



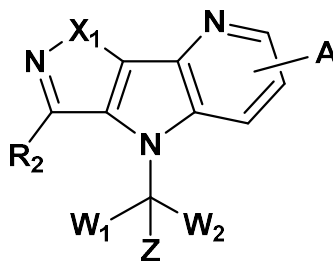
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0043624
(51)^{2020.01} C07D 471/14; A61K 31/437; A61P (13) B
35/00

(21) 1-2021-00307 (22) 26/04/2019
(86) PCT/CN2019/084601 26/04/2019 (87) WO2020/001152 02/01/2020
(30) PCT/CN2018/092542 25/06/2018 CN
(45) 25/02/2025 443 (43) 25/05/2021 398A
(73) JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
Unit 2, Building 5, BYBP, No. 88 Kechuang Street 6th, Business Development Area
Daxing, Beijing 101111, China
(72) FANG, Haiquan (US); CHEN, Mingming (CN); YANG, Guiqun (CN); DU, Yuele
(CN); WANG, Yanping (CN); WU, Tong (CN); LI, Qinglong (CN); ZHANG, Lei
(CN); HU, Shaojing (CN).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT BA VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-00307

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ba vòng làm chất ức chế bromodomain và thêm đầu tận cùng (bromodomain and extra-terminal - BET) có công thức I. Cụ thể hơn, sáng chế bộc lộ dẫn xuất dị vòng được ngưng tụ hữu ích làm chất ức chế BET, phương pháp sản xuất hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh trong đó ức chế một hoặc nhiều BET bromodomain.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ba vòng mới (Công thức I) làm chất ức chế bromdomain và thêm đầu tận cùng (bromdomain and extra-terminal - BET) được thể hiện là Công thức I, quy trình tổng hợp chúng và sử dụng chúng trong điều trị bệnh. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các dẫn xuất dị vòng được ngưng tụ hữu ích làm các chất ức chế của BET, phương pháp sản xuất các hợp chất này và phương pháp điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh trong đó ức chế một hoặc nhiều BET bromdomain là hữu ích.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một vài quy trình sinh lý có thể góp phần điều hòa biểu sinh, bao gồm methyl hóa ADN, hình thành phức hệ và khung qua trung gian ARN không mã hóa, và cải biến histon. Cải biến histon là quá trình liên quan đến sự cải biến đồng hóa trị sau dịch mã các histon protein mà ảnh hưởng đáng kể đến khả năng của ADN liên quan được sao chép. Sự axetyl hóa lysin là sự cải biến sau dịch mã có sự liên quan nhiều với sự truyền tín hiệu tế bào và sinh học bệnh. Các enzym điều hòa sự axetyl hóa lysin trong các histon xem là ‘người viết’ hoặc histon axetyltransferaza (histone acetyltransferase-HAT), và các enzym điều hòa quá trình loại bỏ axetyl hóa lysin trong histon là ‘tẩy’ hoặc histon deaxetylaza (histone deacetylase-HDAC). Các bromdomain (BRD), ‘người đọc’ các dấu hiệu biểu sinh, cụ thể là nhận biết các gốc e-N-axetyl lysin (Kac) trên đuôi histon.

BRD là motif cấu trúc bảo thủ gồm 110 axit amin bao gồm bốn chuỗi xoắn α (α Z, α A, α B, và α C) chứa bó tay trái (S. Mujtaba, L. Zeng, M.M. Zhou, *Oncogene*, 2007 (26), 5521-5527). Các chuỗi xoắn α -được liên kết với nhau bằng các vùng hai vòng (ZA và BC) và tạo thành bề mặt tương tác với các gốc lysin được axetyl hóa trong nucleosomal histon (C. Dhalluin, J.E. Carlson, L. Zeng et al, *Nature*, 1999(399), 491-496). Có 46 protein chứa bromdomain đã biết từ người gồm tám họ dựa trên sự tương tự về cấu trúc/trình tự. Trong số chúng, bromdomain và khu vực thêm đầu tận cùng (BET) nhận biết các gốc lysin được axetyl hóa trong các histon H3 và H4. Họ BET, chứa bốn thành viên BRD2, BRD3, BRD4 và BRDT, cùng có chung hai bromdomain đầu tận cùng N và khu vực đầu tận cùng C thêm (extra C-terminal - ET) thể hiện mức bảo thủ

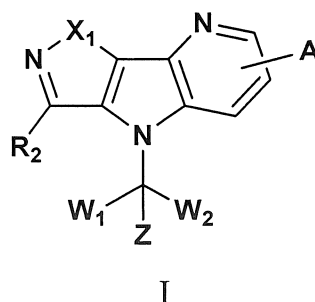
cao về trình tự. Như được thông báo, BRD2 và BRD3 liên kết với histon dọc các gen được phiên mã hoạt động và có thể tham gia làm thuận lợi cho quá trình kéo dài phiên mã (Leroy et al., *Mol. Cell* 2008 30(1), 51-60). BRD4 xuất hiện tham gia vào quá trình tập hợp phức hệ yếu tố kéo dài phiên mã chủ động (pTEF-I3), đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa phiên mã bởi ARN polymeraza và đầu ra phiên mã gia tăng (Hargreaves et al., *Cell*, 2009 138(1):1294145). Không giống ba protein BET khác được biểu hiện khắp nơi, sự biểu hiện BRDT thường là đặc hiệu tinh hoàn (M.H. Jones et al, *Genomics*, 1997 (45), 529-534) và BRDT cần thiết cho quá trình sinh tinh (E. Shang et al, *Development*, 2007 (134), 3507-3515). Liên kết của các protein BET với histon được acetyl hóa dẫn đến tập hợp các protein BET với vùng gen tăng cường và gen khởi đầu của các gen để phiên mã hoạt động. Nhờ đó, chúng tương tác với các chất đồng hoạt tính, tác nhân kiểm chế, các yếu tố phiên mã và bộ máy phiên mã để tạo thành các phức hệ protein và ảnh hưởng đến sự phiên mã gen đích (A. Dey et al, *Proc. Natl. Acad. Sci, U.S.A.* 2003 (100), 8758-8763). Các protein BET, mặc dù có cấu trúc tương tự và thường tăng cường phiên mã, điều hòa các quá trình khác nhau dựa trên các mô hình liên kết của chúng, mà thường đặc hiệu mô.

Được cho rằng các protein BET ban đầu làm trung gian cho các hiệu ứng của chúng trong quá trình tiến triển bệnh và tác nhân gây bệnh chủ yếu bằng cách định vị cho các gen siêu tăng cường (super-enhancer - SE) ở các gen liên quan đến bệnh lý và điều khiển sự biểu hiện của chúng (M.A. Dawson et al, *Nature*, 2011 (478), 529-533; B. Chapuy et al, *Cancer Cell*, 2013(24), 777-790). Trong bệnh ung thư, SE được làm giàu ở các gen gây ung thư như MYC, RUNX1, FOSL2, CCND1, MCL1, và BCL2L1 (B. Chapuy et al, *Cancer Cell*, 2013(24), 777-790; J. Loven, *Cell*, 2013(153), 320-334; W.A. Whyte et al, *Cell*, 2013 (153), 307-319; D.Hnisz et al *Cell*, 2013(155), 934-947). Sự ức chế các protein BET đã trở thành đích hứa hẹn cho các bệnh ở người bao gồm virus học, suy tim, viêm, các rối loạn hệ thần kinh trung ương (central nervous -CNS) và các bệnh ung thư khác nhau (J.M. Sahni et al, *Pharmacol Res*, 2017, 1-21; F. Anand et al, *Cell*, 2013 (154), 569-582; C.-Y. Wang et al, *Trends Biochem. Sci*, 2015 (40), 468-479; A. Stathis et al, *Cancer Discovery*, 2017, 8(1), 1-13). Các chất ức chế BET phân tử nhỏ mà được thông báo trong phát triển lâm sàng bao gồm RVX-208, GSK-525762A, GSK2820151, OTX-015, CPI-0610, TEN-010/RO6870810, ABBV-075/ABBV-744, BI 894999, BMS-986158, INCB054329/INCB057643, ZEN-3694 GS-5829, AZD5153 cũng như

chất ức chế từ Celgene. Vẫn có nhu cầu tạo ra các chất ức chế BET khác mà có các đặc điểm cải thiện so với các chất ức chế BET hiện có, ví dụ, tiềm năng, độ an toàn, độ dung nạp, dược động học và/hoặc dược lực học được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I, muối dược dụng của nó hoặc chất đồng phân lập thể của nó:



trong đó,

X_1 được chọn từ O, S, SO, SO₂ hoặc NR₁;

R₁ được chọn từ hydro; đoteri; -CN; -SOR₁₁; -SO₂R₁₁; -SO₂NR₁₁R₁₂; -C₁₋₆alkyl;

$\begin{array}{c} R_{13} \\ | \\ HO-C \\ | \\ R_{14} \end{array} \quad \begin{array}{c} () \\ | \\ n \end{array}$
 ; -C₂₋₆alkenyl; -C₂₋₆alkynyl; carboxyl; -NO₂; -COOR₁₁; -COR₁₁; -CONR₁₁R₁₂; -POR₁₁R₁₂; -C₅₋₆aryl; -C₅₋₆heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; -C₃₋₈dị vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; hoặc -C₃₋₈carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, oxo, -CN, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, -NH₂, -NH(C₁₋₆alkyl), -N(C₁₋₆alkyl)₂, carboxyl hoặc -C₃₋₈carbocyclic;

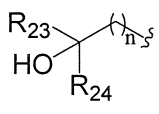
Mỗi gốc R₁₁ và R₁₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro; đoteri; -OH; -NH₂; -CN; -C₁₋₆alkyl; -C₁₋₆alkoxy; -C₅₋₆aryl; -C₅₋₆heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; -C₁₋₆alkylen-C₃₋₈carbocyclic; hoặc -C₃₋₈carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₆alkyl), -N(C₁₋₆alkyl)₂, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, carboxyl, -SO₂(C₁₋₆alkyl) hoặc -C₃₋₈carbocyclic; hoặc

R₁₁ và R₁₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng từ

4-8 cạnh, và mỗi vòng dị vòng mỗi khi xuất hiện có thể chứa thêm 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri; halogen; -OH; oxo; -CN; -C₁₋₆alkyl; -C₁₋₆alkoxy; -SO₂(C₁₋₆alkyl); -CON(C₁₋₆alkyl)₂; -SO₂N(C₁₋₆alkyl)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₆alkyl); -N(C₁₋₆alkyl)₂; -C₃₋₆dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; hoặc -C₁₋₆alkyl được thế bằng đoteri;

Mỗi gốc R₁₃ và R₁₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, halogen, -NH₂, -C₁₋₆alkoxy hoặc -C₁₋₆alkyl; hoặc

R₁₃ và R₁₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon 3-6 cạnh, và mỗi vòng cacbon này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -NH₂, -CN, -C₁₋₆alkyl hoặc -C₁₋₆alkoxy;

R₂ được chọn từ hydro; đoteri; halogen; -OR₂₁; -NR₂₁R₂₂; -CN; -SR₂₁; -SOR₂₁; -SO₂R₂₁; -SO₂NR₂₁R₂₂; -C₁₋₆alkyl; ; -C₂₋₆alkenyl; -C₂₋₆alkynyl; carboxyl; -NO₂; -COOR₂₁; -COR₂₁; -CONR₂₁R₂₂; -NR₂₁COR₂₂; -NR₂₁CONR₂₁R₂₂; -NR₂₁SO₂R₂₂; -NR₂₁SO₂NR₂₁R₂₂; -OCONR₂₁R₂₂; -POR₂₁R₂₂; -C₅₋₆aryl; -C₅₋₆heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; -C₃₋₈dị vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; hoặc -C₃₋₈carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, oxo, -CN, -NH₂, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, carboxyl hoặc -C₃₋₈carbocyclic;

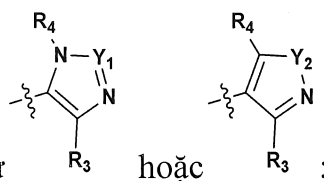
Mỗi gốc R₂₁ và R₂₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro; đoteri; -OH; NH₂; -CN; -C₁₋₆alkyl; -C₁₋₆alkoxy; -C₅₋₆aryl; -C₅₋₆heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; -C₁₋₆alkylen-C₃₋₈carbocyclic; hoặc -C₃₋₈carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₆alkyl), -N(C₁₋₆alkyl)₂, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, carboxyl, -SO₂(C₁₋₆alkyl) hoặc -C₃₋₈carbocyclic; hoặc

R₂₁ và R₂₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng 4-8 cạnh, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử

khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri; halogen; -OH; oxo; -CN; -C₁₋₆alkyl; -C₁₋₆alkoxy; -SO₂(C₁₋₆alkyl); -CON(C₁₋₆alkyl)₂; -SO₂N(C₁₋₆alkyl)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₆alkyl); -N(C₁₋₆alkyl)₂; -C₃₋₆dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; hoặc -C₁₋₆alkyl được thể bằng đoteri;

Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, halogen, -NH₂, -C₁₋₆alkoxy hoặc -C₁₋₆alkyl; hoặc

R₂₃ và R₂₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon từ 3-6 cạnh, và mỗi vòng cacbon này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -NH₂, -CN, -C₁₋₆alkyl hoặc -C₁₋₆alkoxy;



A được chọn từ R₃ hoặc R₄ ;

Y₁ được chọn từ N hoặc CR_{Y1};

Y₂ được chọn từ O, S, CR_{Y1}R_{Y2} hoặc NR_{Y2};

mỗi gốc R_{Y1} và R_{Y2} khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, halogen, -OH, -NH₂, -CN, -C₁₋₆alkyl hoặc -C₁₋₆alkoxy;

Mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, halogen, -CN, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NR₅R₆, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, -COR₅, -CONR₅R₆ hoặc -POR₅R₆; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -NH₂, -CN, -C₁₋₆alkyl hoặc -C₁₋₆alkoxy;

Mỗi gốc R₅ và R₆ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro; đoteri; -OH; -NH₂; -CN; -C₁₋₆alkyl; -C₁₋₆alkoxy; -C₅₋₆aryl; -C₅₋₆heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; -C₁₋₆alkylen-C₃₋₈carbocyclic; hoặc -C₃₋₈carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₆alkyl), -N(C₁₋₆alkyl)₂, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, carboxyl, -SO₂(C₁₋₆alkyl) hoặc -C₃₋₈carbocyclic; hoặc

R₅ và R₆ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng 4-8

cạnh, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri; halogen; -OH; oxo; -CN; -C₁₋₆alkyl; -C₁₋₆alkoxy; -SO₂(C₁₋₆alkyl); -CON(C₁₋₆alkyl)₂; -SO₂N(C₁₋₆alkyl)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₆alkyl); -N(C₁₋₆alkyl)₂; -C₃₋₆dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; hoặc -C₁₋₆alkyl được thể bằng đoteri;

n được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

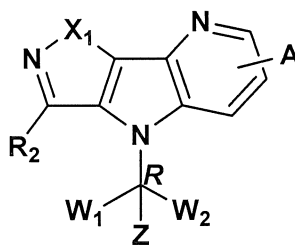
W₁ được chọn từ hydro; đoteri; halogen; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxyl; -C₁₋₆alkyl; -C₁₋₆alkoxy; -C₁₋₆alkylen-C₁₋₆alkoxy; -C₅₋₁₀aryl; -C₅₋₁₀heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; -C₃₋₈dị vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; hoặc -C₃₋₈carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập tùy ý được thể;

W₂ được chọn từ hydro; đoteri; halogen; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxyl; -C₁₋₆alkyl; -C₁₋₆alkoxy; -C₅₋₁₀aryl; -C₅₋₁₀heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; -C₃₋₈dị vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; hoặc -C₃₋₈carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập tùy ý được thể;

Z được chọn từ hydro, đoteri, halogen, -NH₂, -CN, -OH, carboxyl, -C₁₋₆alkyl hoặc -C₁₋₆alkoxy.

Mô tả chi tiết sáng chế

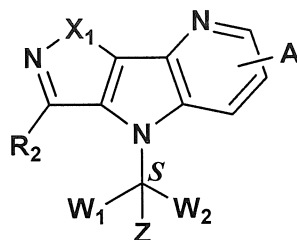
Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là có công thức I-1:



I-1

“R” trong công thức I-1 chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối của cacbon mà tiếp xúc với W₁, W₂ và Z là cấu hình R khi cacbon này là cacbon không đối xứng.

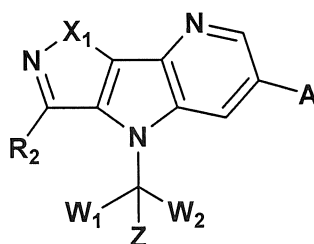
Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là có công thức I-2:



I-2

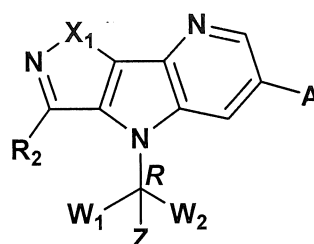
“S” trong công thức I-2 chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối của cacbon mà tiếp xúc với W_1 , W_2 và Z là cấu hình S khi cacbon này là cacbon không đối xứng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là có công thức II:



II.

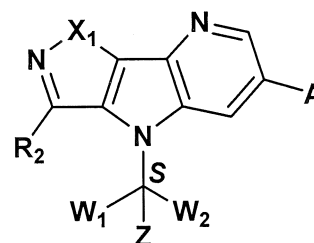
Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là có công thức II-1:



II-1

“R” trong công thức II-1 chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối của cacbon mà tiếp xúc với W_1 , W_2 và Z là cấu hình R khi cacbon này là cacbon không đối xứng.

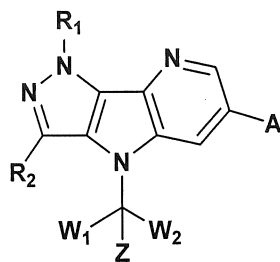
Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là có công thức II-2:



II-2

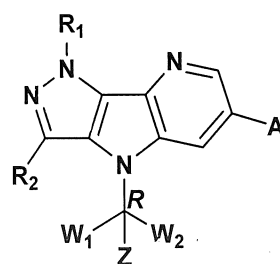
“S” trong công thức II-2 chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối của cacbon mà tiếp xúc với W_1 , W_2 và Z là cấu hình S khi cacbon này là cacbon không đối xứng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là có công thức III:



III.

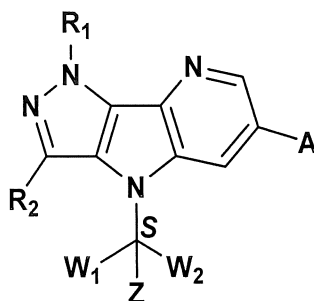
Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là có công thức III-1:



III-1

“R” trong công thức III-1 chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối của cacbon mà tiếp xúc với W₁, W₂ và Z là cấu hình R khi cacbon này là cacbon không đối xứng.

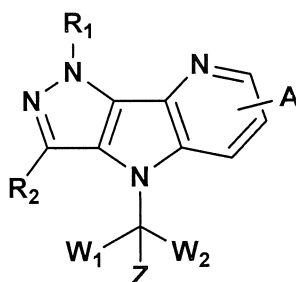
Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là có công thức III-2:



III-2

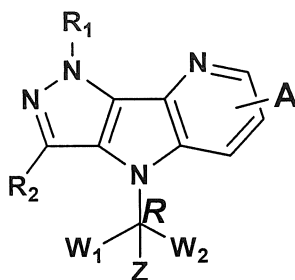
“S” trong công thức III-2 chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối của cacbon mà tiếp xúc với W₁, W₂ và Z là cấu hình S khi cacbon này là cacbon không đối xứng.

Trong một số phương án, hợp chất này là có công thức IV:



IV.

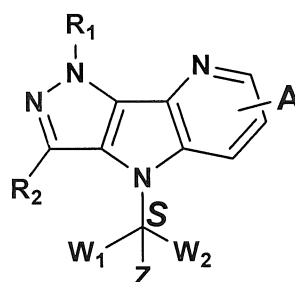
Trong một số phương án, hợp chất này là có công thức IV-1:



IV-1

“R” trong công thức IV-1 chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối của cacbon mà tiếp xúc với W₁, W₂ và Z là cấu hình R khi cacbon này là cacbon không đối xứng.

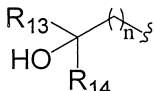
Trong một số phương án, hợp chất này là có công thức IV-2:



IV-2

“S” trong công thức IV-2 chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối của cacbon mà tiếp xúc với W₁, W₂ và Z là cấu hình S khi cacbon này là cacbon không đối xứng.

Trong một số phương án, trong đó R₁ được chọn từ hydro; đoteri; -SOR₁₁; -SO₂R₁₁;

-SO₂NR₁₁R₁₂; -C₁₋₆alkyl; ; -COOR₁₁; -COR₁₁; -CONR₁₁R₁₂; -POR₁₁R₁₂; -C₅₋₆heteroarylchứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; -C₃₋₈dị vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; hoặc -C₃₋₈carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, -NH₂, -NH(C₁₋₆alkyl), -N(C₁₋₆alkyl)₂ hoặc -C₃₋₈carbocyclic;

Mỗi gốc R₁₁ và R₁₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkylen-C₃₋₈carbocyclic hoặc -C₃₋₈carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₆alkyl), -N(C₁₋₆alkyl)₂, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, -SO₂(C₁₋₆alkyl) hoặc -C₃₋₈carbocyclic; hoặc

R₁₁ và R₁₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng

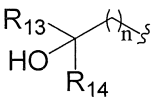
4-6 cạnh, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri; halogen; -OH; oxo; -CN; -C₁₋₆alkyl; -C₁₋₆alkoxy; -SO₂(C₁₋₆alkyl); -CON(C₁₋₆alkyl)₂; -SO₂N(C₁₋₆alkyl)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₆alkyl); -N(C₁₋₆alkyl)₂; -C₃₋₆dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; hoặc -C₁₋₆alkyl được thế bằng đoteri;

Mỗi gốc R₁₃ và R₁₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri hoặc -C₁₋₆alkyl; hoặc

R₁₃ và R₁₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon từ 3-6 cạnh, và mỗi vòng cacbon này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -NH₂, -CN, -C₁₋₆alkyl hoặc -C₁₋₆alkoxy;

n được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, trong đó R₁ được chọn từ hydro; đoteri; -SOR₁₁; -SO₂R₁₁;

-SO₂NR₁₁R₁₂; -C₁₋₃alkyl; ; -COOR₁₁; -COR₁₁; -CONR₁₁R₁₂; -POR₁₁R₁₂; -C₅₋₆heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; -C₃₋₆dị vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; hoặc -C₃₋₆carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃alkoxy, -NH₂, -NH(C₁₋₃alkyl), -N(C₁₋₃alkyl)₂ hoặc -C₃₋₆carbocyclic;

Mỗi gốc R₁₁ và R₁₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, -C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃alkylen-C₃₋₆carbocyclic hoặc -C₃₋₆carbocyclic, và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃alkyl), -N(C₁₋₃alkyl)₂, -C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃alkoxy, -SO₂(C₁₋₃alkyl) hoặc -C₃₋₆carbocyclic; hoặc

R₁₁ và R₁₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng từ 4-6 cạnh, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO₂, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc

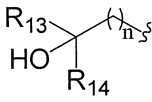
lập được chọn từ đoteri; -F; -Cl; -Br; -OH; oxo; -CN; -C₁₋₃alkyl; -C₁₋₃alkoxy; -SO₂(C₁₋₃alkyl); -CON(C₁₋₃alkyl)₂; -SO₂N(C₁₋₃alkyl)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₃alkyl); -N(C₁₋₃alkyl)₂; -C₄₋₆dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; hoặc -C₁₋₃alkyl được thế bằng đoteri;

Mỗi gốc R₁₃ và R₁₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri hoặc -C₁₋₃alkyl; hoặc

R₁₃ và R₁₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon từ 3-6 cạnh, và mỗi vòng cacbon này độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -NH₂, -CN, -C₁₋₃alkyl hoặc -C₁₋₃alkoxy;

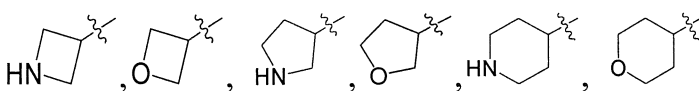
n được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, trong đó R₁ được chọn từ hydro; đoteri; -SOR₁₁; -SO₂R₁₁;

-SO₂NR₁₁R₁₂; metyl; etyl; propyl; isopropyl;  ; -COOR₁₁; -COR₁₁; -CONR₁₁R₁₂; -POR₁₁R₁₂; heteroaryl 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; heteroaryl 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 3 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 4 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; vòng cacbon 3 cạnh; vòng cacbon 4 cạnh; vòng cacbon 5 cạnh; hoặc vòng cacbon 6 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CH₂CH₃), -NH(CH(CH₃)₂), -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), vòng cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh;

Mỗi gốc R₁₁ và R₁₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl, isopropyl, -metylen-vòng cacbon 3 cạnh, -metylen-vòng cacbon 4 cạnh, -metylen-vòng cacbon 5 cạnh, -metylen-vòng cacbon 6 cạnh, -etylen-vòng cacbon 3 cạnh, -etylen-vòng cacbon 4 cạnh, -etylen-vòng cacbon 5 cạnh, -etylen-vòng cacbon 6 cạnh, vòng cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh;

và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CH₂CH₃), -NH(CH(CH₃)₂), -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, vòng cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh; hoặc

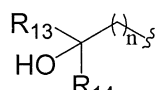
R₁₁ và R₁₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng 4 cạnh, vòng dị vòng 5 cạnh hoặc vòng dị vòng 6 cạnh, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO₂, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, oxo, -CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -CON(CH₂CH₂CH₃)₂, -CON(CH(CH₃)₂)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(CH₂CH₃)₂, -SO₂N(CH₂CH₂CH₃)₂, -SO₂N(CH(CH₃)₂)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CH₂CH₃), -NH(CH(CH₃)₂), -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), , metyl được thể bằng đoteri, etyl được thể bằng đoteri, propyl được thể bằng đoteri hoặc isopropyl được thể bằng đoteri;

Mỗi gốc R₁₃ và R₁₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl; hoặc

R₁₃ và R₁₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh, và mỗi vòng cacbon khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -NH₂, -CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy;

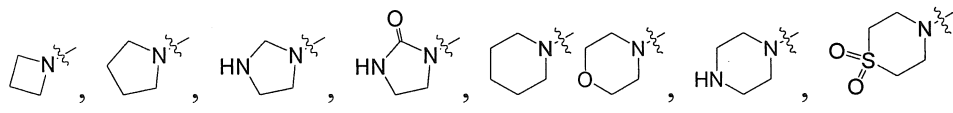
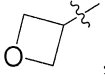
n được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, trong đó R₁ được chọn từ hydro; đoteri; -SOR₁₁; -SO₂R₁₁;

-SO₂NR₁₁R₁₂; metyl; etyl; propyl; isopropyl; ; -COOR₁₁; -COR₁₁;

