

Hợp chất trung gian 192C (200 mg, 0,247 mmol), axit pyridin-4-boronic (61 mg, 0,496 mmol), $PdCl_2(dppf)_2,CH_2Cl_2$ (10 mg, 0,012 mmol), và kali cacbonat (75 mg, 0,543 mmol) trong hỗn hợp gồm DME (3 mL) và nước (1 mL) được sục khí argon trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 18 giờ và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đưa lên cột 5 g SCX-2, cột này sau đó được dội bằng DCM và metanol. Sản phẩm được rửa giải bằng 2M amoniac trong metanol và Làm bay hơi, thu được phần còn lại, phần

này được xử lý trong DCM (5 mL). TFA (2 mL) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại bỏ các thành phần dễ bay hơi *trong chân không*, sản phẩm được tinh chế bằng HPLC rửa giải bằng gradient 10-98% axetonitril trong nước (0,1% NH_4OH được bổ sung). Thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (53 mg).

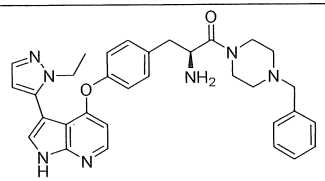
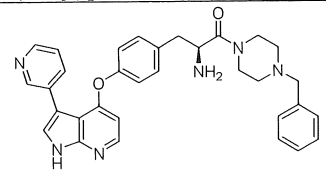
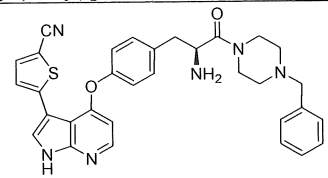
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 1,69 phút, m/z 533,1 $[M+H]^+$

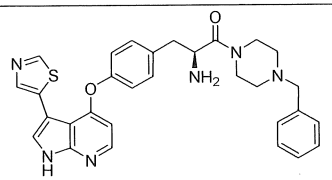
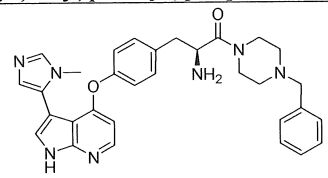
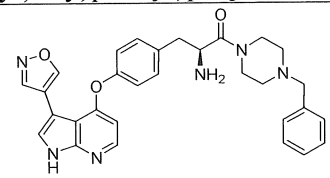
^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 2H), 8,11 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 6H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,34 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 5H), 2,77 (dd, J=6,7, 13,1 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,35-2,17 (m, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,71 (s, 1H).

(ee% không xác định)

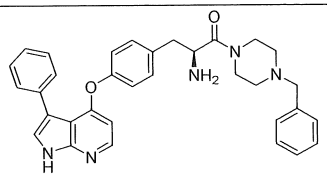
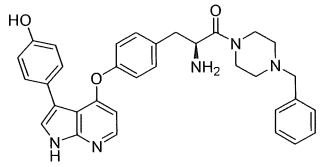
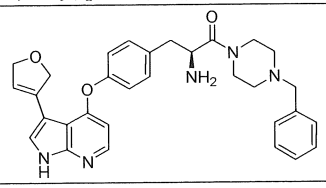
Ví dụ từ 193 đến 202

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 192, bằng cách thay thế axit boronic hoặc este boronat ở Bước D như được chỉ ra trong bảng dưới đây.

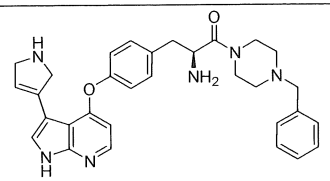
Ví dụ	Cấu trúc	Axit boronic	1H NMR	LC-MS
193	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1-etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,16 (s, 1H), 8,09 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 6H), 6,99 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,28-6,24 (m, 2H), 4,09 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,88 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,45-3,39 (m, 5H), 2,75 (dd, J=6,6, 13,1 Hz, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,25 (dd, J=7,2, 7,2 Hz, 3H).	Rt = 2,16 phút, m/z 550,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
194	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	3-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,17 (s, 1H), 8,88 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=1,6, 4,7 Hz, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 8H), 7,11 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,31 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,47-3,39 (m, 5H), 2,77 (dd, J=6,6, 13,1 Hz, 1H), 2,65 (dd, J=7,1, 13,1 Hz, 1H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,71 (s, 2H).	Rt = 1,86 phút, 533,1 m/z $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
195	 (ee% không xác định) (S)-5-(4-(4-(2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-	Axit (5-xyanothiophen-2-yl)boronic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,25 (d, J=7,1 Hz, 3H), 7,18 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,36 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,48-3,39 (m, 5H), 2,79 (dd, J=6,7, 13,1 Hz, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,53 (d, J=6,8 Hz, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,18-2,16 (m,	Rt = 2,53 phút, m/z 563,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

	oxopropyl)phenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)thiophen-2-cacbonitril		1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,74 (s, 2H).	
Ví dụ	Cấu trúc	Axit boronic	1H NMR	LC-MS
196	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(thiazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,22 (s, 1H), 8,88 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 6H), 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,33 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,48-3,38 (m, 7H), 2,78 (dd, J=6,7, 13,1 Hz, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,03 (dd, J=7,7, 7,7 Hz, 1H), 1,70-1,70 (m, 2H).	Rt = 2,12 phút, m/z 539,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
197	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,08 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 6H), 7,01 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,27 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 5H), 2,77 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 4H), 2,12-2,05 (m, 2H).	Rt = 1,59 phút, m/z 536,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
198	 (ee% không xác định)	4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,09-12,05 (m, 1H), 9,00 (d, J=16,1 Hz, 2H), 8,08 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 7H), 7,19 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,30 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,46-3,36 (m, 6H), 2,82-2,64 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,15 (dd, J=7,7, 7,7 Hz,	Rt = 2,14 phút, m/z 523,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

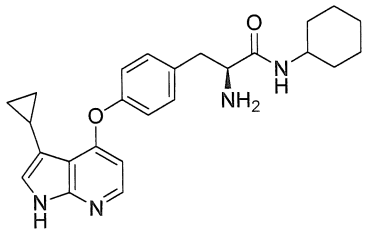
	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(isoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on		1H), 1,98 (dd, J=7,7, 7,7 Hz, 1H.	

Ví dụ	Cấu trúc	Axit boronic	1H NMR	LC-MS
199	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-one	Axit phenylboronic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,00 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 9H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,29 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,90 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,47-3,39 (m, 5H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,76 (dd, J=6,7, 13,1 Hz, 1H), 2,65 (dd, J=7,0, 13,1 Hz, 1H), 2,34-2,18 (m, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,71 (s, 2H).	Rt = 2,50 phút, m/z 532,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
200	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	Axit (4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)phenyl)boronic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,04 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,33-7,23 (m, 6H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,72-6,69 (m, 2H), 6,26 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,89 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,48-3,39 (m, 6H), 2,76 (dd, J=6,7, 13,1 Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,21 (d, J=5,5 Hz, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,68-1,68 (m, 2H).	Rt = 2,06 phút, m/z 548,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
201		2-(2,5-Dihydrofuran-3-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,97 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 7H), 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,42-6,39 (m, 1H), 6,30 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,90-4,85 (m, 2H), 4,66-	Rt = 2,12 phút, m/z 524,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

	(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on		4,61 (m, 2H), 3,92 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,46-3,36 (m, 6H), 2,82-2,64 (m, 2H), 2,34-2,30 (m, 2H), 2,16 (dd, J=7,7, 7,7 Hz, 1H), 1,97 (dd, J=7,9, 7,9 Hz, 1H), 1,72-1,72 (m, 2H).	

Ví dụ	Cấu trúc	Axit boronic	1H NMR	LC-MS
202	 (S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on	tert-Butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,92 (s, 1H), 8,04 (dd, J=4,6, 4,6 Hz, 1H), 7,55-7,37 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 7H), 7,12 (dd, J=7,6, 7,6 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,29 (d, J=121,7 Hz, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,47-3,37 (m, 8H), 2,81-2,64 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,02 (s, 1H).	Rt = 1,59 phút, m/z 523,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 203



(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-xyclopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit (Ví dụ 203)

Ví dụ 203 được điều chế từ hợp chất trung gian 188C và axit xyclopropylboronic bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như ở Bước D của Ví dụ 192,

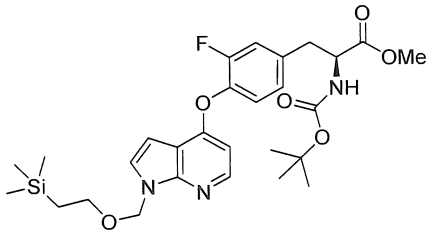
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,75 phút, m/z 419,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,85 (dd, J=5,9, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,5, 13,1 Hz, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 5H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,28-1,01 (m, 6H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,60-0,55 (m, 2H).

ee% = 82%

Ví dụ 204

Bước A



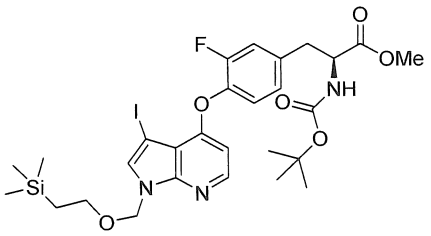
Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 204A)

Hợp chất trung gian 204A được điều chế từ hợp chất trung gian 1C-c và

hợp chất trung gian 1A-a bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp ở Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,99 phút, m/z 560,3 $[M+H]^+$

Bước B

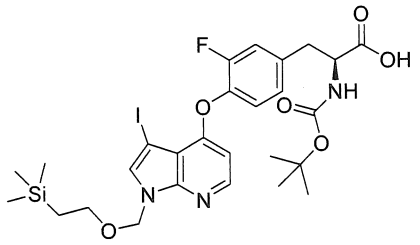


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-propanoat (hợp chất trung gian 204B)

Hợp chất trung gian 204B được điều chế từ hợp chất trung gian 204A bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với hợp chất trung gian 186C, thay thế NBS bằng NIS.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 2,09 phút, m/z 686,3 $[M+H]^+$

Bước C

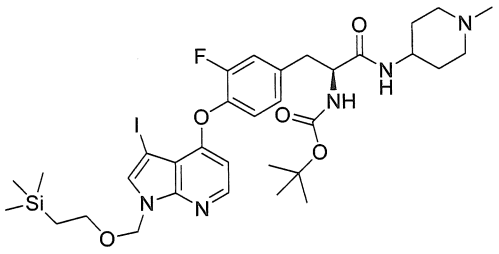


Axit (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 204C)

Hợp chất trung gian 204C được điều chế từ hợp chất trung gian 204B bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 9): Rt = 2,70 phút, m/z 672,1 $[M+H]^+$

Bước D

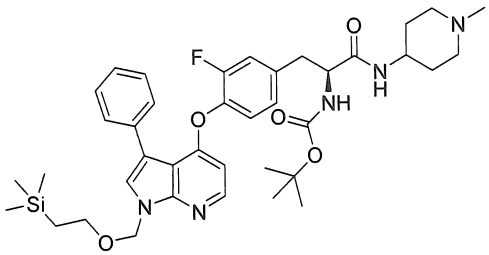


Tert-butyl (S)-(3-(3-flo-4-((3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 204D)

Hợp chất trung gian 204D được điều chế từ hợp chất trung gian 204C và 1-metylpiperidin-4-amin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng ở Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,51 phút, m/z 768,3 $[M+H]^+$

Bước E



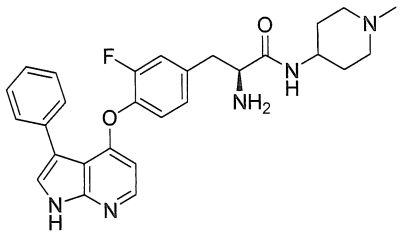
Tert-butyl (S)-(3-(3-flo-4-((3-phenyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 204E)

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 204D (500 mg, 0,651 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (266 mg, 1,30 mmol), $Pd_2Cl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (27 mg, 0,033 mmol), kali cacbonat (198 mg, 1,43 mmol), DME (4 mL) và nước (0,4 mL) được gia nhiệt ở 95°C trong 19 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được lọc qua Celite®. Dung dịch được pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), được rửa bằng nước (10 mL) và làm khô (Na_2SO_4). Làm bay hơi, thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sắc ký trên cột Si (24 g) rửa giải bằng

0-100% etyl axetat trong xyclohexan, sau đó bằng 0-10% metanol trong DCM. Thu được sản phẩm tinh khiết ở dạng bọt không màu (180 mg).