-CONR₁₁R₁₂; -POR₁₁R₁₂; heteroaryl 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 6-cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; hoặc vòng cacbon 3 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃) hoặc vòng cacbon 3 cạnh;

Mỗi gốc R₁₁ hoặc R₁₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl, isopropyl, -metylen-vòng cacbon 3 cạnh hoặc vòng cacbon 3 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, metyl, metoxy, -SO₂CH₃ hoặc vòng cacbon 3 cạnh; hoặc

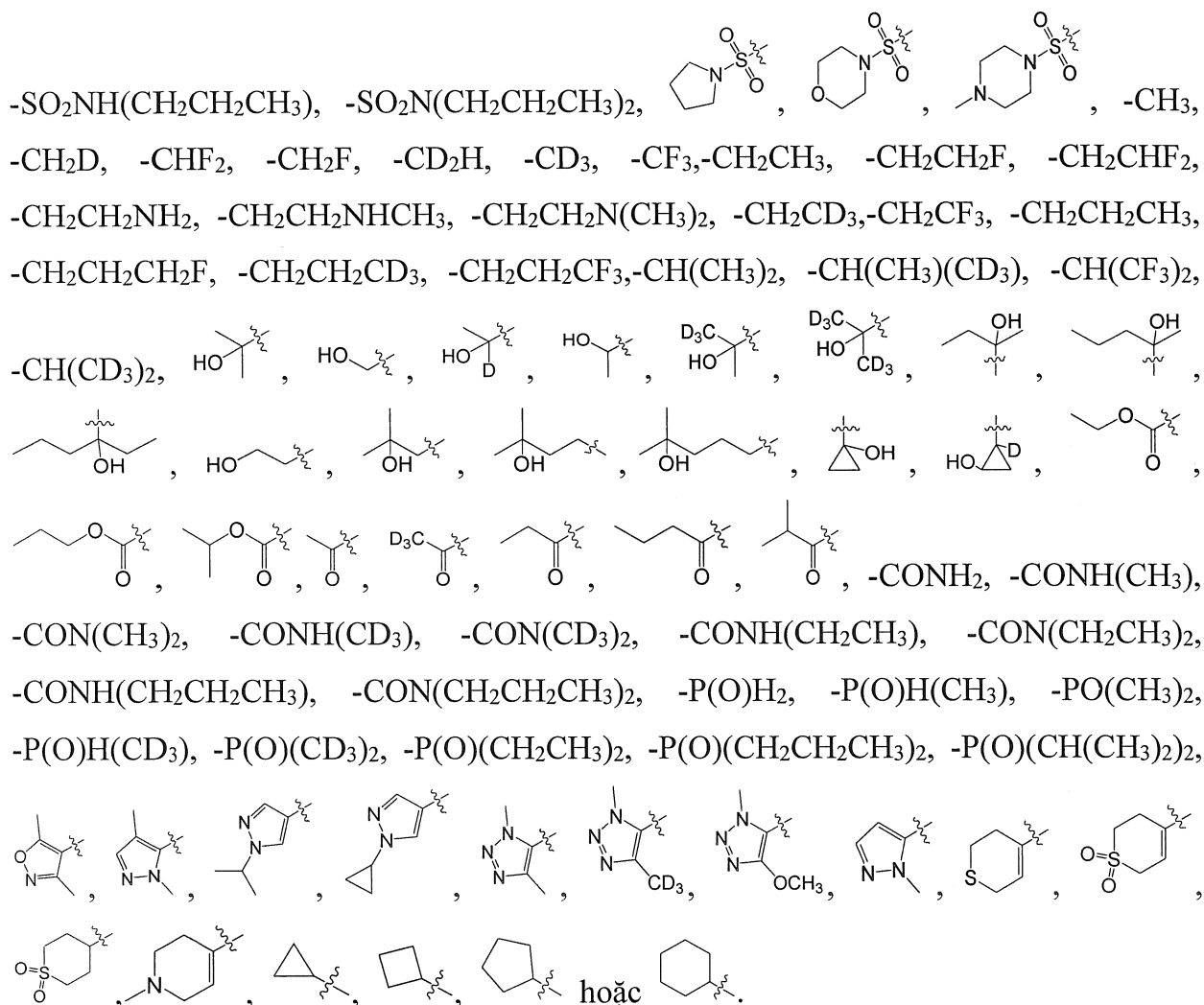
R₁₁ và R₁₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành dị vòng được chọn từ , và vòng dị vòng này độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, oxo, -CN, metyl, metoxy, -SO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, , , -CH₂D, -CHD₂ hoặc -CD₃;

Mỗi gốc R₁₃ và R₁₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl; hoặc

R₁₃ và R₁₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 cạnh, và vòng cacbon này độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -OH, metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl;

n được chọn từ 0 hoặc 1.

Trong một số phương án, trong đó R₁ được chọn từ hydro, đoteri, -SOCH₃, -SOCH₂CH₃, -SOCH₂CH₂CH₃, -SOCH(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂CD₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂CH(CD₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(CH₃), -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NH(CD₃), -SO₂N(CD₃)₂, -SO₂NH(CH₂CH₃), -SO₂N(CH₂CH₃)₂,



Trong một số phương án, trong đó R_1 được chọn từ $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$,
 hoặc $-\text{C}_{3-8}\text{carbocyclic}$; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4,
 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri,
 halogen, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$, hoặc $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2$;

R_{11} được chọn từ hydro, đoteri hoặc $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$;

Mỗi gốc R_{13} và R_{14} khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri hoặc $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$;

n được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6.

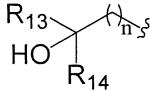
Trong một số phương án, trong đó R_1 được chọn từ $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$,
 hoặc $-\text{C}_{3-6}\text{carbocyclic}$; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4,
 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri,
 halogen, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkoxy}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})$ hoặc $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$;

R_{11} được chọn từ hydro, đoteri hoặc $-C_{1-3}alkyl$;

Mỗi gốc R_{13} và R_{14} khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri hoặc $-C_{1-3}alkyl$;

n được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, trong đó R_1 được chọn từ $-SO_2R_{11}$, metyl, etyl, propyl,

isopropyl, , vòng cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CH₂CH₃), -NH(CH(CH₃)₂), -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃) hoặc -N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃);

R_{11} được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl;

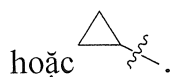
Mỗi gốc R_{13} và R_{14} khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl;

n được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, trong đó R_1 được chọn từ $-SO_2CH_3$, $-SO_2CD_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2CH(CD_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, , , , , , , , , , , , ,  hoặc .

Trong một số phương án, trong đó R_1 được chọn từ hydro, đoteri, $-SO_2CH_3$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, , , hoặc .

Trong một số phương án, trong đó R_1 được chọn từ $-SO_2CH_3$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, , 



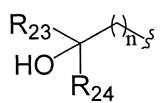
Trong một số phương án, trong đó R_1 là $-C_{1-6}alkyl$.

Trong một số phương án, trong đó R_1 là $-C_{1-3}alkyl$.

Trong một số phương án, trong đó R_1 được chọn từ methyl, ethyl, propyl hoặc isopropyl.

Trong một số phương án, trong đó R_1 là methyl.

Trong một số phương án, trong đó R_2 được chọn từ hydro; đoteri; halogen; $-OR_{21}$;

$-NR_{21}R_{22}$; $-CN$; $-SR_{21}$; $-SOR_{21}$; $-SO_2R_{21}$; $-SO_2NR_{21}R_{22}$; $-C_{1-6}alkyl$;  ;
 $-C_{2-6}alkenyl$; $-COOR_{21}$; $-COR_{21}$; $-CONR_{21}R_{22}$; $-NR_{21}COR_{22}$; $-NR_{21}SO_2R_{22}$; $-POR_{21}R_{22}$;
 $-C_{5-6}heteroaryl$ chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO_2 ;
 $-C_{3-8}đi$ vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO_2 ;
 hoặc $-C_{3-8}carbocyclic$; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, $-OH$, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{1-6}alkoxy$ hoặc $-C_{3-8}carbocyclic$;

Mỗi gốc R_{21} và R_{22} khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{1-6}alkylen-C_{3-8}carbocyclic$ hoặc $-C_{3-8}carbocyclic$; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{1-6}alkoxy$, $-SO_2(C_{1-6}alkyl)$ hoặc $-C_{3-8}carbocyclic$; hoặc

R_{21} và R_{22} cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng từ 4-6 cạnh, mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO_2 , và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri; halogen; $-OH$; oxo; $-CN$; $-C_{1-6}alkyl$; $-C_{1-6}alkoxy$; $-SO_2(C_{1-6}alkyl)$; $-CON(C_{1-6}alkyl)_2$; $-SO_2N(C_{1-6}alkyl)_2$; $-NH_2$; $-NH(C_{1-6}alkyl)$; $-N(C_{1-6}alkyl)_2$; $-C_{3-6}đi$ vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; hoặc $-C_{1-6}alkyl$ được thể bằng đoteri;

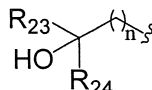
Mỗi gốc R_{23} và R_{24} khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri hoặc $-C_{1-6}alkyl$; hoặc

R_{23} và R_{24} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng

cacbon từ 3-6 cạnh, và mỗi vòng cacbon này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -NH₂, -CN, -C₁₋₆alkyl hoặc -C₁₋₆alkoxy;

n được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6.

Trong một số phương án, trong đó R₂ được chọn từ hydro; đoteri; -F; -Cl; -Br; -OR₂₁;

-NR₂₁R₂₂; -CN; -SR₂₁; -SOR₂₁; -SO₂R₂₁; -SO₂NR₂₁R₂₂; -C₁₋₃alkyl;  ;
 -C₂₋₃alkenyl; -COOR₂₁; -COR₂₁; -CONR₂₁R₂₂; -NR₂₁COR₂₂; -NR₂₁SO₂R₂₂; -POR₂₁R₂₂;
 -C₅₋₆heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂;
 -C₃₋₆dị vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂;
 hoặc -C₃₋₆carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃alkoxy hoặc -C₃₋₆carbocyclic;

Mỗi gốc R₂₁ hoặc R₂₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, -C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃alkylen-C₃₋₆carbocyclic hoặc -C₃₋₆carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃alkyl), -N(C₁₋₃alkyl)₂, -C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃alkoxy, -SO₂(C₁₋₃alkyl) hoặc -C₃₋₆carbocyclic; hoặc

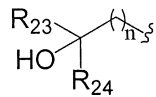
R₂₁ và R₂₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng từ 4-6 cạnh, mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO₂, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri; -F; -Cl; -Br; -OH; oxo; -CN; -C₁₋₃alkyl; -C₁₋₃alkoxy; -SO₂(C₁₋₃alkyl); -CON(C₁₋₃alkyl)₂; -SO₂N(C₁₋₃alkyl)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₃alkyl); -N(C₁₋₃alkyl)₂; -C₄₋₆dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; hoặc -C₁₋₃alkyl được thể bằng đoteri;

Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri hoặc -C₁₋₃alkyl; hoặc

R₂₃ và R₂₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon từ 3-6 cạnh, và mỗi vòng cacbon này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -NH₂, -CN, -C₁₋₃alkyl hoặc -C₁₋₆alkoxy;

n được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, trong đó R_2 được chọn từ hydro; đoteri; -F; -Cl; -Br; -OR₂₁; -NR₂₁R₂₂; -CN; -SR₂₁; -SOR₂₁; -SO₂R₂₁; -SO₂NR₂₁R₂₂; metyl; etyl; propyl; isopropyl;



; etenyl; propenyl; -COOR₂₁; -COR₂₁; -CONR₂₁R₂₂; -NR₂₁COR₂₂; -NR₂₁SO₂R₂₂; -POR₂₁R₂₂; heteroaryl 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; heteroaryl 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 3 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 4 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; vòng cacbon 3 cạnh; vòng cacbon 4 cạnh; vòng cacbon 5 cạnh; hoặc vòng cacbon 6 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, vòng cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh;

Mỗi gốc R₂₁ hoặc R₂₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl, isopropyl, -metylen-vòng cacbon 3 cạnh, -metylen-vòng cacbon 4 cạnh, -metylen-vòng cacbon 5 cạnh, -metylen-vòng cacbon 6 cạnh, -etylen-vòng cacbon 3 cạnh, -etylen-vòng cacbon 4 cạnh, -etylen-vòng cacbon 5 cạnh, -etylen-vòng cacbon 6 cạnh, vòng cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CH₂CH₃), -NH(CH(CH₃)₂), -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, vòng cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh; hoặc

R₂₁ và R₂₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng 4 cạnh, vòng dị vòng 5 cạnh, vòng dị vòng 6 cạnh, mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO₂, và mỗi vòng dị

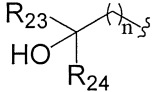
vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, oxo, -CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -CON(CH₂CH₂CH₃)₂, -CON(CH(CH₃)₂)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(CH₂CH₃)₂, -SO₂N(CH₂CH₂CH₃)₂, -SO₂N(CH(CH₃)₂)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CH₂CH₃), -NH(CH(CH₃)₂), -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), HN , , HN , , HN , , metyl được thể bằng đoteri, etyl được thể bằng đoteri, propyl được thể bằng đoteri hoặc isopropyl được thể bằng đoteri;

Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl; hoặc

R₂₃ và R₂₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh, và mỗi vòng cacbon này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -NH₂, -CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy;

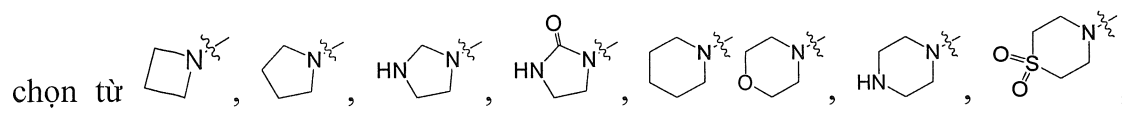
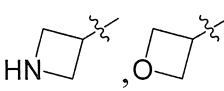
n được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, trong đó R₂ độc lập được chọn từ hydro; đoteri; -F; -Cl; -Br; -OR₂₁; -NR₂₁R₂₂; -CN; -SR₂₁; -SOR₂₁; -SO₂R₂₁; -SO₂NR₂₁R₂₂; metyl; etyl; propyl;

isopropyl; ; etenyl; -COOR₂₁; -COR₂₁; -CONR₂₁R₂₂; -NR₂₁COR₂₂; -NR₂₁SO₂R₂₂; -POR₂₁R₂₂; heteroaryl 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; dị vòng 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO₂; hoặc vòng cacbon 3 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy hoặc vòng cacbon 3 cạnh;

Mỗi gốc R₂₁ và R₂₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl, isopropyl, -metylen-vòng cacbon 3 cạnh hoặc vòng cacbon 3 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi

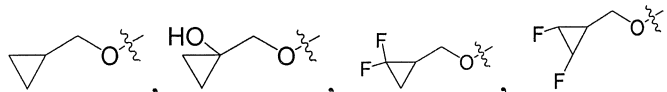
phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, metyl, metoxy, -SO₂CH₃ hoặc vòng cacbon 3 cạnh; hoặc

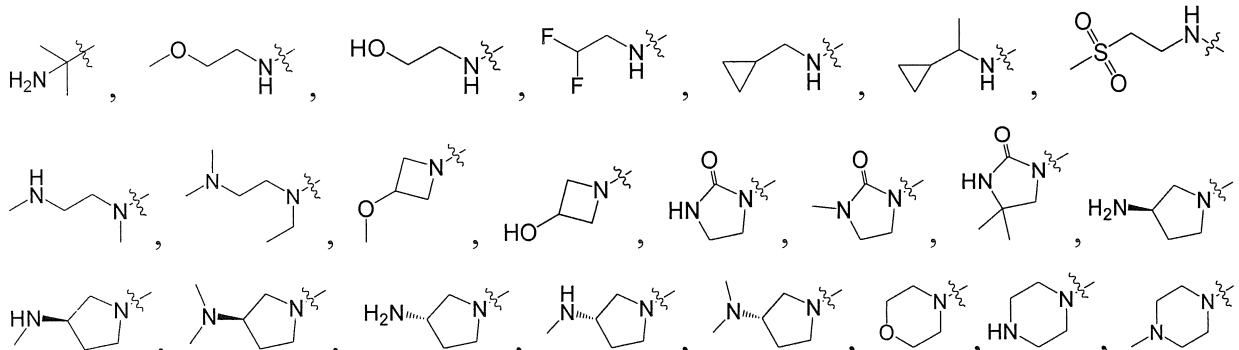
R₂₁ và R₂₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành dị vòng được chọn từ , và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, oxo, -CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, -SO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, , -CH₂D, -CHD₂ hoặc -CD₃;

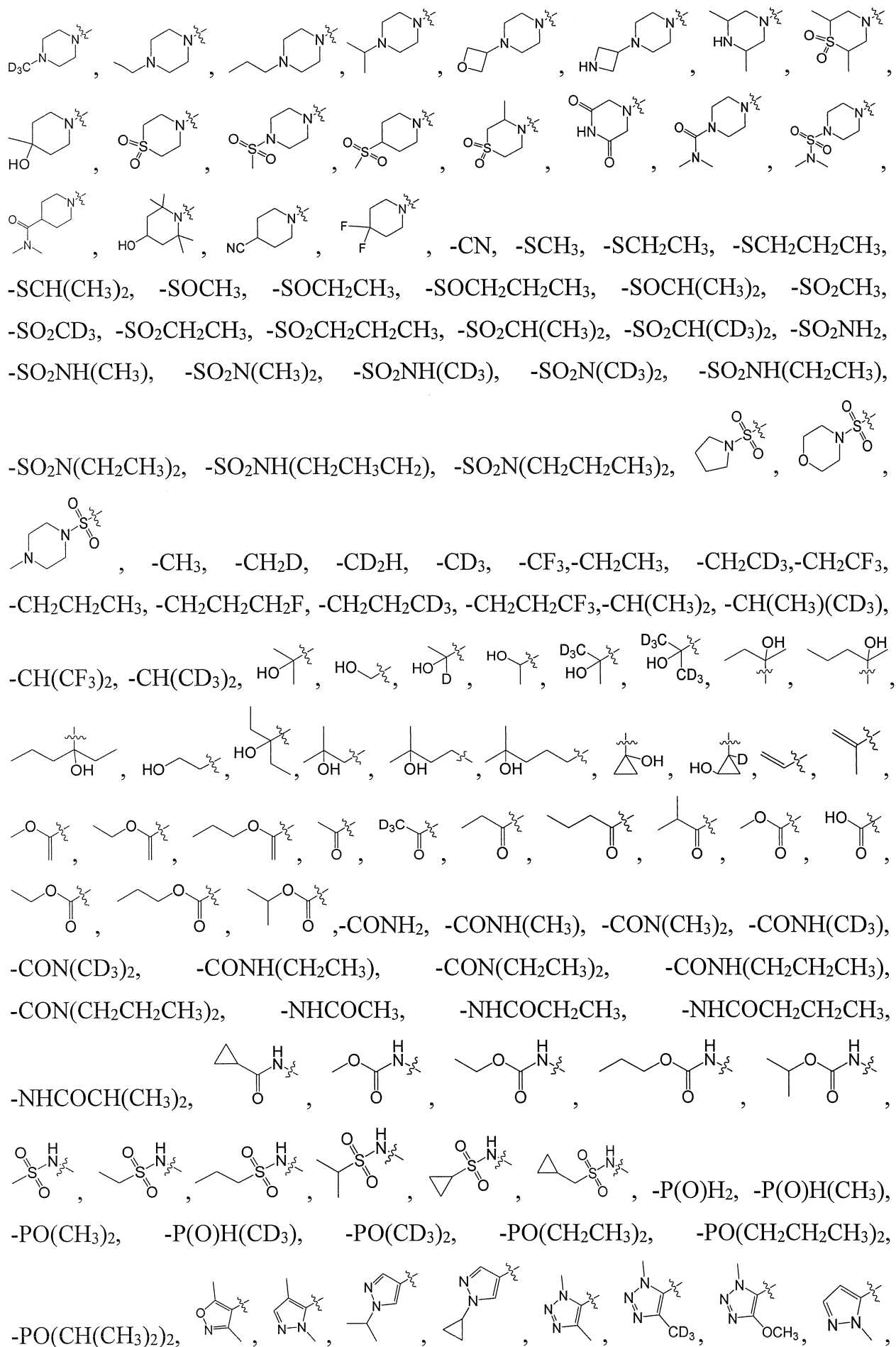
Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl; hoặc

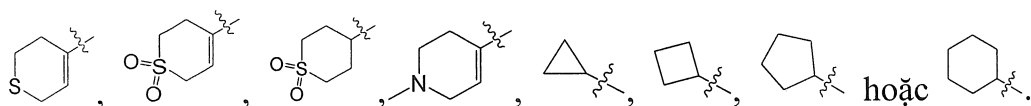
R₂₃ và R₂₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon 3 cạnh, và vòng cacbon này độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -NH₂, -CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; n được chọn từ 0 hoặc 1.

Trong một số phương án, trong đó R₂ được chọn từ hydro, đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCF₂CH₃, -OCH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂NHCH₃,

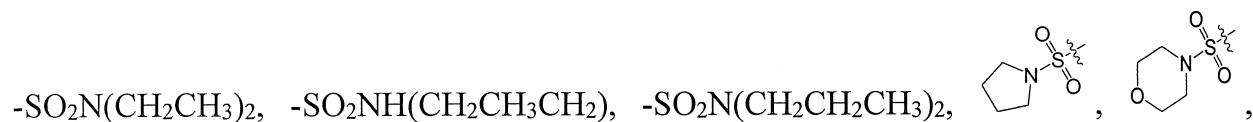
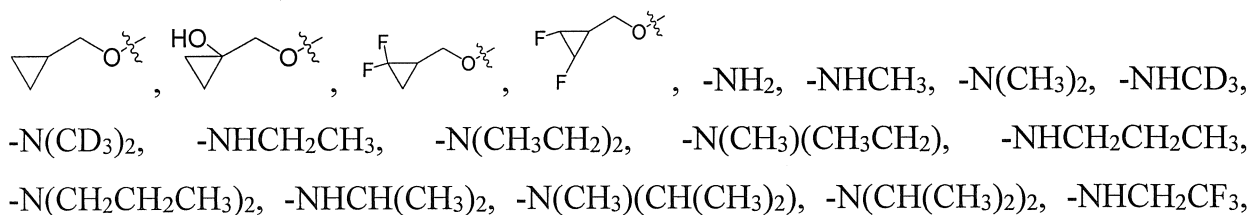
, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCD₃, -N(CD₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃CH₂)₂, -N(CH₃)(CH₃CH₂), -NHCH₂CH₂CH₃, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH(CH₃)₂), -N(CH(CH₃)₂)₂, -NHCH₂CF₃,

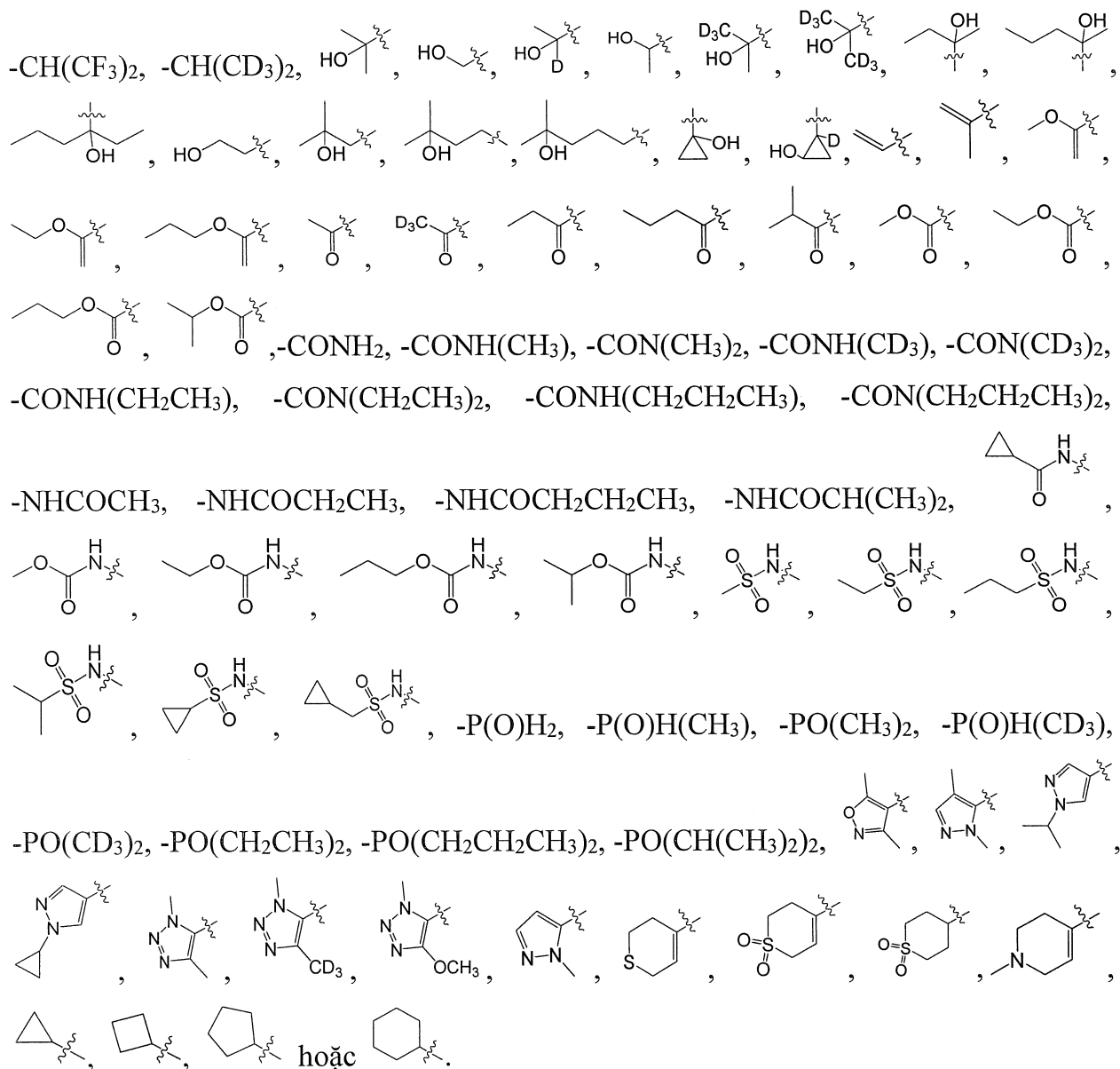




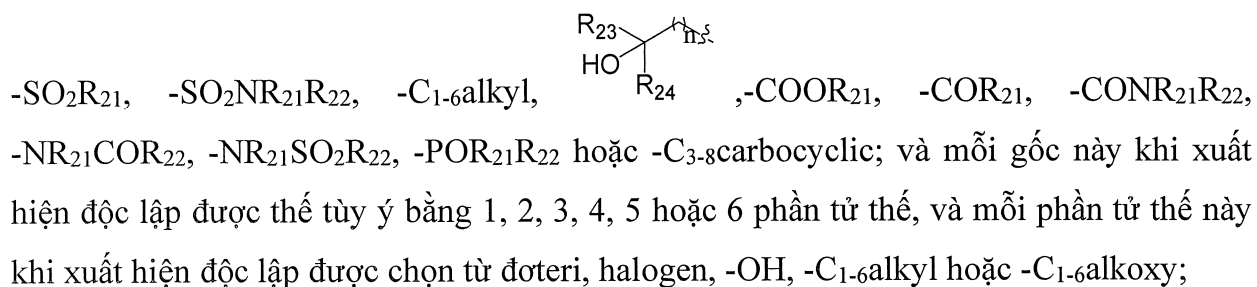


Trong một số phương án, trong đó R₂ được chọn từ hydro, đơteri, -F, -Cl, -Br, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCF₂CH₃, -OCH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂NHCH₃,





Trong một số phương án, trong đó R_2 được chọn từ hydro, đơteri, halogen, $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$,



Mỗi gốc R_{21} hoặc R_{22} khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đơteri hoặc $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; hoặc

R_{21} và R_{22} cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng từ 4-6 cạnh, mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S hoặc SO_2 , và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập

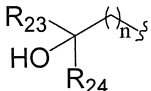
được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri; oxo; -C₁₋₆alkyl; -NH(C₁₋₆alkyl); hoặc -C₃₋₆dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O;

Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri hoặc -C₁₋₆alkyl; hoặc

R₂₃ và R₂₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon từ 3-6 cạnh, và mỗi vòng cacbon này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -OH hoặc -C₁₋₆alkyl;

n được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6.