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,35 phút, m/z 718,5 $[M+H]^+$

Bước F



(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit (Ví dụ 204)

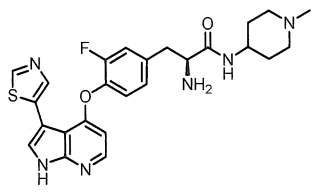
Ví dụ 204 được điều chế từ hợp chất trung gian 204E bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho Bước G của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,21 phút, m/z 488,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,36-7,18 (m, 5H), 7,07 (dd, J=1,3, 8,4 Hz, 1H), 6,24 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,37 (t, J=6,7 Hz, 1H), 2,85 (dd, J=6,1, 13,2 Hz, 1H), 2,73-2,54 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,42-1,24 (m, 2H).

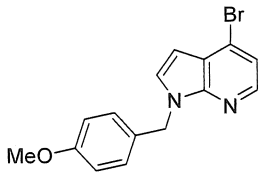
Ví dụ 205

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế từ hợp chất trung gian 204D và este boronat đã nêu bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng cho ví dụ 204, bằng cách thay thế este boronat được nêu ở Bước E.

Ví dụ	Cấu trúc	Axit boronic	1H NMR	LC-MS
205	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(thiazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit	5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,22 (s, 1H), 8,92 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,11 (dd, J=1,3, 8,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, J=0,8, 5,5 Hz, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 2,88 (dd, J=5,9, 13,2 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,6, 13,1 Hz, 1H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,43-1,23 (m, 2H).	Rt = 2,95 phút, m/z 495,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)

Ví dụ 206

Bước A



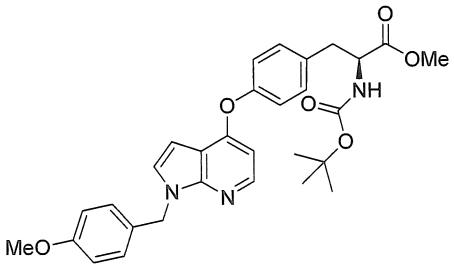
4-Bromo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (hợp chất trung gian 206A)

4-Bromo-7-azaindol (2,5 g, 12,69 mmol) được hòa tan trong DMF (20 mL) và dung dịch được làm lạnh trong chậu đá trong dòng khí nitơ. Natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 635 mg, 15,88 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, 4-metoxybenzyl bromua (2,81 g, 13,96 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau

thời gian này, hỗn hợp được dừng phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận nước (30 mL) và sản phẩm được chiết vào etyl axetat (3 x 20 mL). Phần chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được sắc ký trên cột 80 g Si, rửa giải bằng 0-30% etyl axetat trong xyclohexan. Sản phẩm tinh khiết thu được ở dạng chất rắn màu kem (3,62 g).

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,61 phút, m/z 316,9/318,9 $[M+H]^+$

Bước B

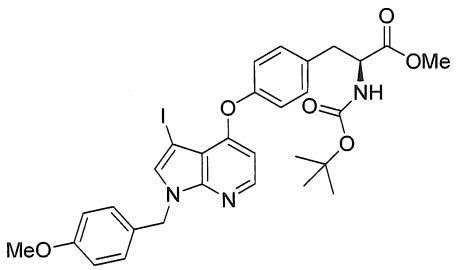


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 206B)

Hợp chất trung gian 206B được điều chế từ hợp chất trung gian 206A và 1B-c theo quy trình được sử dụng ở Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,65 phút, m/z 532,1 $[M+H]^+$

Bước C

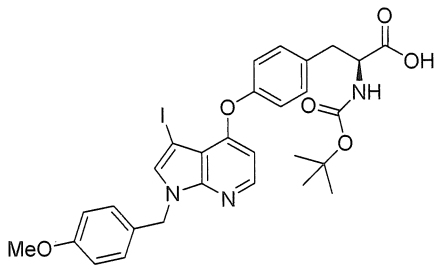


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((3-iodo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 206C)

Hợp chất trung gian 206C được điều chế từ hợp chất trung gian 206B và NIS bằng cách sử dụng quy trình tương tự như hợp chất trung gian 186C bằng cách thay NBS bằng NIS.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,75 phút, m/z 658,0 $[M+H]^+$

Bước D

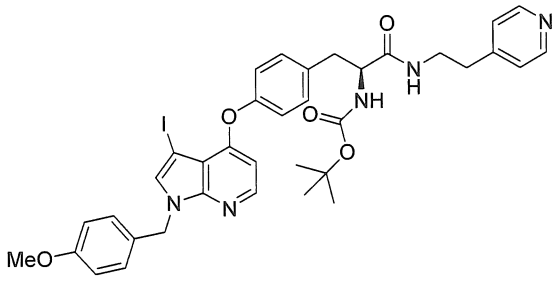


Axit (S)-2-((tert-Butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((3-iodo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 206D)

Hợp chất trung gian 206D được điều chế từ hợp chất trung gian 206C bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,68 phút, m/z 644,0 $[M+H]^+$

Bước E

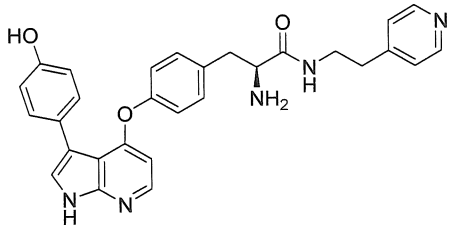


Tert-butyl (S)-(3-(4-((3-iodo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxo-1-((2-(pyridin-4-yl)etyl)amino)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 206E)

Hợp chất trung gian 206E được điều chế từ hợp chất trung gian 206D và 2-(pyridin-4-yl)etan-1-amin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,27 phút, m/z 748,0 $[M+H]^+$

Bước F



(S)-2-amino-3-(4-((3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit (Ví dụ 206)

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 206E (170 mg, 0,228 mmol), axit (4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)phenyl)boronic (115 mg, 0,456 mmol), $Pd_2Cl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (9 mg, mmol), kali cacbonat (69 mg, mmol), DME (3 mL) và nước (1 mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 19 giờ. Làm bay hơi, thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sắc ký trên cột Si (24 g) rửa giải bằng 0-10% metanol trong DCM. Sản phẩm được hòa tan trong TFA (2 mL) và được khuấy ở 90°C trong 18 giờ. Axit triflometansulfonic (34 mg, 0,288 mmol) được bổ sung và tiếp tục gia nhiệt ở 65°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được đổ vào cột SCX-2 (5 g). Sau khi dội bằng DCM và metanol, sản phẩm được rửa giải bằng 2M metanol amoniac. Làm bay hơi, thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC, rửa giải bằng gradient gồm 10-98% axetonitril trong nước (0,1% NH_4OH được bổ sung) để thu được chất rắn màu trắng (7 mg).

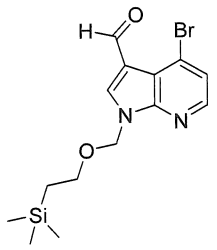
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 1,74 phút, m/z 494,1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,46-8,43 (m, 2H), 8,02 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=5,8, 5,8 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 4H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,71-6,68 (m, 2H), 6,25 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,39-3,27 (m, 3H), 2,88 (dd, J=5,1, 13,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,1, 7,1 Hz, 2H), 2,60 (q, J=7,4 Hz, 1H), 1,69 (s, 2H).

ee% (không xác định)

Ví dụ 207

Bước A

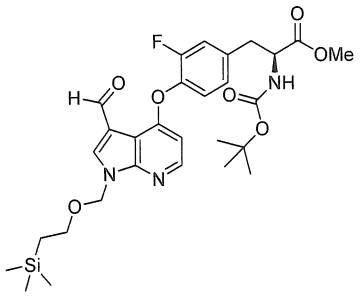


4-Bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbaldehyt (hợp chất trung gian 207A)

Hợp chất trung gian 207A được điều chế từ 3-formyl-4-bromo-7-azaindol bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 1C-a.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,91 phút, m/z 355,1/357,1 $[M+H]^+$

Bước B

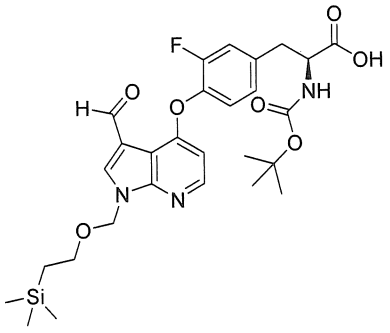


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-formyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 207B)

Hợp chất trung gian 207B được điều chế từ hợp chất trung gian 207A và hợp chất trung gian 1B-a theo quy trình trong Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,76 phút, m/z 588,4 $[M+H]^+$

Bước C

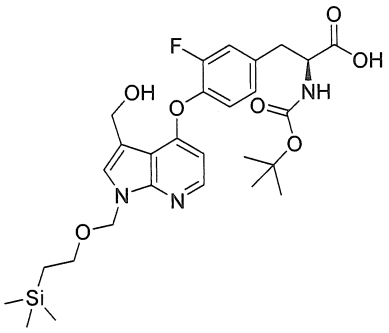


Axit (S)-2-((tert-Butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-formyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 207C)

Hợp chất trung gian 207C được điều chế từ hợp chất trung gian 207B bằng cách sử dụng quy trình tương tự như ở Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,69 phút, m/z 574,3 $[M+H]^+$

Bước D

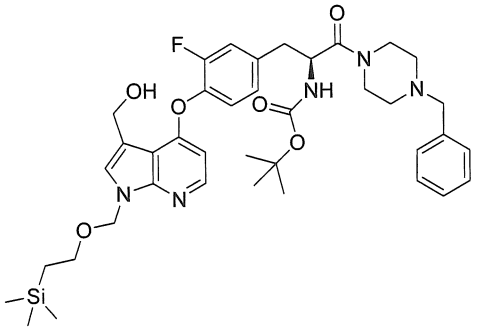


Axit (S)-2-((tert-Butoxycacbonyl)amino)-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 207D)

Hợp chất trung gian 207C (386 mg, 0,674 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm DCM (10 mL) và metanol (1 mL) và natri bohydrua (26 mg, 0,684 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Một phần natri bohydrua nữa (52 mg, 1,37 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 2 h. hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (10 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu kem (346 mg).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,59 phút, m/z 576,3 $[M+H]^+$

Bước E

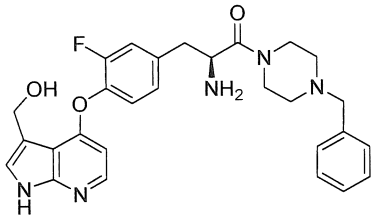


Tert-butyl (S)-(1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 207E)

Hợp chất trung gian 207E được điều chế từ hợp chất trung gian 207D và 1-benzylpiperazin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,30 phút, m/z 734,5 $[M+H]^+$

Bước F



(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on (Ví dụ 207)

Ví dụ 207 được điều chế từ hợp chất trung gian 207E bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với Bước G của Ví dụ 1.