Trong một số phương án, trong đó R₂ được chọn từ hydro, đoteri, halogen, -NR₂₁R₂₂,

-SO₂R₂₁, -SO₂NR₂₁R₂₂, -C₁₋₃alkyl, , -COOR₂₁, -COR₂₁, -CONR₂₁R₂₂, -NR₂₁COR₂₂, -NR₂₁SO₂R₂₂, -POR₂₁R₂₂ hoặc -C₃₋₆carbocyclic; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -OH, -C₁₋₃alkyl hoặc -C₁₋₃alkoxy;

Mỗi gốc R₂₁ hoặc R₂₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri hoặc -C₁₋₃alkyl; hoặc

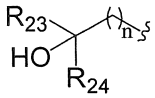
R₂₁ và R₂₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng 4 cạnh, vòng dị vòng 5 cạnh, vòng dị vòng 6 cạnh, mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện có thể chứa thêm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, oxo, -C₁₋₃alkyl, -NH(C₁₋₃alkyl) hoặc -C₄₋₆dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O;

Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri hoặc -C₁₋₃alkyl; hoặc

R₂₃ và R₂₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng cacbon từ 3-6 cạnh, và mỗi vòng cacbon này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -OH hoặc -C₁₋₃alkyl;

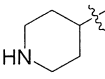
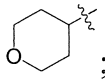
n được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, trong đó R₂ được chọn từ hydro, đoteri, -F, -Cl, -Br,

-NR₂₁R₂₂, -SO₂R₂₁, -SO₂NR₂₁R₂₂, metyl, etyl, propyl, isopropyl, ,
 -COOR₂₁, -COR₂₁, -CONR₂₁R₂₂, -NR₂₁COR₂₂, -NR₂₁SO₂R₂₂, -POR₂₁R₂₂, vòng cacbon 3
 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh hoặc vòng cacbon 6 cạnh; và mỗi gốc này
 khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử
 thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -OH, metyl, etyl, propyl,
 isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy;

Mỗi gốc R₂₁ hoặc R₂₂ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl,
 propyl hoặc isopropyl; hoặc

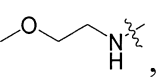
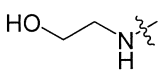
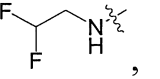
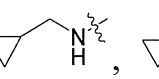
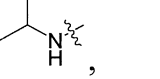
R₂₁ và R₂₂ cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng dị vòng
 5 cạnh, vòng dị vòng 6 cạnh, mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện vòng có thể chứa thêm 1
 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, và mỗi vòng dị vòng khi xuất hiện độc lập
 được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất
 hiện độc lập được chọn từ đoteri, oxo, metyl, etyl, propyl, isopropyl, -NHCH₃,

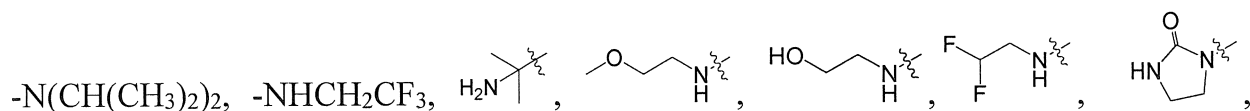
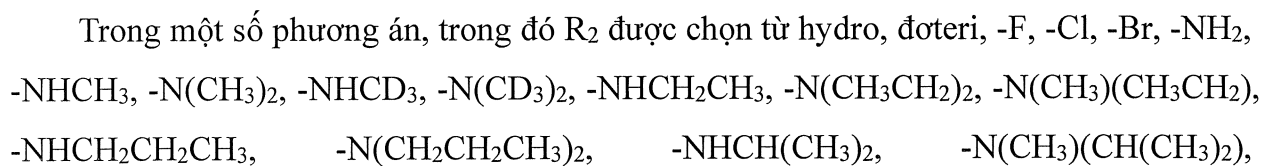
-NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, , , , ,
 hoặc  ;

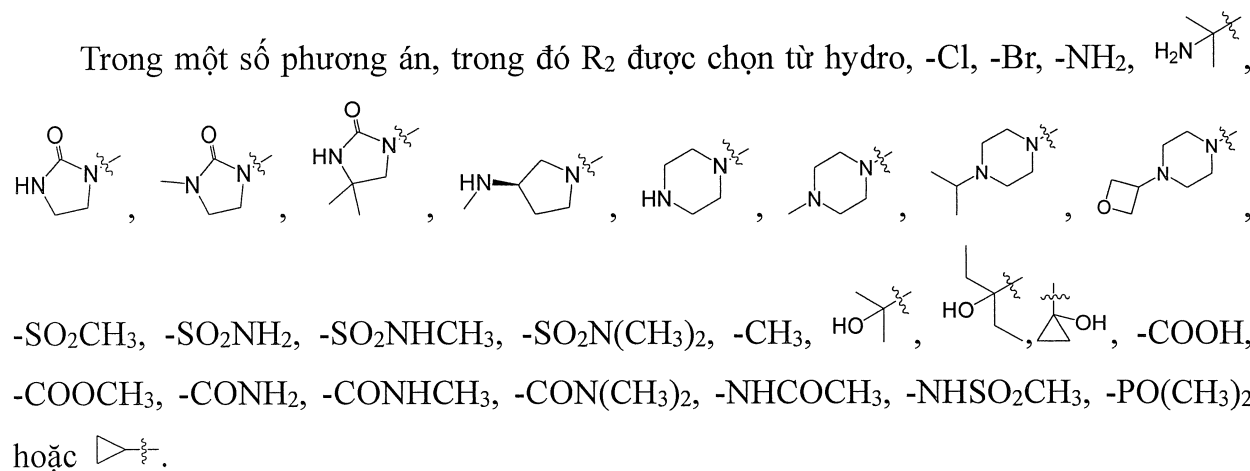
Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, metyl, etyl,
 propyl hoặc isopropyl; hoặc

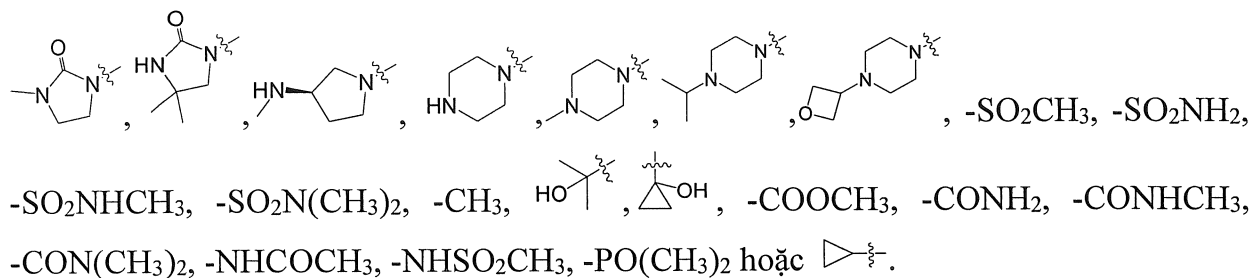
R₂₃ và R₂₄ cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai được gắn vào tạo thành vòng
 cacbon 3 cạnh, vòng cacbon 4 cạnh, vòng cacbon 5 cạnh, vòng cacbon 6 cạnh, và mỗi
 vòng cacbon này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử
 thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -OH, metyl, etyl,
 propyl hoặc isopropyl;

n được chọn từ 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, trong đó R₂ được chọn từ hydro, đoteri, -F, -Cl, -Br, -NH₂,
 -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCD₃, -N(CD₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃CH₂)₂, -N(CH₃)(CH₃CH₂),
 -NHCH₂CH₂CH₃, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH(CH₃)₂),
 -N(CH(CH₃)₂)₂, -NHCH₂CF₃, , , , , ,







Trong một số phương án, trong đó R₂ là R₂₄;

Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện là -C₁₋₆alkyl.

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện là -C₁₋₃alkyl.

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện được chọn từ methyl, ethyl, propyl hoặc isopropyl.

Trong một số phương án, trong đó R₂ là .

Trong một số phương án, trong đó A là .

Trong một số phương án, trong đó A là .

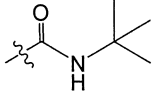
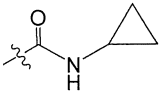
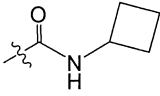
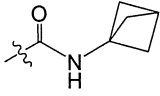
Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, halogen, -CN, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR₅, -SO₂NR₅R₆, -C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃alkoxy, -COR₅, -CONH₂, -CONHR₅, -CONR₅R₆, -P(O)H₂, -P(O)HR₅ hoặc -POR₅R₆; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen hoặc -OH;

Mỗi gốc R₅ và R₆ khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri; -C₁₋₃alkyl; -C₅₋₆aryl; -C₅₋₆heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; hoặc -C₃₋₆carbocyclic, và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen, -C₁₋₃alkyl hoặc -C₁₋₃alkoxy.

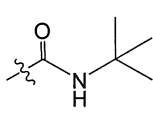
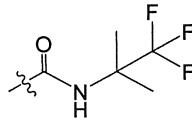
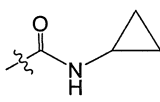
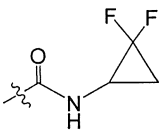
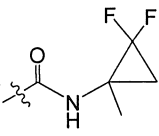
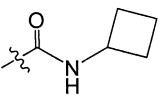
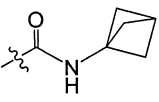
Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện độc lập được chọn

từ hydro, đoteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR₅, -SO₂NR₅R₆, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropyl, -CONH₂, -CONHR₅, -CONR₅R₆, -P(O)H₂, -P(O)HR₅ hoặc -POR₅R₆; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br hoặc -OH;

Mỗi gốc R₅ và R₆ khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri; metyl; etyl; propyl; isopropyl; phenyl; heteroaryl 5-cạnh chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; heteroaryl 6 cạnh chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, SO hoặc SO₂; vòng cacbon 3 cạnh; vòng cacbon 4 cạnh; vòng cacbon 5 cạnh; hoặc vòng cacbon 6 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropyl.

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -SOCH₃, -SOCH₂CH₃, -SOCH₂CH₂CH₃, -SOCH(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHCH₂CH₃, -SO₂NHCH₂CH₂CH₃, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(CH₂CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -SO₂N(CH₂CH₂CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, , , , , -CON(CH₃)₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -CON(CH₃)(CH₂CH₃), -CON(CH₂CH₂CH₃)₂, -P(O)H₂, -P(O)HCH₃, -P(O)HCH₂CH₃, -P(O)HCH₂CH₂CH₃, -P(O)HCH(CH₃)₂, -PO(CH₃)₂, -PO(CH₂CH₃)₂, -PO(CH₃)(CH₂CH₃) hoặc -PO(CH₂CH₂CH₃)₂; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F hoặc metyl.

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện độc lập được chọn từ hydro, đoteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -SOCH₃, -SOCD₃, -SOCH₂CH₃, -SOCH₂CH₂CH₃, -SOCH(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂CD₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHCD₃, -SO₂NHCH₂CH₃,

$-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCD}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCD}_2\text{CD}_3$,
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, , , ,
, , , , $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{H}_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{HCH}_3$, $-\text{P}(\text{O})\text{HCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{P}(\text{O})\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{P}(\text{O})\text{HCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{PO}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{PO}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$
 hoặc $-\text{PO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

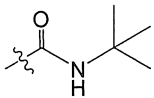
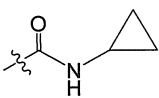
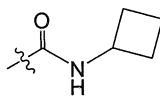
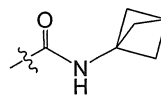
Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R_3 và R_4 khi xuất hiện độc lập được chọn từ $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_5$ hoặc $-\text{CONR}_5\text{R}_6$; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri hoặc halogen;

Mỗi gốc R_5 và R_6 khi xuất hiện độc lập được chọn từ $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}_{3-6}\text{carbocyclic}$, và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, halogen hoặc $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$.