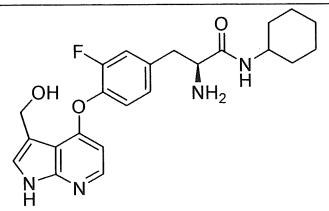
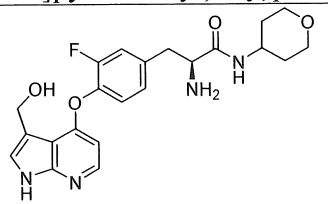
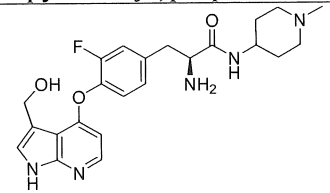
LCMS (Phương pháp 2): Rt = 3,23 phút, m/z 504,4 $[M+H]^+$

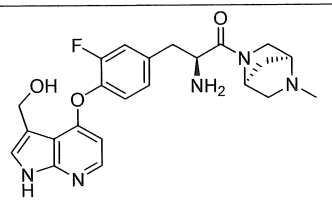
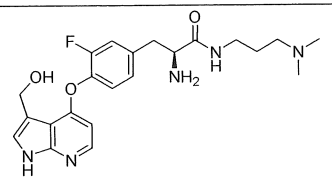
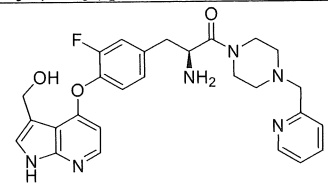
^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 9H), 7,11 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,79-4,76 (m, 3H), 3,94 (t, J=6,8 Hz, 1H), 3,46-3,42 (m, 5H), 2,80 (dd, J=6,3, 13,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,4, 13,1 Hz, 1H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,25-2,14 (m, 1H),

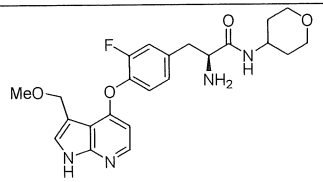
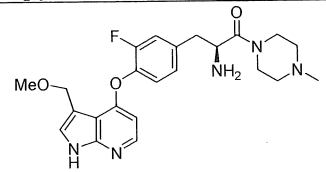
2,11-2,01 (m, 1H), 1,72-1,71 (m, 2H).

Ví dụ từ 208 đến 215

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự ví dụ 207 bằng cách thay thế 1-benzylpiperazin ở Bước E bằng amin được chỉ ra dưới đây.

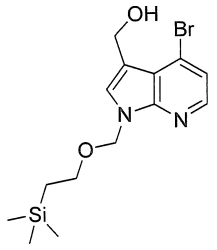
Ví dụ	Cấu trúc	Amin	1H NMR	LC-MS
208	 (S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	Xyclohexanamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,17 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,78-4,73 (m, 3H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,87 (dd, J=5,9, 13,2 Hz, 1H), 2,71 (dd, J=7,3, 13,3 Hz, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,70-1,61 (m, 4H), 1,53 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,31-1,06 (m, 5H).	Rt = 3,11 phút, m/z 427,4 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)
209	 (ee% không xác định) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit	Tetrahydro-2H-pyran-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,09 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,17 (dd, J=0,9, 5,4 Hz, 1H), 4,78-4,73 (m, 3H), 3,83-3,71 (m, 3H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,88 (dd, J=5,9, 13,2 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,44-1,22 (m, 2H).	Rt = 1,74 phút, m/z 429,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
210	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-	1-metylpiperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,56 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,09 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,18 (dd, J=0,8, 5,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 3H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,90 (dd, J=6,1, 13,3 Hz, 1H), 2,79-2,60 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,46-1,23 (m, 2H).	Rt = 2,44 phút, m/z 442,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)

	yl)propanamit			
Ví dụ	Cấu trúc	Amin	1H NMR	LC-MS
211	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)propan-1-one	(1S,4S)-2-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,58-11,53 (m, 1H), 8,01 (dd, J=3,1, 5,4 Hz, 1H), 7,37-7,22 (m, 3H), 7,13 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,25-6,14 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 3H), 4,50-4,22 (m, 1H), 3,78-3,50 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 3H), 2,27 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,72 (dd, J=8,9, 8,9 Hz, 1H), 1,50-1,28 (m, 1H).	Rt = 2,29 phút, m/z 440,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)
212	 (S)-2-amino-N-(3-(dimetylamino)propyl)-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit	N,N-Dimetylpropan-1,3-diamin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=5,7, 5,7 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,10 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,18-6,16 (m, 1H), 4,75 (s, 3H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,92 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,51-1,42 (m, 2H).	Rt = 2,42 phút, m/z 430,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 2)
213	 (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-	1-(Pyridin-2-ylmetyl)piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,56-11,56 (m, 1H), 8,49 (dd, J=0,9, 4,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 4H), 7,11 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,19-6,17 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 3H), 3,94 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,54-3,37 (m,	Rt = 1,57 phút, m/z 505,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

	4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on		4H), 2,80 (dd, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 2H).	
Ví dụ	Cấu trúc	Amin	1H NMR	LC-MS
214	 Được phân lập từ quy trình điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 211 (ee% không xác định) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(metoxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit	Tetrahydro-2H-pyran-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,09 (dd, J=1,2, 8,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,82-3,70 (m, 4H), 3,45 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,38-3,28 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,90 (dd, J=6,1, 13,3 Hz, 1H), 2,76 (dd, J=7,4, 13,3 Hz, 1H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,44-1,23 (m, 2H).	Rt = 2,07 phút, m/z 443,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
215	 Sản phẩm phân lập được khi tổng hợp dẫn xuất hydroxyalkyl trên R_1 (ee% không xác định) (S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(metoxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1-metyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 11,70 (s, 1H), 8,03 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (dd, J=2,1, 12,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=1,4, 8,3 Hz, 1H), 6,23-6,21 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,95 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,80 (dd, J=6,6, 13,2 Hz, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,28 (dd, J=3,5, 10,4 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,74 (s, 2H).	Rt = 1,56 phút, m/z 442,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 213 (phương pháp khác)

Bước A

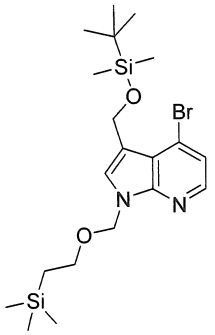


(4-Bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanol (hợp chất trung gian 213A)

Hợp chất trung gian 213A được điều chế từ hợp chất trung gian 207A bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 207D.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,58 phút, m/z 357,1/359,1 $[M+H]^+$

Bước B



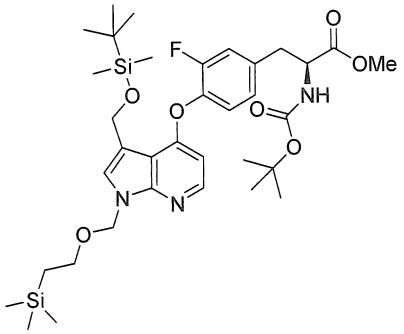
4-Bromo-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (hợp chất trung gian 213B)

Hợp chất trung gian 213A (204 mg, 0,57 mmol) trong DCM (6,5 mL) được xử lý bằng imidazol (78 mg, 1,14 mmol). Tert-butyldimetylsilyl clorua (102 mg, 0,68 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và lớp DCM được tách riêng. Lớp nước được chiết tiếp bằng DCM (10 mL) và phần chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Phần còn lại được sắc ký trên cột 25 g Si, rửa giải bằng 0-30% etyl axetat trong xyclohexan

để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu (240 mg).

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 2,19 phút, m/z 471,2/473,2 $[M+H]^+$

Bước C

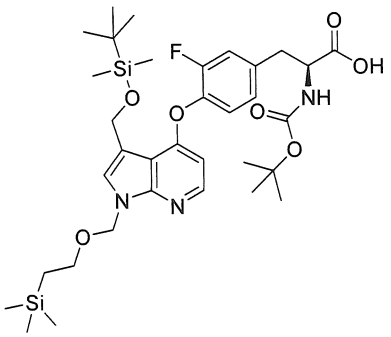


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((3-(((tert-butyldimetylsilyl)-oxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)propanoat (hợp chất trung gian 213C)

Hợp chất trung gian 213C được điều chế từ hợp chất trung gian 213B và hợp chất trung gian 1B-a theo quy trình trong Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 4,55 phút, m/z 704,5 $[M+H]^+$

Bước D

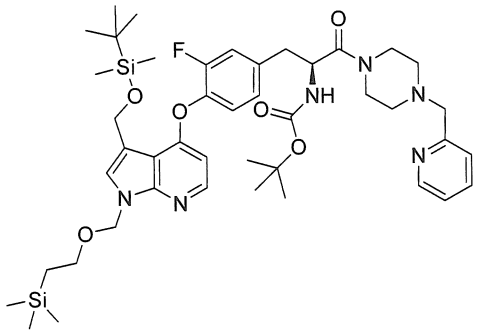


Axit (S)-2-((tert-Butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((3-(((tert-butyldimetylsilyl)-oxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)propanoic (hợp chất trung gian 213D)

Hợp chất trung gian 213D được điều chế từ hợp chất trung gian 213C bằng cách sử dụng quy trình ở Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 4,39 phút, m/z 690 $[M+H]^+$

Bước E

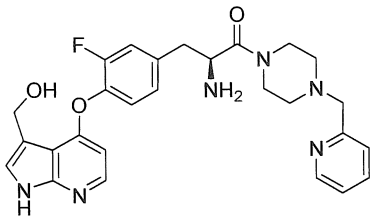


Tert-butyl (S)-(3-(4-((3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-1-oxo-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 213E)

Hợp chất trung gian 213E được điều chế từ hợp chất trung gian 213D và 1-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 3,33 phút, m/z 849,5 $[M+H]^+$

Bước F



(S)-2-Amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on (Ví dụ 213)

Ví dụ 213 được điều chế từ hợp chất trung gian 213E bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với Bước G của Ví dụ 1.

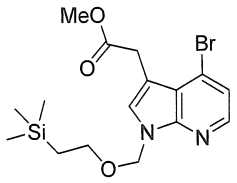
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 1,57 phút, m/z 505,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11,56-11,56 (m, 1H), 8,49 (dd, J=0,9, 4,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 4H), 7,11 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,19-6,17 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 3H), 3,94 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,54-3,37 (m, 4H), 2,80 (dd,

J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 2H).

Ví dụ 216

Bước A

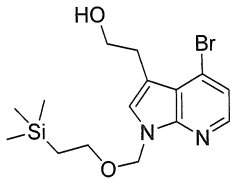


Metyl 2-(4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)axetat (hợp chất trung gian 216A)

Hợp chất trung gian 216A được điều chế từ metyl 2-(4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)axetat bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho hợp chất trung gian 1C-a.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,70 phút, m/z 399,1/401,1 $[M+H]^+$

Bước B

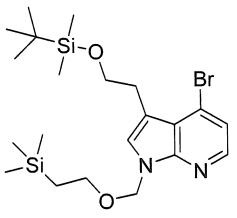


2-(4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etan-1-ol (hợp chất trung gian 216B)

Hợp chất trung gian 216B được điều chế từ hợp chất trung gian 216A bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 207D.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,64 phút, m/z 371,0/373,0 $[M+H]^+$

Bước C

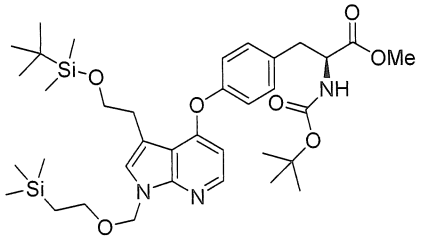


4-Bromo-3-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (hợp chất trung gian 216C)

Hợp chất trung gian 216C được điều chế từ hợp chất trung gian 216B bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 213B.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 2,27 phút, m/z 485,0/487,0 $[M+H]^+$

Bước D

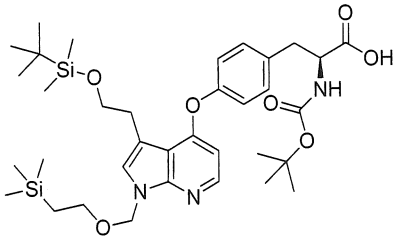


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((3-(2-((tert-butyldimetyl-silyl)oxy)etyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 216D)

Hợp chất trung gian 216D được điều chế từ hợp chất trung gian 216C và hợp chất trung gian 1B-c bằng cách sử dụng quy trình tương tự như ở Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 2,11 phút, m/z 700,5 $[M+H]^+$

Bước E



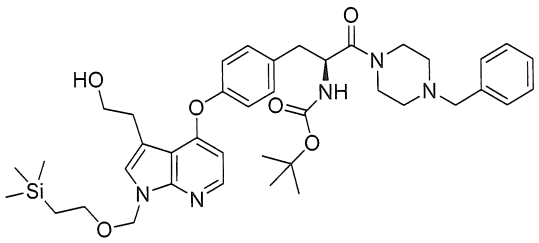
Axit (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((3-(2-((tert-butyldimetylsilyl)-oxy)etyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoic (hợp chất trung gian 216E)

Hợp chất trung gian 216E được điều chế từ hợp chất trung gian 216D

bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng trong Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 2,08 phút, m/z 686,5 $[M+H]^+$

Bước F

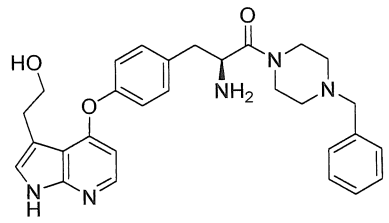


Tert-butyl (S)-(1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2-hydroxyetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 216F)

Hợp chất trung gian 216F được điều chế từ hợp chất trung gian 216E và 1-benzylpiperazin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp ở Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 2,29 phút, m/z 730,7 $[M+H]^+$

Bước G



(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on (Ví dụ 216)

Ví dụ 216 được tổng hợp từ hợp chất trung gian 216F như được mô tả ở Bước G của Ví dụ 1.

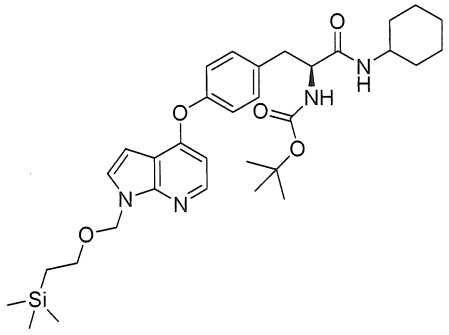
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 1,71 phút, m/z 500,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,42 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 7H), 7,16 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,21 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,53 (dd, J=5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,71-3,63

(m, 2H), 3,45-3,42 (m, 6H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,78 (dd, J=6,8, 13,1 Hz, 1H), 2,66 (dd, J=6,6, 12,7 Hz, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,77 (s, 2H).

Ví dụ 217

Bước A

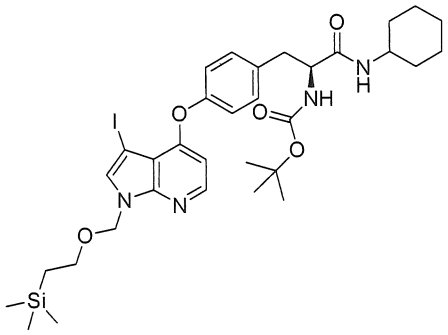


Tert-butyl (S)-(1-(xyclohexylamino)-1-oxo-3-(4-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 217A)

Hợp chất trung gian 217A được điều chế từ hợp chất trung gian 1E-e và xyclohexanamin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như ở Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 5): Rt = 1,91 phút, m/z 609,4 $[M+H]^+$

Bước B



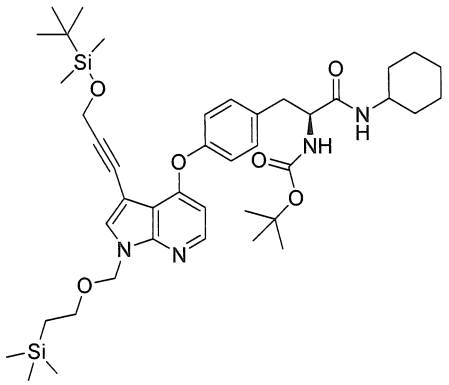
Tert-butyl (S)-(1-(xyclohexylamino)-3-(4-((3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 217B)

Hợp chất trung gian 217B được điều chế từ hợp chất trung gian 217A

bằng cách sử dụng quy trình tương tự như đối với hợp chất trung gian 186C bằng cách thay thế NBS bằng NIS.

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 2,27 phút, m/z 735,4 $[M+H]^+$

Bước C

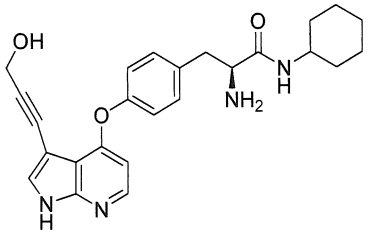


Tert-butyl (S)-(3-(4-((3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(xyclohexylamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 217C)

Hợp chất trung gian 217B (390 mg, 0,531 mmol), tert-butyldimetyl(prop-2-yn-1-yloxy)silan (181 mg, 1,06 mmol), $PdCl_2(dppf)_2$, CH_2Cl_2 (22 mg, 0,027 mmol), đồng (I) iođua (10 mg, 0,053 mmol) và trimetylamin (739 mL, 5,32 mmol) trong THF (10 mL) được đậy nắp trong ống phản ứng và bình được thổi khí argon trong 5 phút. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C qua đêm và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô đặc *trong chân không* và được sắc ký trên cột 24g Si rửa giải bằng 0-30% etyl axetat trong xyclohexan. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu kem (410 mg)

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 2,18 phút, m/z 777,6 $[M+H]^+$

Bước D



(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1H-

pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit (Ví dụ 217)

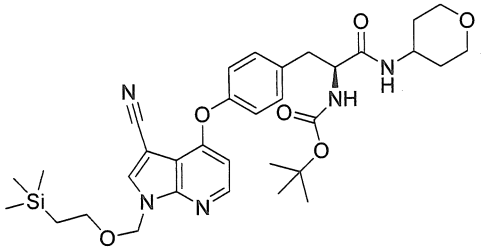
Ví dụ 217 được điều chế từ hợp chất trung gian 217C bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với Bước G của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 2): Rt = 3,25 phút, m/z 433,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ d 12,09 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,07 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,32 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,36 (dd, J=5,8, 7,4 Hz, 1H), 2,87 (dd, J=5,7, 13,3 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,8, 13,2 Hz, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,72 - 1,48 (m, 4H), 1,29 - 1,05 (m, 6H).

Ví dụ 218

Bước A

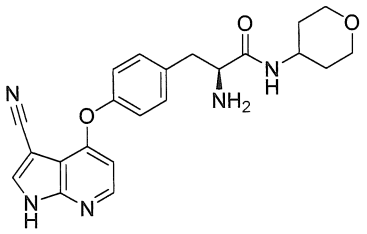


Tert-butyl (S)-(3-(4-((3-xyano-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxo-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 218A)

Hợp chất trung gian 189A (122 mg, 0,177 mmol), kẽm xyanua (13 mg, 0,111 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,009 mmol), 1,1'-feroxendiylbis(diphenylphosphin) (12 mg, 0,022 mmol), và nước (5 giọt) trong DMF (3 mL) được gia nhiệt ở 125°C qua đêm. hỗn hợp được để nguội và sau đó làm phân bố giữa etyl axetat (10 mL) và nước muối (8 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. sản phẩm thô (160 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS (Phương pháp 8): Rt = 1,65 phút, m/z 636,4 $[M+H]^+$

Bước B



(S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit (Ví dụ 218)

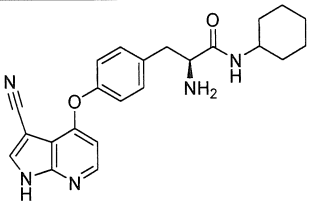
Ví dụ 218 được điều chế từ hợp chất trung gian 218A bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình đối với Bước G của Ví dụ 1.

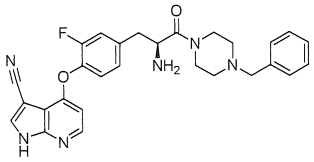
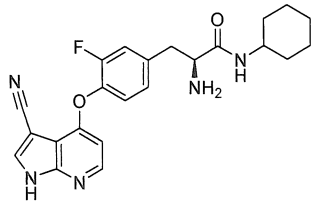
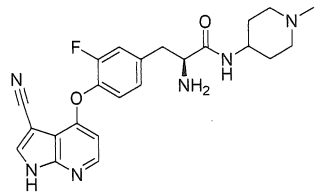
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,26 phút, m/z 406,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 8,38 (s, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,40 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,83-3,71 (m, 3H), 3,41-3,36 (m, 3H), 2,89 (dd, J=5,8, 13,2 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,6, 13,2 Hz, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,43-1,27 (m, 2H).

Ví dụ từ 219 đến 222

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế trong quy trình tổng hợp hau bước theo cách tương tự như Ví dụ 218 từ các nguyên liệu ban đầu đã được chỉ ra.

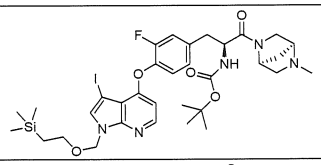
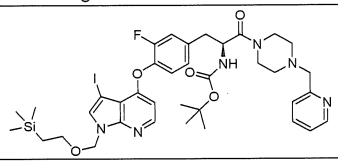
Ví dụ	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu	1H NMR	LC-MS
219	 (ee% = 87%) (S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexylpropanamit	hợp chất trung gian 217B	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,39 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,89 (dd, J=5,7, 13,2 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=7,6, 13,3 Hz, 1H), 1,70-1,57 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,30-1,16 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 3H).	Rt = 2,79 phút, m/z 404,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

220	 (ee% không xác định) (S)-4-(4-(2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-2-flophenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril	Hợp chất trung gian 187C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,16 (dd, J=1,2, 8,3 Hz, 1H), 6,39 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,95 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,54-3,39 (m, 8H), 2,82 (dd, J=6,1, 13,2 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H).	Rt = 2,15 phút, m/z 499,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
221	 (S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-N-xyclohexylpropanamit	Hợp chất trung gian 186C	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=1,9, 11,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=1,2, 8,3 Hz, 1H), 6,39 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,90 (dd, J=5,8, 13,2 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=7,5, 13,2 Hz, 1H), 1,70-1,49 (m, 6H), 1,30-1,07 (m, 6H).	Rt = 2,79 phút, m/z 422,2 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
222	 (S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit	Hợp chất trung gian 204D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 8,18 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,13 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 1H), 6,38 (dd, J=0,8, 5,5 Hz, 1H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,39 (dd, J=6,0, 7,4 Hz, 2H), 2,89 (dd, J=5,8, 13,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=7,6, 13,3 Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,43-1,23 (m, 2H).	Rt = 1,74 phút, m/z 437,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Các ví dụ từ 223 đến 224

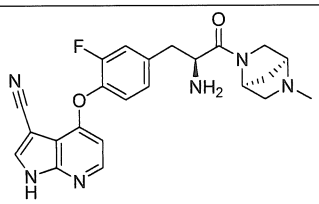
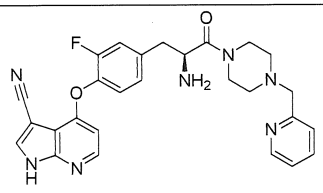
Điều chế các hợp chất trung gian từ 223A đến 224B

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế từ hợp chất trung gian 204C và amin được chỉ ra theo cách tương tự như đã nêu đối với Bước F của Ví dụ 1.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Amin	LC-MS
223A		(1S,4S)-2-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]-heptan	Rt = 2,83 phút, m/z 766,1 $[M+H]^+$ (Phương pháp 9)
224A		1-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin	Rt = 3,19 phút, m/z 831,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 9)

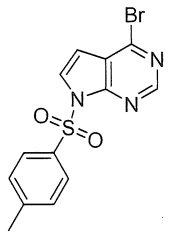
Điều chế các hợp chất nêu trong Ví dụ

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế trong quy trình tổng hợp hai bước theo cách tương tự như Ví dụ 218 từ các nguyên liệu ban đầu đã được chỉ ra.