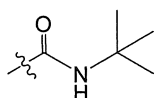
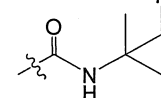
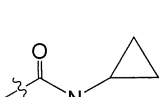
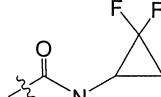
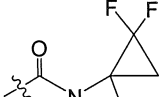
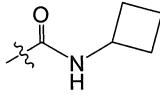
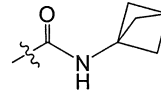
Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R_3 và R_4 khi xuất hiện độc lập được chọn từ metyl, etyl, propyl, isopropyl, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_5$ hoặc $-\text{CONR}_5\text{R}_6$; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ hoặc $-\text{Br}$;

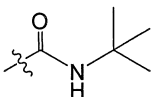
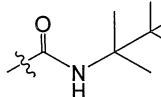
Mỗi gốc R_5 và R_6 khi xuất hiện độc lập được chọn từ metyl, etyl, propyl, isopropyl, hợp chất vòng 3-cạnh, hợp chất vòng 4-cạnh, hợp chất vòng 5-cạnh hoặc hợp chất vòng 6-cạnh, và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl.

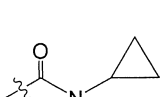
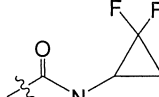
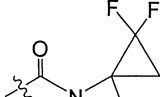
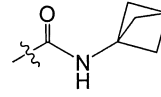
Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R_3 hoặc R_4 khi xuất hiện độc lập được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

-CONHCH(CH₃)₂, , , , ,
 -CON(CH₃)₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -CON(CH₃)(CH₂CH₃) hoặc -CON(CH₂CH₂CH₃)₂; và mỗi
 gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi
 phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F hoặc metyl.

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ hoặc R₄ khi xuất hiện độc lập được
 chọn từ -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CD₂CD₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CD₃,
 -CH(CH₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCD₃, -CONHCH₂CH₃,

-CONHCD₂CD₃, -CONHCH₂CH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, , ,
, , , , ,
 -CON(CH₃)₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -CON(CH₃)(CH₂CH₃) hoặc -CON(CH₂CH₂CH₃)₂.

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ hoặc R₄ khi xuất hiện độc lập được
 chọn từ -CH₃, -CD₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, , ,

, ,  hoặc .

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện độc lập được chọn
 từ -C₁₋₃alkyl, và -C₁₋₃alkyl này độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế,
 và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được chọn từ đoteri, -F, -Cl hoặc -Br.

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện độc lập được chọn
 từ metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý
 bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được
 chọn từ đoteri, -F, -Cl hoặc -Br.

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện độc lập được chọn
 từ metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý
 bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện độc lập được
 chọn từ đoteri hoặc -F.

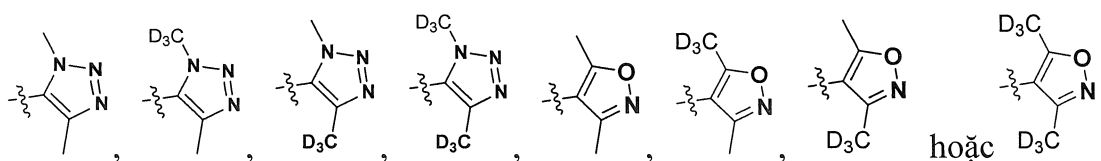
Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện độc lập được chọn

từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{D}$, $-\text{CD}_2\text{H}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CD}_3)$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ hoặc $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$.

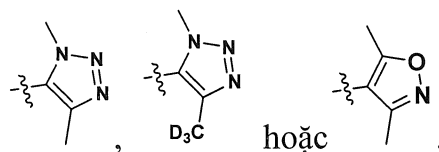
Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R_3 và R_4 khi xuất hiện được chọn từ $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 đoteri.

Trong một số phương án, trong đó mỗi gốc R_3 và R_4 khi xuất hiện được chọn từ metyl, etyl, propyl, isopropyl, metyl được thế bằng đoteri, etyl được thế bằng đoteri, propyl được thế bằng đoteri hoặc isopropyl được thế bằng đoteri.

Trong một số phương án, trong đó A được chọn từ:

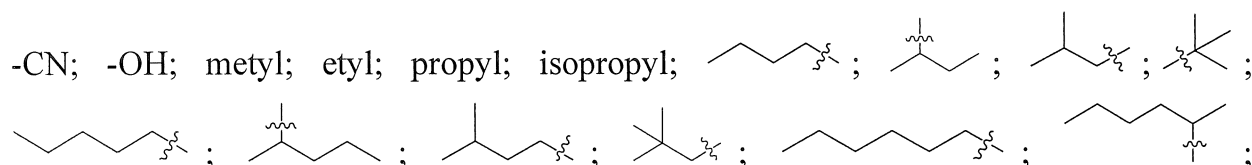


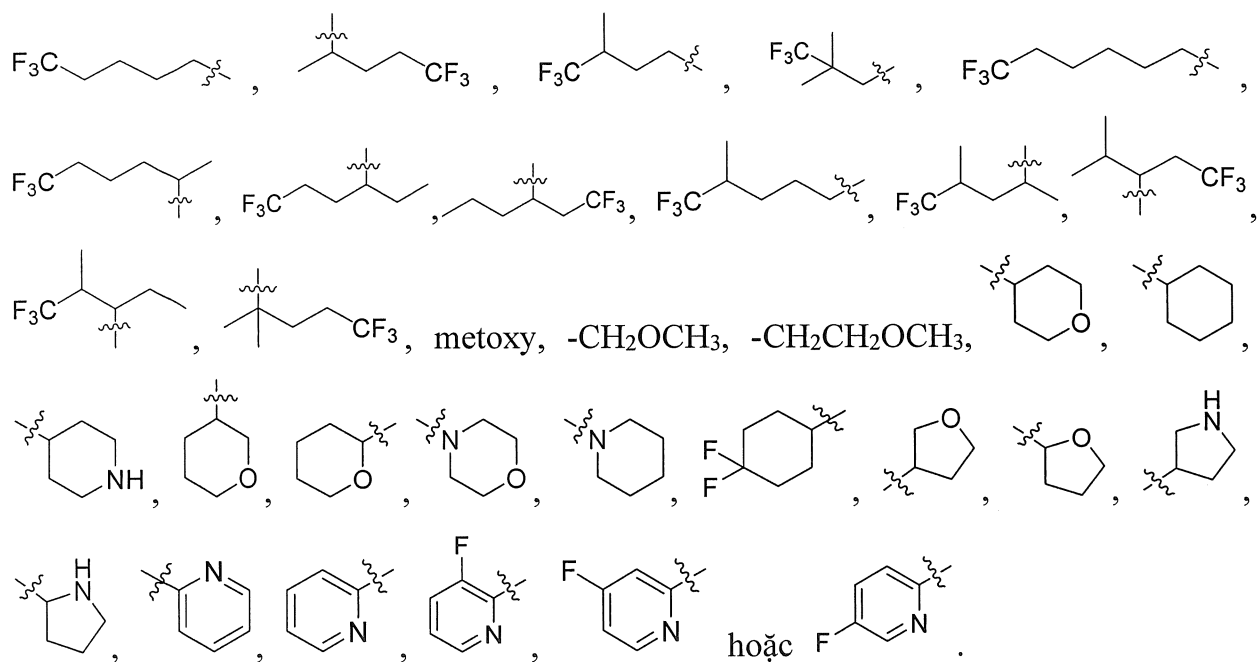
Trong một số phương án, trong đó A độc lập được chọn từ:



Trong một số phương án, trong đó W_1 được chọn từ hydro; đoteri; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{OH}$; carboxyl; $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; $-\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$; $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-C}_{1-3}\text{alkoxy}$; phenyl; heteroaryl 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O; heteroaryl 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O; dị vòng 3-cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O; dị vòng 4-cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O; dị vòng 5-cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O; dị vòng 6-cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O; vòng cacbon 3 cạnh; vòng cacbon 4 cạnh; vòng cacbon 5 cạnh; hoặc vòng cacbon 6 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện được chọn từ đoteri, halogen, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, carboxyl, $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, hoặc $-\text{C}_{1-3}\text{alkoxy}$.

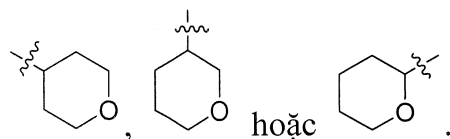
Trong một số phương án, trong đó W_1 được chọn từ hydro; đoteri; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{NH}_2$;



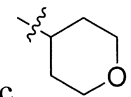


Trong một số phương án, trong đó W_1 được chọn từ $-C_{1-6}alkyl$ được thế bằng F hoặc dị vòng 6-cạnh chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ O.

Trong một số phương án, trong đó W_1 được chọn từ $-C_{1-6}alkyl$ được thế bằng F,



Trong một số phương án, trong đó W_1 được chọn từ $-CH_2CH_2CF_3$ hoặc

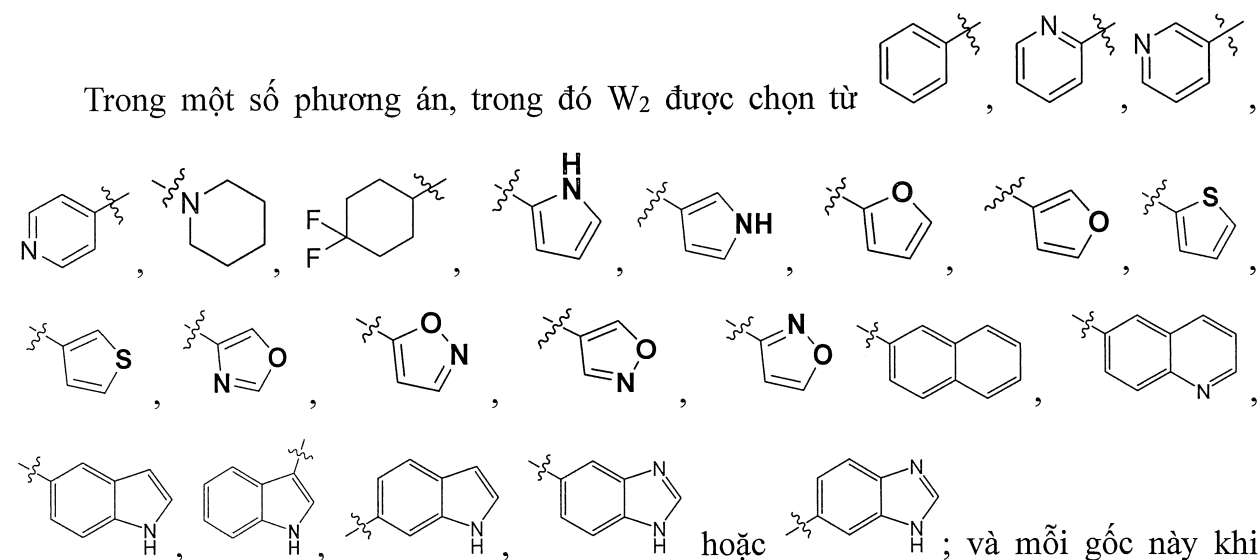


Trong một số phương án, trong đó W_2 được chọn từ hydro; đơteri; -F; -Cl; -NH₂; -CN; -OH; carboxyl; $-C_{1-3}alkyl$; $-C_{1-3}alkoxy$; phenyl; naphtyl; heteroaryl 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; heteroaryl 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; heteroaryl 7-cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; heteroaryl 8-cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; heteroaryl 9-cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; heteroaryl 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; dị vòng 3-cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; dị vòng 4 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; dị vòng 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; dị vòng 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; vòng cacbon 3 cạnh; vòng cacbon 4 cạnh; vòng cacbon 5 cạnh; hoặc vòng

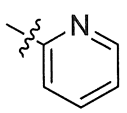
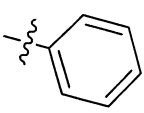
carbon 6 cạnh; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện được chọn từ đoteri, halogen, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

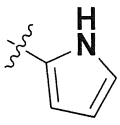
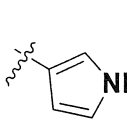
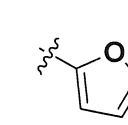
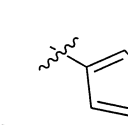
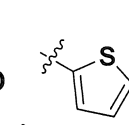
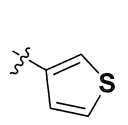
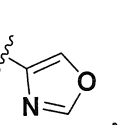
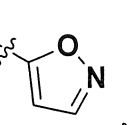
Trong một số phương án trong đó W₂ được chọn từ hydro; đoteri; phenyl; heteroaryl 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; hoặc heteroaryl 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện được chọn từ đoteri, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

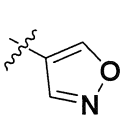
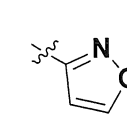
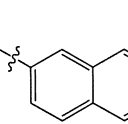
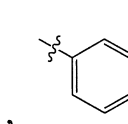
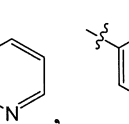
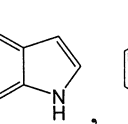
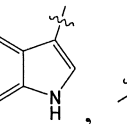
Trong một số phương án, trong đó W₂ được chọn từ phenyl; heteroaryl 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S; hoặc heteroaryl 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện được chọn từ -F, -Cl, -Br, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

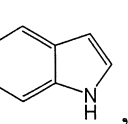
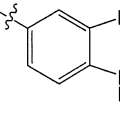
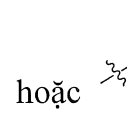


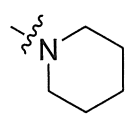
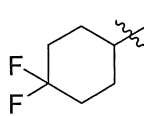
xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện được chọn từ -F, -Cl, metyl hoặc metoxy.