Ví dụ	Cấu trúc	Amin	1H NMR	LC-MS
223	 4-(4-((S)-2-amino-3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-oxopropyl)-2-flophenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril	Hợp chất trung gian 223A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,47-6,34 (2xm, 1H), 4,51-31 (2xs, 1H), 3,70-3,55 (2xt, J=7,2 Hz, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 4H), 3,14 – 3,00 (2xd, J=10,1 Hz, 1H), 2,84-2,65 (m, 3H), 2,28-2,26 (2xs, 3H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,57-1,25 (m, 1H).	Rt = 1,73 phút, m/z 435,0 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)
224	 (S)-4-(4-(2-amino-3-oxo-3-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propyl)-2-flophenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril	Hợp chất trung gian 224A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,50-8,48 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,16 (dd, J=1,1, 8,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,56-3,40 (m, 5H), 2,84 (dd, J=6,0, 13,2 Hz, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,47-2,21 (m, 5H).	Rt = 1,96 phút, m/z 500,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 225

Bước A

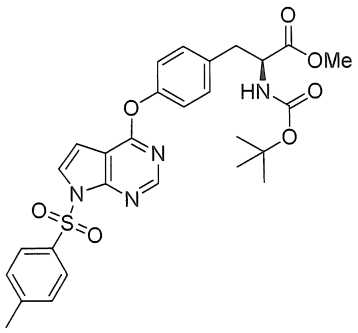


4-Bromo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất trung gian 225A)

Hợp chất trung gian 225A được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 131A-a từ 4-bromo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.

LCMS (Phương pháp 7): Rt = 3,82 phút, m/z 351,9/353,9 $[M+H]^+$

Bước B

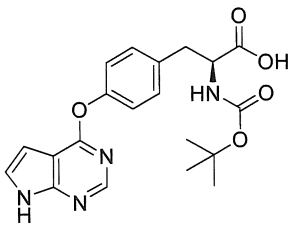


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(4-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propanoat (hợp chất trung gian 225B)

Hợp chất trung gian 225B được điều chế từ hợp chất trung gian 225A và 1B-c bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng ở Bước D của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 5): Rt = 1,73 phút, m/z 567,3 $[M+H]^+$

Bước C



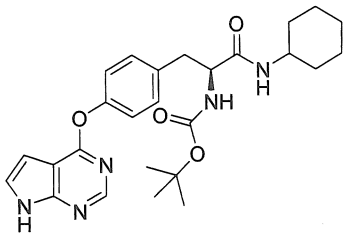
Axit (S)-2-tert-butoxycacbonylamino-3-{4-[7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-

pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yloxy]phenyl}propionic (hợp chất trung gian 225C)

Hợp chất trung gian 225B (406 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong metanol và dung dịch lithi hydroxit 2M được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Metanol được làm bay hơi *trong chân không* và dung dịch nước thu được được axit hóa đến độ pH 5 bằng cách bổ sung 1N HCl. Sản phẩm được chiết trong DCM (3 x 8 mL) và phần chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu kem (299 mg).

LCMS (Phương pháp 5): Rt = 1,29 phút, m/z 399,2 $[M+H]^+$

Bước D

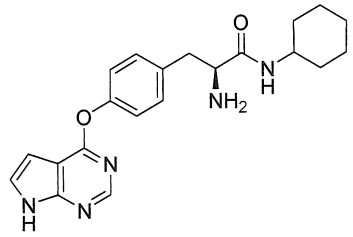


Tert-butyl (S)-(3-(4-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(xyclohexylamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 225D)

Hợp chất trung gian 225D được điều chế từ hợp chất trung gian 225C và xyclohexanamin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,43 phút, m/z 480,4 $[M+H]^+$

Bước E



(S)-3-(4-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit (Ví dụ 225)

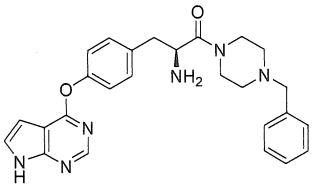
Ví dụ 225 được điều chế từ hợp chất trung gian 225D bằng cách sử dụng quy trình tương tự như Bước G của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,82 phút, m/z 380,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,19 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,41 (d, J=3,5 Hz, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,90 (dd, J=5,5, 13,3 Hz, 1H), 2,66 (dd, J=7,8, 13,3 Hz, 1H), 1,72-1,62 (m, 5H), 1,54 (dd, J=3,6, 8,9 Hz, 1H), 1,29-1,05 (m, 6H).

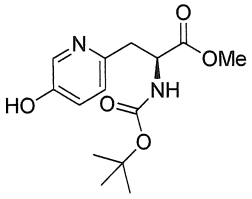
Ví dụ 226

Các ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 225, bằng cách thay thế amin ở Bước D bằng amin được chỉ ra trong bảng sau.

Ví dụ	Cấu trúc	Amin	1H NMR	LC-MS
226	 (S)-3-(4-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1-Benzyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,20 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,45 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,35-7,21 (m, 7H), 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,44 (d, J=3,5 Hz, 1H), 3,92 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 6H), 2,79 (dd, J=6,7, 13,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=7,2, 13,2 Hz, 1H), 2,32-2,24 (m, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,77-1,77 (m, 2H).	Rt = 2,08 phút, m/z 457,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 227

Bước A

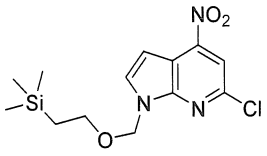


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(5-hydroxypyridin-2-yl)propanoat (hợp chất trung gian 227A)

Hợp chất trung gian 227A được điều chế từ metyl (S)-2-amino-3-(5-hydroxypyridin-2-yl)propanoat hydroclorua bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp ở Bước B của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 0,86 phút, m/z 297,1 $[M+H]^+$

Bước B



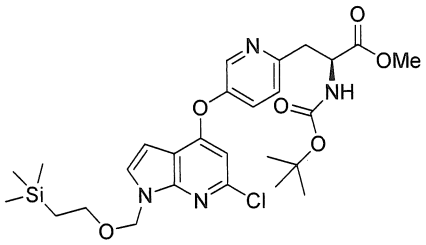
6-clo-4-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (hợp chất trung gian 227B)

Hợp chất trung gian 227B được điều chế từ 6-clo-4-nitro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp ở Bước C của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 4,71 phút

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước C



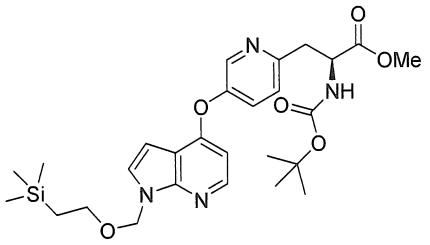
Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(5-((6-clo-1-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)propanoat (hợp chất trung gian 227C)

Hợp chất trung gian 227B (302 mg, 0,924 mmol), hợp chất trung gian 227A (273 mg, 0,922 mmol) và kali cacbonat (382 mg, 2,77 mmol) được gia nhiệt ở 120°C trong DMSO (5 mL) trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và sau đó đổ vào nước (15 mL). Sản phẩm được chiết vào etyl axetat (3

x 10 mL) và phần chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Thu được sản phẩm tinh khiết bằng cách sắc ký trên cột Si (24 g) rửa giải bằng 0-40% etyl axetat trong xyclohexan. Sản phẩm là chất rắn màu kem (320 mg).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,85 phút, m/z 577,3 $[M+H]^+$

Bước D

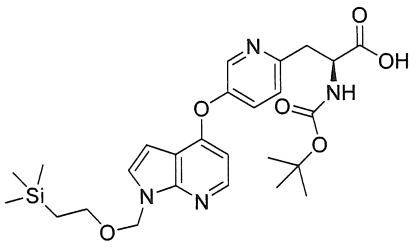


Metyl (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(5-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)propanoat (hợp chất trung gian 227D)

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 227C (320 mg, 0,556 mmol) và trimetylamin (93 µL, 0,663 mmol) trong IMS (20 mL) được khuấy trong 10% paladi trên cacbon (32 mg) trong lớp phủ khí hydro. Sau 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được lọc qua Celite® và dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu kem (309 mg).

LCMS (Phương pháp 4): Rt = 1,96 phút, m/z 543,3 $[M+H]^+$

Bước E

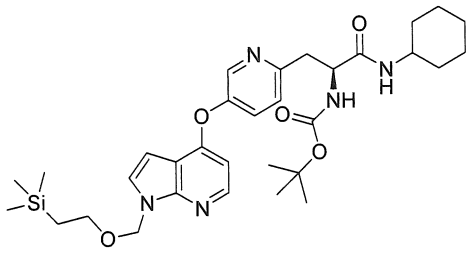


Axit (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(5-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)propanoic (hợp chất trung gian 227E)

Hợp chất trung gian 227E được điều chế từ hợp chất trung gian 227D theo quy trình được mô tả ở Bước E của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,65 phút, m/z 529,3 $[M+H]^+$

Bước F

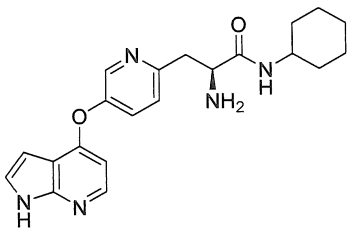


Tert-butyl (S)-(1-(xyclohexylamino)-1-oxo-3-(5-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-yl)carbamat (hợp chất trung gian 227F)

Hợp chất trung gian 227F được điều chế từ hợp chất trung gian 227E và xyclohexanamin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như ở Bước F của Ví dụ 1.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,79 phút, m/z 610,4 $[M+H]^+$

Bước G



(S)-3-(5-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit (Ví dụ 227)

Ví dụ 227 được điều chế từ hợp chất trung gian 227F bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng cho Bước G của Ví dụ 1.

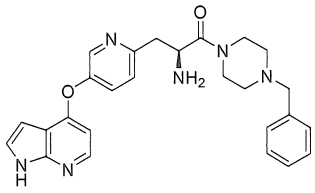
LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,36 phút, m/z 380,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,9, 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,24 (d, J=3,5 Hz, 1H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,05 (dd, J=5,3, 13,4 Hz, 1H), 2,83 (dd, J=8,2, 13,4

Hz, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,28-1,06 (m, 6H).

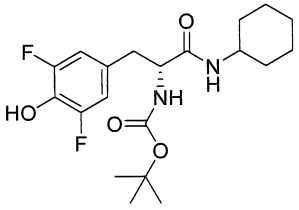
Ví dụ 228

Các hợp chất nêu trong ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 227, bằng cách thay thế amin ở Bước F bằng amin được chỉ ra trong bảng sau.

Ví dụ	Cấu trúc	Amin	1H NMR	LC-MS
228	 (S)-3-(5-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)propan-1-on	1-Benzyl-piperazin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,9, 8,5 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,36-7,22 (m, 8H), 6,44 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,23 (d, J=2,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J=5,7, 7,8 Hz, 1H), 3,55-3,37 (m, 4H), 2,96 (dd, J=5,6, 13,5 Hz, 1H), 2,78 (dd, J=8,0, 13,5 Hz, 1H), 2,39-2,18 (m, 4H), 1,78 (s, 2H).	Rt = 1,77 phút, m/z 457,3 $[M+H]^+$ (Phương pháp 1)

Ví dụ 229

Bước A



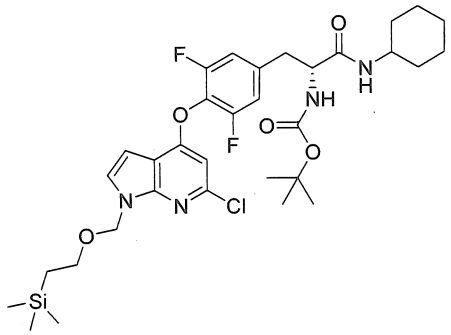
Tert-butyl (R)-(1-(xyclohexylamino)-3-(3,5-difluoro-4-hydroxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (Ví dụ 229A)

Axit (R)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(3,5-difluoro-4-hydroxyphenyl)propanoic (500 mg, 1,58 mmol) và xyclohexanamin (172 mg, 1,74 mmol), DIPEA (822 µL, 4,74 mmol) và HATU (719 mg, 1,90 mmol) được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hỗn hợp gồm DMF (2 mL) và DCM (10 mL). Sau 3 giờ hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần còn lại được làm phân bố giữa DCM (20 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (15 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột Si (40 g), rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong xyclohexan để thu được bọt màu kem (468 mg).

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,40 phút, m/z 397,1 $[M-H]^-$

Bước B

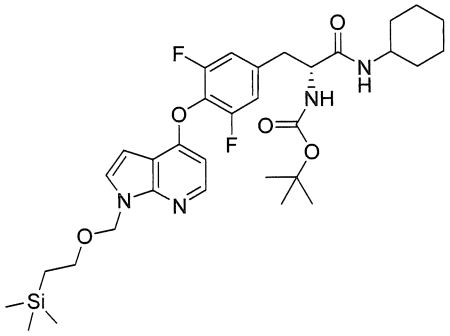


Tert-butyl (R)-(3-(4-((6-clo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflophenyl)-1-(xyclohexylamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (Ví dụ 229B)

Hợp chất trung gian 229B được điều chế từ hợp chất trung gian 229A và hợp chất trung gian 227B bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng đối với hợp chất trung gian 227C.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,97 phút, m/z 679,3 $[M+H]^+$

Bước C

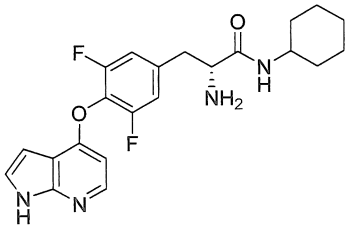


tert-butyl (R)-(1-(xyclohexylamino)-3-(3,5-difluoro-4-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (Ví dụ 229C)

Hợp chất trung gian 229C được điều chế từ hợp chất trung gian 229B bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng đối với hợp chất trung gian 227D.

LCMS (Phương pháp 6): Rt = 1,87 phút, m/z 645,4 $[M+H]^+$

Bước D



(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflophenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit (Ví dụ 229)

Hợp chất trung gian 229C (216 mg, 0,336 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và TFA (1 mL) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, các chất bay hơi được làm bay hơi và phần còn lại được hòa tan trong metanol (10 mL). 2M lithi hydroxit (2 mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Metanol được làm bay hơi và hỗn hợp nước được chiết bằng DCM (12 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC, rửa giải bằng gradient 10-98% axetonitril trong nước (0,1% axit formic được bổ sung) để thu được chất rắn màu trắng (67 mg).

LCMS (Phương pháp 1): Rt = 2,86 phút, m/z 415,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=2,5, 3,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,36 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=1,9, 3,4 Hz, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,47 (t, J=6,7

Hz, 1H), 2,91 (dd, J=6,1, 13,2 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=7,5, 13,3 Hz, 1H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,32-1,03 (m, 6H).

Các hợp chất ví dụ ở dạng raxemic được phân tách bằng cách sử dụng các điều kiện đã nêu dưới đây để thu được các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Raxemat	Sự tách	Phân tích	Rửa giải lần thứ nhất	Rửa giải lần thứ 2
Ví dụ 8 Tách lần 1	MD SFC YMC Amyloza-C 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO_2 100 mL/phút 40°C 230 nM; kích thước cột 250 x 20 mm id 5µm	MD SFC YMC Amyloza-C 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO_2 0,95 mL/phút 40°C; kích thước cột 150 x 2 mm, 5µm	Rt = 5,6 phút (cần tinh chế tiếp)	Rt = 6,4 phút (cần tinh chế tiếp)
Ví dụ 8 Tách lần 2 chất đồng phân không đối quang A rửa giải ra thứ hai	MD SFC YMC Amyloza-C 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO_2 100 mL/phút 40°C 220 nM; kích thước cột 250 x 20 mm id 5µm	MD SFC YMC Amyloza-C 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO_2 0,95 mL/phút 40°C; kích thước cột 150 x 2 mm, 5µm	Ví dụ 8A Rt = 5,6 phút	
Ví dụ 8 Tách lần 2 Chất đồng phân không đối quang B rửa giải ra thứ hai	MD SFC YMC Amyloza-C 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO_2 100 mL/phút 40°C 220 nM; kích thước cột 250 x 20 mm id 5µm	MD SFC YMC Amyloza-C 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO_2 0,95 mL/phút 40°C; kích thước cột 150 x 2 mm, 5µm		Ví dụ 8B Rt = 6,3 phút
Ví dụ 132	MD SFC YMC Amyloza-C 40/60 IPA(0,1% DEA)/CO_2 100 mL/phút	MD SFC YMC Amyloza-C 30/70 IPA(0,1% DEA)/CO_2 5 mL/phút	Ví dụ 132A Rt = 3,1 phút	Ví dụ 132B Rt = 3,9 phút

Raxemat	Sự tách	Phân tích	Rửa giải lần thứ nhất	Rửa giải lần thứ 2
	40°C 225 nM; kích thước cột 250 x 20 mm id 5µm	40°C 225 nM; kích thước cột 250 x 4,6 mm 5µm		
Ví dụ 91	MD SFC YMC Amyloza-C 40/60 IPA(0,1% DEA)/CO_2 70 mL/phút 40°C 250 nM; kích thước cột 250 x 20 mm id 5µm	MD SFC YMC Amyloza-C 40/60 IPA(0,1% DEA)/CO_2 5 mL/phút 40°C 250 nM; kích thước cột 250 x 4,6 mm 5µm	Ví dụ 91A Rt = 2,1 phút	Ví dụ 91B Rt = 3,2 phút
Ví dụ 57	MD SFC YMC Amyloza-C 30/70 MeOH (0,1% DEA)/CO_2 100 mL/phút 40°C 220 nM; kích thước cột 250 x 20mm id 5µm	MD SFC YMC Amyloza-C 30/70 MeOH (0,1% DEA)/CO_2 5,0 mL/phút 40°C 220 nM; kích thước cột 250 x 4,6 mm 5µm	Ví dụ 57A Rt = 5,0 phút	Ví dụ 57B Rt = 6,1 phút
Ví dụ 55	HPLC không đối xứng (Phương pháp A)	Diacel Chiralpak IA, Dung môi A CO_2 Dung môi B IPA (+ 0,1% DEA) 1,7 mL/phút Thời gian %A %B 0 95 5 0,5 95 5 2 45 55 4,5 45 55 4,6 95 5 5 95 5 40°C 400 nM; kích thước cột 100 x 3,0 mm 3µm	Ví dụ 54 Rt = 3,16 phút	Ví dụ 55 Rt = 3,22 phút

Hoạt tính dược lý của hợp chất theo sáng chế.

Mô tả thử nghiệm hoạt tính ức chế in vitro

Hiệu quả của các hợp chất theo sáng chế trong việc ức chế hoạt tính Rho Kinaza có thể được xác định trong 10µl dung dịch thử nghiệm chứa 40mM Tris pH7,5, 20mM $MgCl_2$ 0,1mg/ml BSA, 50µM DTT và 2,5µM cơ chất peptit

(Protein trên cơ sở Myelin) bằng cách sử dụng kit ADP-Glo (Promega). Các hợp chất được hòa tan trong DMSO sao cho nồng độ cuối của DMSO là 1% trong thử nghiệm. Tất cả các phản ứng/quá trình ủ được tiến hành ở 25°C. Hợp chất (2ul) và Rho Kinaza 1 hoặc 2 (4µl) được trỗ lẫn và ủ trong 30 phút. Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung ATP (4µl) sao cho nồng độ cuối của ATP trong thử nghiệm là 10µM. Sauk hi ủ trong 1 giờ, 10µl chất phản ứng ADP-Glo được bổ sung và sau khi ủ thêm trong 45 phút nữa, 20ul dung dịch đệm phát hiện Kinaza được bổ sung và hỗn hợp được ủ trong 30 phút nữa. Tín hiệu phát quang được đo trên quang kế. Mẫu đối chứng bao gồm các lỗ thử nghiệm mà không chứa hợp chất với đường nền được xác định bằng cách sử dụng các lỗ thử nghiệm không bổ sung enzym. Các hợp chất được thử nghiệm ở dạng đáp ứng liều và sự ức chế hoạt tính kinaza được tính toán ở mỗi nồng độ của hợp chất. Để xác định IC_{50} (nồng độ của hợp chất cần thiết để ức chế 50% hoạt tính enzym), dữ liệu dược lắp vào đồ thị biểu thị mức ức chế tính theo % theo nồng độ hợp chất tính theo Log_{10} bằng cách sử dụng khớp theo hàm sigmoid với hệ số góc biến thiên và cố định mức tối đa ở 100% và mức tối thiểu ở 0%. Để xác định các giá trị Ki, sử dụng phương trình Cheng-Prusoff ($Ki=IC_{50}/(1+[S]/Km)$.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện các giá trị Ki thấp hơn 5 µM và đối với hầu hết các hợp chất theo sáng chế Ki thậm chí nhỏ hơn 500 nM.

Kết quả đối với các hợp chất riêng rẽ được nêu dưới đây trong bảng 1 và được biểu thị dưới dạng khoảng hoạt tính.

Bảng 1

Ví dụ	Hoạt tính ROCK 1	Hoạt tính ROCK 2
1	+++	+++
2	+++	+++
3	++	++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++

Ví dụ	Hoạt tính ROCK 1	Hoạt tính ROCK 2
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	+++
12	+++	+++

Ví dụ	Hoạt tính ROCK 1	Hoạt tính ROCK 2
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	+++
25	+++	+++
26	+++	+++
27	+++	+++
28	+++	+++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	+++
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	+++
39	++	++
40	++	+++
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++
48	+++	+++
49	+++	+++
50	+++	+++
51	+++	+++
52	+++	+++
53	+++	+++
54	+++	+++

Ví dụ	Hoạt tính ROCK 1	Hoạt tính ROCK 2
55	++	++
56	+++	+++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	+++	+++
60	+++	+++
61	+++	+++
62	+++	+++
63	+++	+++
64	++	+++
65	+++	+++
66	+++	+++
67	+++	+++
68	+++	+++
69	+++	+++
70	+++	+++
71	+++	+++
72	+++	+++
73	+++	+++
74	+++	+++
75	+++	+++
76	+++	+++
77	+++	+++
78	+++	+++
79	+++	+++
80	+++	+++
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
84	++	++
85	++	++
86	+	+
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+++	+++
91	++	+++
92	++	++
93	++	++
94	+++	+++
95	+	+
96	+	+

Ví dụ	Hoạt tính ROCK 1	Hoạt tính ROCK 2
97	++	++
98	+	+
99	++	++
100	+	+
101	++	++
102	+	+
103	++	++
104	+	+
105	++	++
106	+	+
107	+++	+++
108	++	++
109	++	++
110	+	++
111	++	+++
112	+	++
113	+	++
114	+++	+++
115	+++	+++
116	++	++
117	++	++
118	++	++
119	+++	+++
120	++	+++
121	++	++
122	++	+++
123	+++	+++
124	+++	+++
125	++	++
126	++	++
127	+++	+++
128	+++	+++
129	+++	+++
130	+++	+++
131	++	+++
132	+++	+++
133	+++	+++
134	+++	+++
135	+++	+++
136	++	++
137	+++	+++
138	++	++

Ví dụ	Hoạt tính ROCK 1	Hoạt tính ROCK 2
139	+++	+++
140	++	++
141	+++	+++
142	++	++
143	+	+
144	+	+
145	+++	+++
146	+++	+++
147	++	+++
148	+++	+++
149	+++	+++
150	++	++
151	+	+
152	+++	+++
153	+++	+++
154	+++	+++
155	+++	+++
156	+++	+++
157	+++	+++
158	+++	+++
159	+++	+++
160	+++	+++
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++
164	+++	+++
165	+++	+++
166	+++	+++
167	+++	+++
168	+++	+++
169	+++	+++
170	+++	+++
171	++	++
172	+++	+++
173	+++	+++
174	+++	+++
175	+++	+++
176	++	+++
177	+++	+++
178	+	+
179	++	++
180	++	++