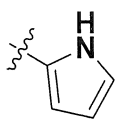
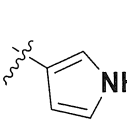
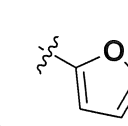
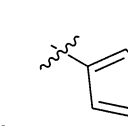
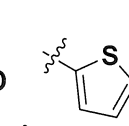
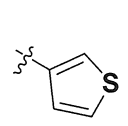
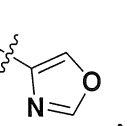
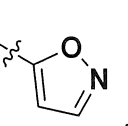
Trong một số phương án, trong đó W_2 được chọn từ , ,

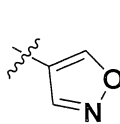
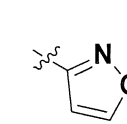
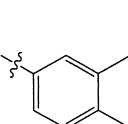
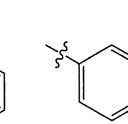
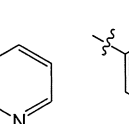
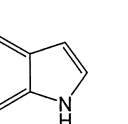
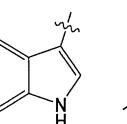
, , , , , , , ,

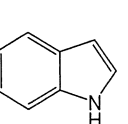
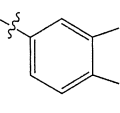
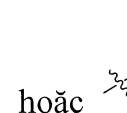
, , , , , , ,

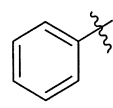
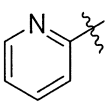
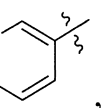
, hoặc  hoặc ; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện được chọn từ -F, -Cl, methyl hoặc metoxy.

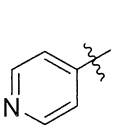
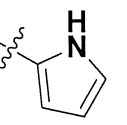
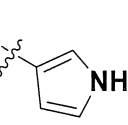
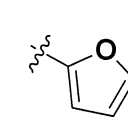
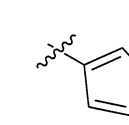
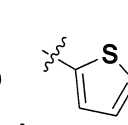
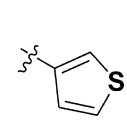
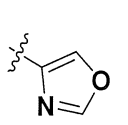
Trong một số phương án, trong đó W_2 được chọn từ , ,

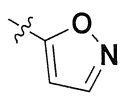
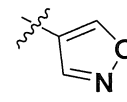
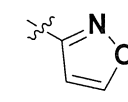
, , , , , , , ,

, , , , , , ,

, hoặc  hoặc ; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện được chọn từ -F, -Cl, methyl hoặc metoxy.

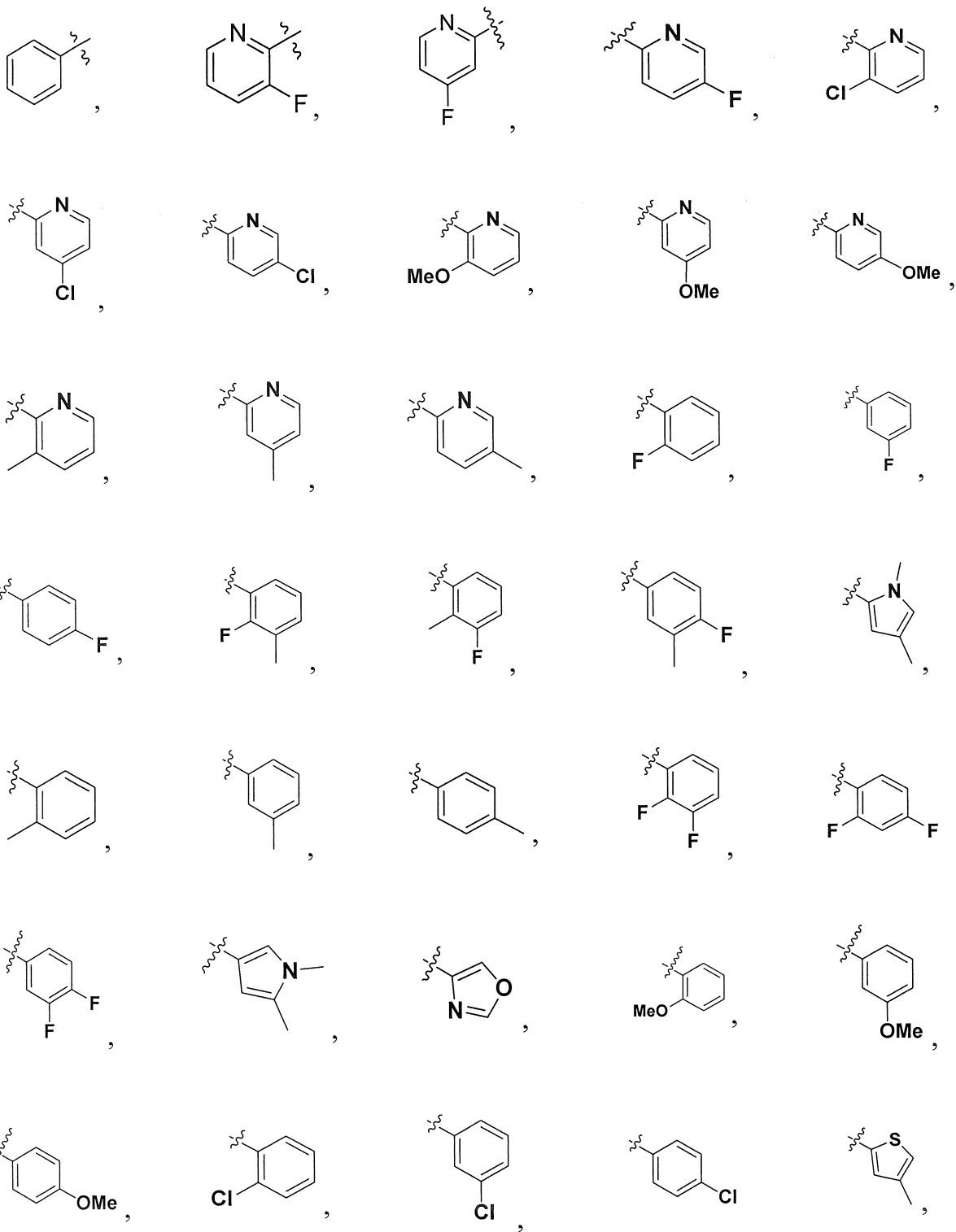
Trong một số phương án, trong đó W_2 được chọn từ , , ,

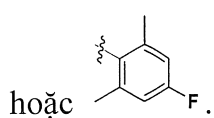
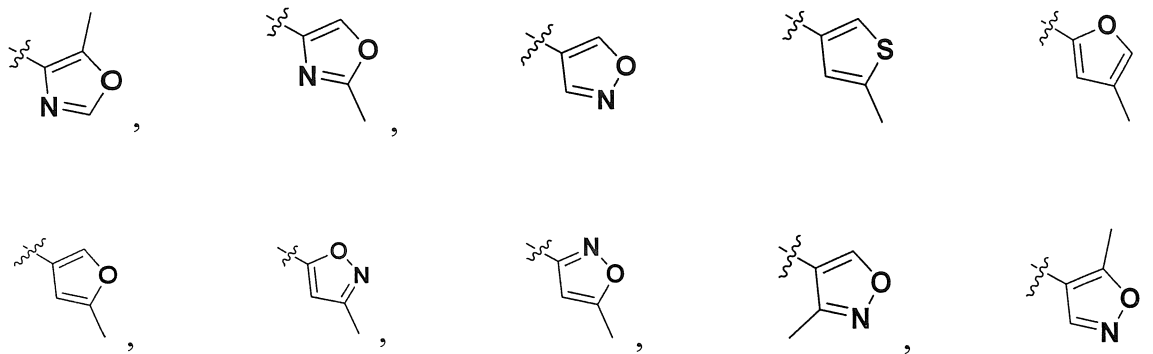
, , , , , , , ,

, , ; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thế tùy ý

bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện được chọn từ -F, -Cl, metyl hoặc metoxy.

Trong một số phương án, trong đó W₂ độc lập được chọn từ:





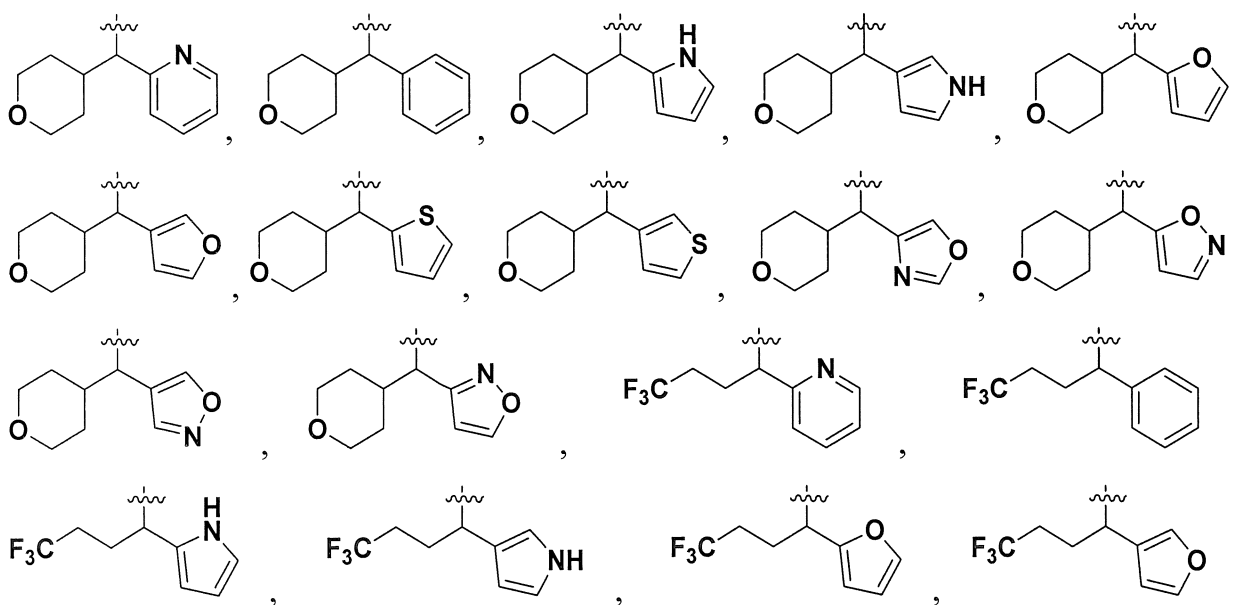
Trong một số phương án, trong đó Z được chọn từ hydro, đoteri, -F, -Cl, -OH, -C₁₋₃alkyl hoặc -C₁₋₃alkoxy.

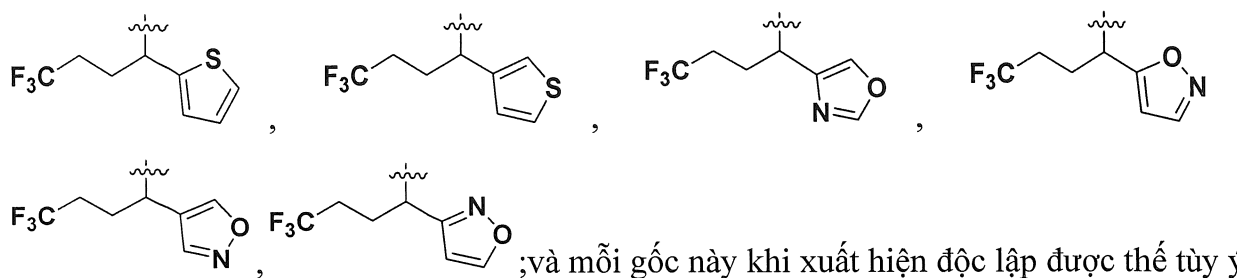
Trong một số phương án, trong đó Z được chọn từ hydro, đoteri, -F, -Cl, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Trong một số phương án, trong đó Z được chọn từ hydro hoặc đoteri.

Trong một số phương án, trong đó Z là hydro.

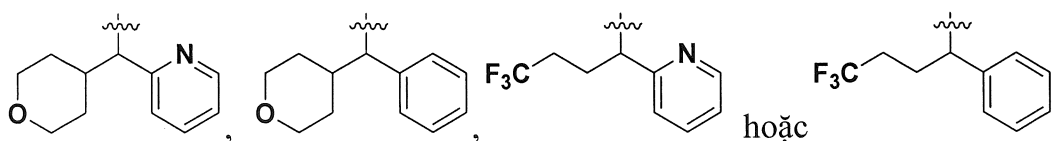
Trong một số phương án, trong đó, được chọn từ:





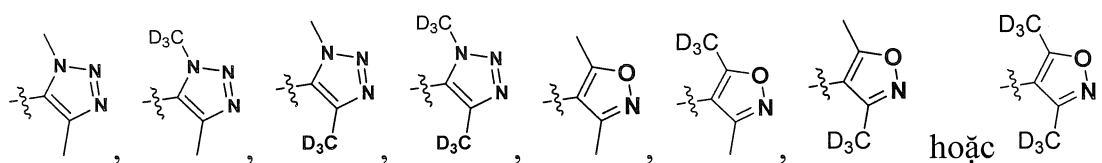
bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện được chọn từ -F, -Cl, -Br, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Trong một số phương án, trong đó, được chọn từ:



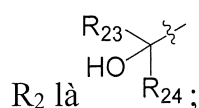
và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể, và mỗi phần tử thể này khi xuất hiện được chọn từ -F, -Cl, methyl hoặc metoxy.