Ví dụ	Hoạt tính ROCK 1	Hoạt tính ROCK 2
181	+	+
182	+	+
183	+	++
184	+++	+++
185	+	+
186	+++	+++
187	+++	+++
188	+++	+++
189	+++	+++
190	+++	+++
191	+++	+++
192	+++	+++
193	++	++
194	+++	+++
195	+++	+++
196	+++	+++
197	+++	+++
198	+++	+++
199	+++	+++
200	+++	+++
201	+++	+++
202	++	++
203	+++	+++
204	+++	+++
205	+++	+++
206	+++	+++
207	+++	+++
208	+++	+++
209	++	+++

Ví dụ	Hoạt tính ROCK 1	Hoạt tính ROCK 2
210	++	++
211	++	++
212	++	++
213	+++	+++
214	++	++
215	++	++
216	+++	+++
217	+++	+++
218	+++	+++
219	+++	+++
220	+++	+++
221	+++	+++
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+++	+++
225	+	+
226	++	++
227	+	+
228	+	++
229	++	++
132A	+++	+++
132B	++	+++
8A	+++	+++
8B	+++	+++
91A	+++	+++
91B	++	++
57A	++	+++
57B	+++	+++

trong đó các hợp chất được phân loại về mặt hiệu lực theo hoạt tính ức chế của chúng đối với các dạng tương đồng ROCK-I và ROCK-II theo tiêu chí phân loại sau:

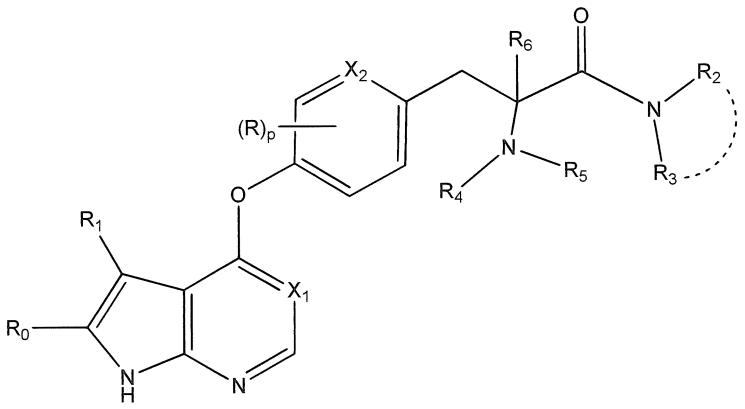
+ + + : Ki < 3 nM

+ + : Ki nằm trong khoảng 3-30 nM

+ : Ki > 30 nM

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó

X_1 và X_2 trong mỗi trường hợp độc lập là nhóm CH hoặc nguyên tử nitơ.

p bằng 0 hoặc là số tự nhiên từ 1 đến 3

mỗi R, khi có mặt, là halogen;

R_0 và R_1 độc lập được chọn từ nhóm gồm

-H,

halogen,

$-NR_7R_8$,

-CN,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_{10}) xycloalkyl,

(C_2-C_6) alkenyl,

(C_5-C_7) xycloalkenyl,

(C_2-C_6) alkynyl,

(C_2-C_6) hydroxyalkynyl,

aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl

mỗi trong số aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl này tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

halogen,

-OH,

-CN,

-NR_7R_8,

-$CH_2NR_7R_8$,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_2-C_6) alkenyl,

(C_2-C_6) alkynyl,

(C_2-C_6) hydroxyalkynyl;

R_2 và R_3, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm

-H,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_{10})xycloalkyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl,

aryl,

heteroaryl,

aryl(C_1-C_6)alkyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl,

(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl,

mỗi trong số aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OH, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, (C_1-C_6) aminoalkyl, (C_1-C_6) hydroxyalkyl; hoặc

R_2 và R_3, theo cách khác, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo thành gốc dị vòng no hoặc no một phần, một hoặc hai vòng, tốt hơn là gốc một vòng có 4 đến 6 cạnh, ít nhất một nguyên tử vòng cacbon nữa trong gốc dị vòng này tùy ý được thay thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại khác độc lập được chọn từ N, S hoặc O và/hoặc có thể mang nhóm thế -oxo (=O), gốc dị vòng này còn tùy ý bao gồm sự thế hai lần spiro cũng như sự thế ở hai nguyên tử lân cận hoặc liền kề tạo thành nhân vòng hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh, no, no một phần hoặc thơm;

gốc dị vòng này tùy ý còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm

halogen,

hydroxyl,

$-NR_7R_8$,

$-CH_2NR_7R_8$,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_2-C_6) alkenyl,

(C_2-C_6) alkynyl,

(C_2-C_6) hydroxyalkynyl,

(C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) alkanoyl,

carbamoyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl-cacbonyl,

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-cacbonyl,

aryl(C_1-C_6)alkyl,

aryl alkanoyl,

arylsulfonyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl,

heteroaryl-cacbonyl,

heteroaryloxyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl,

(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl,

aryl và heteroaryl

mỗi trong số xycloalkyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế tiếp bằng

halogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6) aminoalkyl, (C_1-C_6) aminoalkoxyl, carbamoyl, (C_1-C_6)alkyl-sulfonyl;

R_4 và R_5 trong mỗi trường hợp độc lập được chọn trong nhóm gồm

H,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl-cacbonyl,

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-cacbonyl,

aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl;

trong đó bất kỳ trong số (C_3-C_6) xycloalkyl, aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl đã nêu tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

halogen,

-OH,

(C_1-C_6) alkyl;

R_6 được chọn từ nhóm gồm -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl;

R_7 và R_8 trong mỗi trường hợp độc lập được chọn trong nhóm

H,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl,

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl,

aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl;

trong đó bất kỳ trong số aryl, heteroaryl và (C_3-C_6) heteroxycloalkyl đã nêu tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

halogen,

-OH,

(C_1-C_6) alkyl; hoặc

R_7 và R_8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo thành gốc dị vòng có 4 đến 6 cạnh, trong đó ít nhất một nguyên tử vòng cacbon nữa trên gốc dị vòng này có thể được thay thế bằng ít nhất một nhóm được chọn từ N, S hoặc O; gốc dị vòng này có thể tùy ý được thế tiếp bằng nhóm được chọn từ

H,

-CN,

halogen,

-oxo,

-NR_7R_8

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl,

alkanoyl;

hoặc muối dược dụng và solvat của nó.

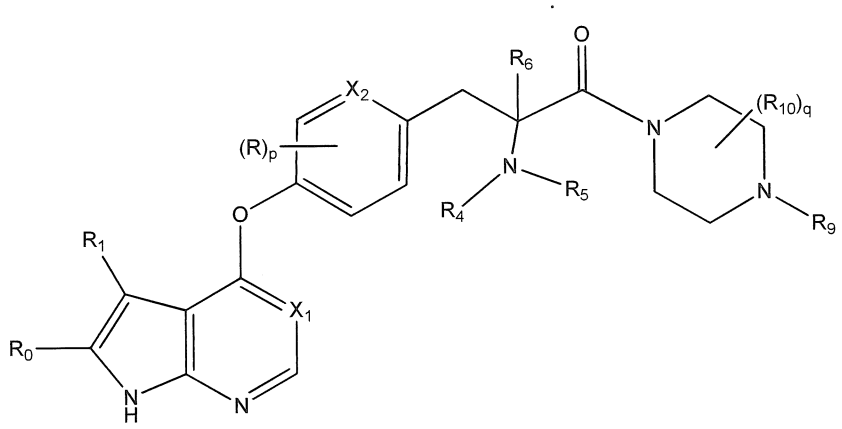
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi trong số X_1 và X_2 là nhóm CH, tất cả các biến khác là như được xác định trong điểm 1;

hoặc muối dược dụng và solvat của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1,

trong đó R_2 và R_3, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo thành gốc dị vòng no một vòng, là vòng piperazin;

được biểu thị bởi công thức Ib:



trong đó R_9 được chọn từ nhóm gồm:

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) alkanoyl,

carbamoyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl-cacbonyl,

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-cacbonyl,

aryl(C_1-C_6)alkyl,

aryl alkanoyl,

arylsulfonyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl,

heteroaryl-cacbonyl,

heteroaryloxyl,

(C_3-C_6) xycloalkyl,

(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl,

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl-(C_1-C_6) alkyl,

aryl và heteroaryl

mỗi trong số xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều halogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6) aminoalkyl, (C_1-C_6) aminoalkoxyl, carbamoyl, (C_1-C_6)alkyl-sulfonyl;

và trong đó vòng piperazin này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_{10} được chọn từ nhóm gồm (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) hydroxyalkyl, và aryl;

tất cả các biến khác là như được xác định trong điểm 1,

hoặc muối dược dụng và solvat của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1 trong đó

X_1, và X_2 đều là nhóm CH;

p bằng 0 hoặc là số tự nhiên từ 1 đến 3;

mỗi R, khi có mặt, là halogen;

R_0 là -H, và

R_1 độc lập được chọn từ nhóm gồm:

-CN,

(C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

R_2 là -H,

và R_3 được chọn từ nhóm gồm

(C_3-C_{10})xycloalkyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

mỗi trong số heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl đã nêu tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (C_1-C_8)alkyl hoặc (C_1-C_6) hydroxyalkyl;

R_4 và R_5 đều là H,

R_6 là -H;

hoặc muối dược dụng và solvat của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

X_1, và X_2 trong mỗi trường hợp độc lập là nhóm CH hoặc nguyên tử nitơ,

p bằng 0 hoặc số tự nhiên từ 1 đến 3;

mỗi R, khi có mặt, là flo;

R_0 là –H hoặc (C_1-C_6) alkyl mà là metyl, và R_1 độc lập được chọn từ nhóm gồm:

-H,

halogen là bromo, cloro, iodo, floro,

-NR_7R_8,

-CN,

(C_1-C_6) alkyl mà là metyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl mà là hydroxymetyl, hydroxyetyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl,

(C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl mà là metoxymetyl,

(C_3-C_{10}) xycloalkyl mà là xyclopropyl,

(C_2-C_6) alkenyl,

(C_5-C_7) xycloalkenyl,

(C_2-C_6) alkynyl,

(C_2-C_6) hydroxyalkynyl mà là hydroxypropynyl,

aryl mà là phenyl, hydroxyphenyl,

heteroaryl mà là isoxazolyl, N-metylimidazolyl, pyridinyl, thiazolyl, N-etyl pyrazolyl, thiopheneyl-cacbonitril, và

(C_3-C_6) heteroxycloalkyl mà là dihydropyrolyl, dihydrofuranyl,

R_2 là -H hoặc (C_1-C_6) alkyl mà là metyl và R_3 độc lập được chọn từ nhóm gồm:

(C_1-C_6) alkyl mà là metyl,

(C_1-C_6) haloalkyl,

(C_1-C_6) hydroxyalkyl,

(C_1-C_6) aminoalkyl mà là dimetylaminoetyl, dimetylaminopropyl,

(C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl mà là metoxypropyl,

(C_3-C_{10})xycloalkyl mà là xyclohexyl, hydroxymetylxyclohexyl, hydroxyetylxyclohexyl, xyano-xyclohexyl, 4-aminocacbonyl-xyclohexan-4-yl, 4-dimetylaminometyl-xyclohexan-4-yl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl mà là N-metylpiperidinyl, (hydroxymetyl)-N-metylpiperidinyl, N-benzylpiperidinyl, N-metylazetidin-3-yl,

tetrahydropyranyl, 4-hydroxymetyl-tetrahydropyran-4-yl, quinuclidinyl,

aryl mà là phenyl, triflometylphenyl, dihydroindenyl,

heteroaryl mà là thiazolyl, pyridinyl, clopyridinyl, isoquinolinyl,

aryl(C_1-C_6)alkyl mà là benzyl, o-, m-, p-hydroxymetylbenzyl, phenetyl,

heteroaryl(C_1-C_6)alkyl mà là (pyridinyl)etyl, (thiophen-yl)metyl, (N-phenyl-pyrazolyl)etyl,

(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl mà là xyclohexylmetyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl mà là (piperidin-4-yl)metyl, (N-benzylpiperidinyl)metyl, (N-metylpiperidin-4-yl)metyl, N-metylazetidin-3-yl-metyl, morpholinopropyl; hoặc

R_2 và R_3, theo cách khác, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo thành nhóm vòng đơn mà là piperazin-N-yl, metylpiperazin-N-yl, phenyl-N-metylpiperazin-N-yl, N-phenyl-piperazin-N-yl, trimetylpiperazin-N-yl, 4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-N-yl, (hydroxymetyl)-N-metylpiperazin-N-yl, axetyl(piperazin-N-yl), phenylaxetyl(piperazin-N-yl), benzoyl(piperazin-N-yl), 4-(((dimetylamino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl, xyclopropyl(piperazin-N-yl), xyclopropylmetyl(piperazin-N-yl), xyclopropancacbonyl(piperazin-N-yl), xyclohexancacbonyl(piperazin-N-yl), N-metylpiperidin-4-cacbonyl(piperazin-N-yl), 4-(pyridin-3-cacbonyl)piperazin-N-yl, 4-(1metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)piperazin-N-yl, 4-(1metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)piperazin-N-yl, 4-(1H-thiazol-4-cacbonyl)piperazin-N-yl, 4-dimetylaminocacbonyl(piperazin-N-yl), (phenylsulfonyl)piperazin-N-yl, (pyridinyl)piperazin-N-yl, (pyridinylmetyl)piperazin-N-yl, (metoxyetyl)piperazin-N-yl, (benzyl)piperazin-N-yl, (metoxybenzyl)piperazin-N-yl, (3-(dimetylaminopropoxy)benzyl)piperazin-N-yl, (flobenzyl)piperazin-N-yl, (metylbenzyl)piperazin-N-yl, N-(((metylaminocacbonyl)phenyl)metyl)piperazin-N-yl, N-(((metylaminocacbonyl)furanyl)metyl)piperazin-N-yl, (phenetyl)piperazin-N-

yl, (pyrimidinylmetyl)piperazin-N-yl, (2(metylthio)pyrimidinylmetyl)piperazin-N-yl, (((metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-N-yl, ((N-metyl-imidazol-5-yl)metyl)piperazin-N-yl, ((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)piperazin-N-yl, ((metylthiazolyl)metyl)piperazin-N-yl, ((pyrazin-2-yl)metyl)piperazin-N-yl, ((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)piperazin-N-yl, benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)piperazin-N-yl, (quinoxalin-2-ylmetyl)piperazin-N-yl, ((1,2,3-thiadiazol-4-yl)metyl)piperazin-N-yl, (pyridazin-4-ylmetyl)piperazin-N-yl,

pyrolidin-N-yl, phenylpyrolidin-N-yl, (pyridinyl)pyrolidin-N-yl,

piperidin-N-yl, (dimetylamino)piperidin-N-yl, 4-((dimetylamino)metyl)piperidin-N-yl, benzylpiperidin-N-yl, benzylhydroxypiperidin-N-yl, pyridinylpiperidin-N-yl, pyridinyloxypiperidin-N-yl, (phenylsulfonyl)piperidin-N-yl,

4-phenyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl,

phenylmorpholin-N-yl,

3-(dimetylamino)azetidin-N-yl, 3-(dimetylamino)metyl-azetidin-N-yl,

3-(dimetylamino)pyrolidin-N-yl, 3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyrolidin-N-yl,

3-(dimetylamino)piperidin-N-yl,

hoặc nhóm hai vòng mà là 5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3,4-dihydro-2,7-naphthyridin-2(1H)-yl), 1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-yl, hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, 5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, 5-benzyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, 7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl), 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl, 6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl, 7-metyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-yl, 2-metyl-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl, 9-metyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl, octahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl hoặc 5-metyl-octahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl;

R_4 được chọn trong nhóm gồm H, (C_1-C_6) alkyl mà là metyl, (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_6) mà là xyclohexylmetyl, và (C_3-C_6) xycloalkyl-cacbonyl mà là xyclohexylcacbonyl hoặc (pyrolidin-3-yl)cacbonyl;

và R_5 độc lập được chọn trong nhóm gồm H, (C_1-C_6) alkyl mà là metyl;

R_6 được chọn từ nhóm gồm -H và (C_1-C_6) alkyl mà là metyl;

hoặc muối dược dụng và solvat của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-1-(7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)propan-1-on;

(2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-phenylmorpholino)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metyl-3-phenylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(phenylsulfonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on;

(2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyrolidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-N-(3-(dimetylamino)propyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(2S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-phenyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-4-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)-N,N-dimetylpiperazin-1-carboxamit;

(S)-2-amino-1-((1S,4S)-5-benzyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3aR,6aS)-5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-(hydroxymetyl)xyclohexyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-N-(1-xyanoxyclohexyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-1-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamido)xyclohexancarboxamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-(2-hydroxyetyl)xyclohexyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(hydroxymetyl)-1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-N-(1-((dimetylamino)metyl)xyclohexyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-metyl-N-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)propanamit;

(S)-2-amino-1-(3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylazetidin-3-yl)propanamit;

(S)-2-amino-1-((R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-1-(4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-((R)-quinuclidin-3-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-((1-metylazetidin-3-yl)metyl)propanamit;

(S)-2-amino-1-(3-((dimetylamino)metyl)azetidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-

metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-((S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-((R)-3-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-phenetylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(R)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit;

2-amino-1-(4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-1-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(thiophen-2-ylmetyl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(hydroxymetyl)benzyl)propanamit;

2-amino-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(hydroxymetyl)-4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-yl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3-(pyridin-4-yl)pyrolidin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-1-(3,4-dihydro-2,7-naphthyridin-2(1H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(3-metoxypropyl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-2-yl)etyl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(pyridin-3-yl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(pyridin-4-yl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(4-metylbenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(3-metylbenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-

yl)oxy)phenyl)-1-(4-(4-metoxybenzyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenetylpropanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(piperidin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(isoquinolin-5-yl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(3-morpholinopropyl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-1-(5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

2-amino-N-((1-benzylpiperidin-4-yl)metyl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

2-amino-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

chất đồng phân không đối quang rac rửa giải ra đầu tiên 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-phenylpyrolidin-1-yl)propan-1-on;

chất đồng phân không đối quang rac rửa giải ra thứ hai 2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-phenylpyrolidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-N-(3-metoxypropyl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(4-(triflometyl)phenyl)propanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-N-metylpropanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzyl-N-metylpropanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(6-clopyridin-3-yl)propanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(2-(dimetylamino)etyl)propanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(2-(dimetylamino)etyl)propanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzylpropanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzylpropanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-

xyclohexyl-N-metylpropanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexyl-N-metylpropanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(thiazol-2-yl)propanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(thiazol-2-yl)propanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)propanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)propanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-phenylpropanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-phenylpropanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit;

3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N,N-dimetylpropanamit;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-flo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-N-(3-(dimetylamino)propyl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(phenylsulfonyl)piperidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-4-(4-(2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-2-flophenoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexyl-2-(metylamino)propanamit;

2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

1-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-N-xyclohexyl-N-metyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-N-benzyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(R)-2-amino-N-benzyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit;

(R)-2-amino-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit;

(S)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(R)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-

yl)oxy)phenyl)propanamit;

(R)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(xyclohexylmetyl)-N-metylpropanamit;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-benzyl-N-metylpropanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit;

(S)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-2-amino-N-phenylpropanamit;

(R)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(R)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-phenylpropanamit;

3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexyl-2-metylpropanamit;

3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-2-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridazin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)metyl)piperazin-1-

yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyrazin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(quinoxalin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-(4-(3-(dimetylamino)propoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyrimidin-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-1-(4-((1,2,3-thiadiazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-3-((4-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-metylbenzamit;

(S)-5-((4-(2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-metylfuran-2-carboxamit;

(S)-2-amino-1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-(xyclohexancacbonyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-(xyclopropancacbonyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(1-metylpiperidin-4-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-(4-((dimetylamino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-(3-((dimetylamino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-nicotinoylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(thiazol-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(dimetylamino)-1-oxopropan-2-yl)pyrolidin-3-carboxamit;

N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-oxo-1-(phenylamino)propan-2-yl)pyrolidin-3-carboxamit;

N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(xyclohexylamino)-1-oxopropan-2-yl)pyrolidin-3-carboxamit;

N-(3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((2-(dimetylamino)etyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)xyclohexancarboxamit;

3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-(dimetylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexyl-2-(dimetylamino)propanamit;

(S)-N-xyclohexyl-2-(dimetylamino)-3-(4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-((xyclohexylmetyl)amino)-N-metylpropanamit;

(S)-2-amino-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-N-xyclohexylpropanamit;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)propan-1-one;

(S)-2-amino-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexylpropanamit;

(S)-2-amino-3-(4-((3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(4-((3-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-

xyclohexylpropanamit;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-5-(4-(4-(2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)phenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)thiophen-2-cacbonitril;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(thiazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(isoxazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-xyclopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(thiazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(4-((3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-N-(3-(dimetylamino)propyl)-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(hydroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(metoxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-(metoxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-((3-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-N-xyclohexyl-3-(4-((3-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

(S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-xyclohexylpropanamit;

(S)-4-(4-(2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-2-flophenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril;

(S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-N-xyclohexylpropanamit;

(S)-2-amino-3-(4-((3-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

4-(4-((S)-2-amino-3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-oxopropyl)-2-flophenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril;

(S)-4-(4-(2-amino-3-oxo-3-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)propyl)-2-flophenoxy)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril;

(S)-3-(4-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit;

(S)-3-(4-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(S)-3-(5-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit;

(S)-3-(5-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)propan-1-on;

(R)-3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflophenyl)-2-amino-N-xyclohexylpropanamit;

2-amino-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propan-1-on;

(S)-2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyrolidin-1-yl)propan-1-on;

3-(4-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-2-amino-N-(4-(triflometyl)phenyl)propanamit;

2-amino-3-(3-flo-4-((3-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-(pyridin-4-yl)etyl)propanamit;

hoặc muối dược dụngs và solvat của nó.

7. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác, trộn với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng.

8. Dược phẩm theo điểm 7 thích hợp để được dùng bằng cách xông hít, như bột có thể xông hít, sol khí định liều chứa chất đẩy hoặc chế phẩm xông hít không chứa chất đẩy.

9. Tổ hợp chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 với một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ nhóm gồm nitrat hữu cơ và chất cho NO; NO xông hít; chất kích thích guanylat xyclaza hòa tan (sGC); chất tương tự prostaciclin PGI2 và chất chủ vận thụ thể prostacyclin; các hợp chất ức chế sự thoái biến của guanosin monophosphat vòng (cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat vòng (cAMP); chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính người; các hợp chất ức chế dòng thác dẫn truyền tín hiệu; các hoạt chất làm giảm huyết áp; chất ức chế endopeptidaza trung tính; chất thẩm thấu; chất phong bế ENaC; chất chống viêm bao gồm corticosteroit và chất đối kháng thụ thể chemokin; các chất giãn phế quản; các thuốc kháng histamin; các thuốc chống ho; các thuốc kháng sinh và các dược chất DNaza và các tác nhân tách loại chọn lọc; các tác nhân ức chế sự phosphoryl hóa ALK5 và/hoặc ALK4 của Smad2 và Smad3; chất ức chế tryptophan hydroylaza 1 (TPH1) và chất ức chế đa kinaza.

10. Dụng cụ chứa dược phẩm theo điểm 7, dụng cụ này có thể là dụng cụ xông bột khô một hoặc nhiều liều, máy xông liều định lượng và máy khí dung sương mịn.