Trong một số phương án, trong đó A độc lập được chọn từ:

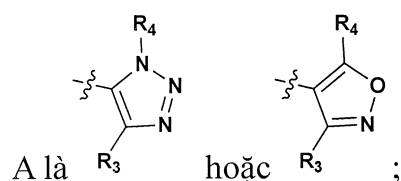


Trong một số phương án, trong đó,

R₁ là -C₁₋₆alkyl;



Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện là -C₁₋₆alkyl;



Mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện được chọn từ -C₁₋₆alkyl hoặc -C₁₋₆alkyl được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 đoteri;

W₁ được chọn từ -C₁₋₆alkyl được thể bằng -F hoặc dị vòng 6-cạnh chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ O;

W₂ được chọn từ phenyl; heteroaryl 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; hoặc heteroaryl 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được

chọn từ N, O, hoặc S; và mỗi gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện được chọn từ -F, -Cl, -Br, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy;

Z được chọn từ hydro hoặc đoteri.

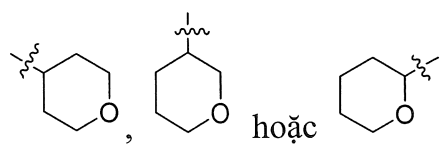
Trong một số phương án, trong đó,

R₁ là -C₁₋₃alkyl;

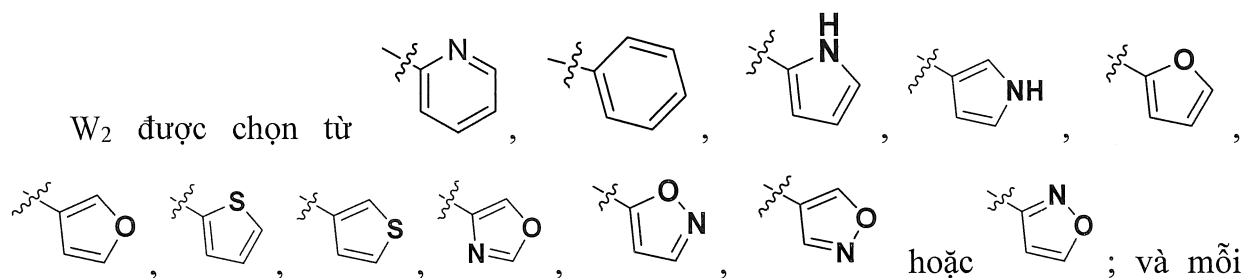
Mỗi gốc R₂₃ và R₂₄ khi xuất hiện là -C₁₋₃alkyl;

Mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện được chọn từ -C₁₋₃alkyl hoặc -C₁₋₃alkyl được thể bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 đoteri;

W₁ được chọn từ -C₁₋₆alkyl được thể bằng -F,



W₂ được chọn từ



gốc này khi xuất hiện độc lập được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, và mỗi phần tử thế này khi xuất hiện được chọn từ -F, -Cl, -Br, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy;

Z được chọn từ hydro.

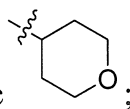
Trong một số phương án, trong đó,

R₁ được chọn từ metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl;

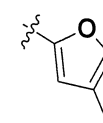
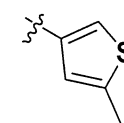
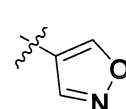
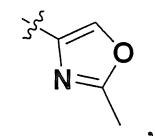
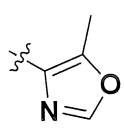
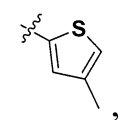
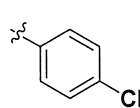
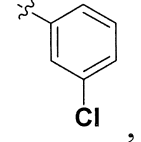
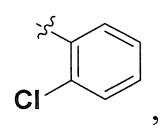
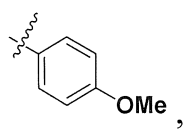
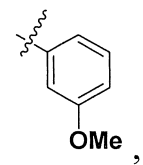
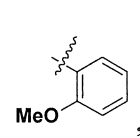
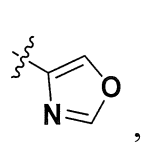
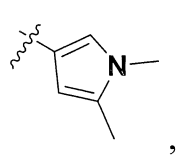
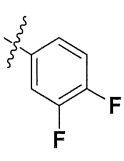
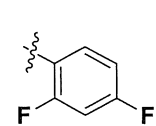
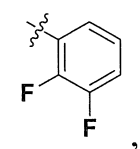
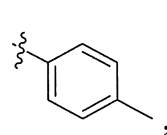
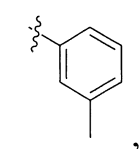
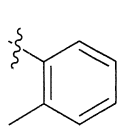
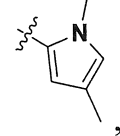
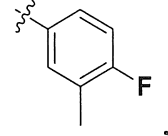
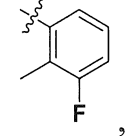
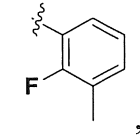
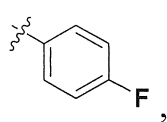
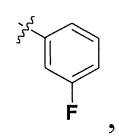
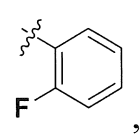
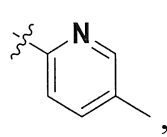
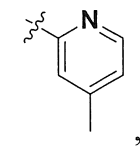
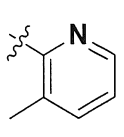
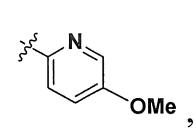
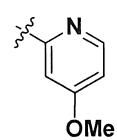
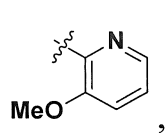
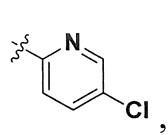
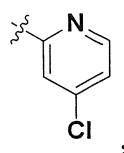
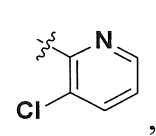
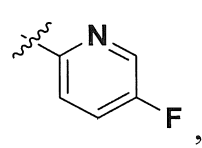
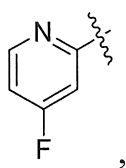
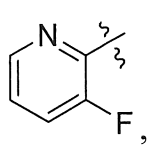
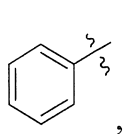
Mỗi gốc R₂₃ hoặc R₂₄ khi xuất hiện được chọn từ metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl;

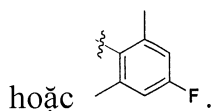
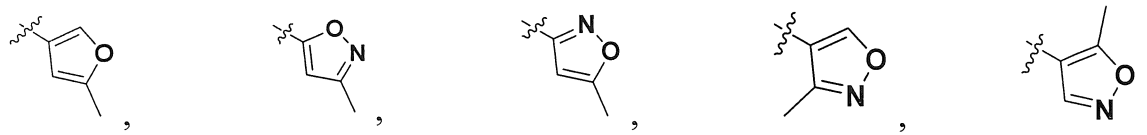
Mỗi gốc R₃ và R₄ khi xuất hiện được chọn từ metyl, etyl, propyl, isopropyl, metyl được thể bằng đoteri, etyl được thể bằng đoteri, propyl được thể bằng đoteri hoặc isopropyl được thể bằng đoteri;

W₁ được chọn từ -CH₂CH₂CF₃ hoặc



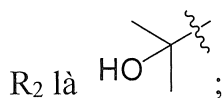
W₂ được chọn từ:





Trong một số phương án, trong đó,

R_1 là metyl;



Mỗi gốc R_3 và R_4 khi xuất hiện độc lập được chọn từ $-CH_3$ hoặc $-CD_3$.

Trong một số phương án, hợp chất này là:

1	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
2	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
3	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
4	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
5	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-flophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
6	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-metoxypyphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
7	2-(4-((3-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
8	2-(4-((2-clophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
9	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
10	2-(4-((4-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
11	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
12	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
13	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

14	2-(4-((5-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
15	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol ;
16	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol ;
17	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
18	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
19	2-(4-((3-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
20	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((4-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
21	2-(4-((4-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
22	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((5-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
23	2-(4-((5-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
24	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((4-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
25	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((5-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
26	2-(6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
27	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
28	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
29	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
30	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
31	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((4-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
32	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((5-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
33	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-flophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
34	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(m-tolyl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
35	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(p-tolyl)metyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

36	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-methoxyphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
37	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-fluoro-3-methylphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
38	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-fluoro-2-methylphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
39	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-fluoro-3-methylphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
40	2-(4-((2,3-difluorophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
41	2-(4-((2,4-difluorophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
42	2-(4-((3,4-difluorophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
43	2-(4-((3-chlorophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
44	2-(4-((4-chlorophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
45	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-phenylbutyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
46	2-(6-(1-methyl-4-(methyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-phenylbutyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
47	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(3-fluoropyridin-2-yl)butyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
48	2-(6-(1-methyl-4-(methyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(3-methylpyridin-2-yl)butyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
49	1-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)cyclopropan-1-ol;
50	1-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-fluoropyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)cyclopropan-1-ol ;
51	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(oxazol-4-yl)butyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
52	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(5-methylloxazol-4-yl)butyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
53	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(2-methylloxazol-4-yl)butyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
54	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(isoxazol-4-yl)butyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
55	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(5-methylisoxazol-4-yl)butyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
56	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(3-methylisoxazol-4-yl)butyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
57	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-methylloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
58	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-methylisoxazol-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

59	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-methylisoxazol-5-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
60	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-methylfuran-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
61	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-methylfuran-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isothiazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
62	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
63	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((3-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
64	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
65	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-flophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
66	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-methoxyphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
67	2-(4-((3-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
68	2-(4-((2-clophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
69	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
70	2-(4-((4-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
71	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-methoxyphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
72	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((4-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
73	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
74	2-(4-((5-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

75	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
76	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
77	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
78	2-(4-((3-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
79	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((4-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
80	2-(4-((4-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
81	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((5-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
82	2-(4-((5-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
83	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((4-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
84	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((5-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
85	2-(1-methyl-6-(1-methyl-4-(methyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
86	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
87	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
88	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((5-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
89	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-((3-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
90	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-((4-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

91	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-((5-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
92	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-flophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
93	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(m-tolyl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
94	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(p-tolyl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
95	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypheyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
96	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-flo-3-methylphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
97	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flo-2-methylphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
98	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-flo-3-methylphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
99	2-(4-((2,3-diflophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
100	2-(4-((2,4-diflophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
101	2-(4-((3,4-diflophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
102	2-(4-((3-clophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
103	2-(4-((4-clophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
104	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
105	2-(1-methyl-6-(1-methyl-4-(methyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
106	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
107	2-(1-methyl-6-(1-methyl-4-(methyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-triflo-1-(3-methylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

108	2-(1-metyl-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol
109	1-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)cyclopropan-1-ol;
110	1-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)cyclopropan-1-ol;
111	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
112	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(5-metyloxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
113	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(2-metyloxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
114	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(isoxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
115	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(5-metylisoxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
116	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylisoxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
117	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
118	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((5-metylisoxazol-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
119	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((3-metylisoxazol-5-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
120	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((5-metylfuran-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
121	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((4-metylfuran-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
122	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((4-metylthiophen-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
123	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((5-metylthiophen-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
124	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((1,4-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
125	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((1,5-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

126	(S)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
127	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
128	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-3-(methylsulfonyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
129	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-sulfonamit;
130	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,1-dimethyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-sulfonamit;
131	(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)dimethylphosphin oxit;
132	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit;
133	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,1-dimethyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit;
134	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N,1-trimethyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit;
135	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N,1-trimethyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-sulfonamit;
136	1-(3-clo-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)pyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-1(4H)-yl)-2-methylpropan-2-ol;
137	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-amin;
138	N-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)acetamit;
139	N-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metansulfonamit;
140	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-etyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
141	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-isopropyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
142	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
143	3-clo-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-(methylsulfonyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
144	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3-methyl-1-(methylsulfonyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
145	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-methylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
146	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

147	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
148	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
149	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
150	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-flophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
151	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-metoxyphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
152	2-(4-((3-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
153	2-(4-((2-clophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
154	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
155	2-(4-((4-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
156	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxyphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
157	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
158	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
159	2-(4-((5-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
160	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
161	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
162	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
163	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
164	2-(4-((3-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
165	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((4-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
166	2-(4-((4-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
167	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((5-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
168	2-(4-((5-clopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
169	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((4-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

170	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((5-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
171	2-(6-(1-methyl-4-(methyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
172	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
173	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
174	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
175	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
176	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((4-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
177	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((5-methylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
178	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-flophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
179	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(m-tolyl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
180	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(p-tolyl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
181	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxyphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
182	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-flo-3-methylphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
183	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flo-2-methylphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
184	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-flo-3-methylphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
185	2-(4-((2,3-diflophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
186	2-(4-((2,4-diflophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
187	2-(4-((3,4-diflophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
188	2-(4-((3-clophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
189	2-(4-((4-clophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
190	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
191	2-(6-(1-methyl-4-(methyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
192	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

193	2-(6-(1-methyl-4-(methyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(3-methylpyridin-2-yl)butyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
194	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(oxazol-4-yl)butyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
195	2-(6-(1-methyl-4-(methyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(oxazol-4-yl)butyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
196	1-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)cyclopropan-1-ol;
197	1-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)cyclopropan-1-ol;
198	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(5-methylloxazol-4-yl)butyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
199	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(2-methylloxazol-4-yl)butyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
200	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(isoxazol-4-yl)butyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
201	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(5-methylisoxazol-4-yl)butyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
202	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(3-methylisoxazol-4-yl)butyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
203	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((2-methylloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
204	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-methylisoxazol-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
205	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-methylisoxazol-5-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
206	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((5-methylfuran-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
207	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-methylfuran-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4H-isoxazolo[5',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
208	(S)-2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
209	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(4,4,4-trifluoro-1-(3-methylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
210	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
211	2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
212	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl;
213	3-brom-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl;

214	1-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4,4-dimethylimidazolidin-2-on;
215	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-3-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin
216	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
217	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
218	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
219	(3R)-1-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-N-methylpyrrolidin-3-amin;
220	1-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)imidazolidin-2-on;
221	1-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-3-methylimidazolidin-2-on;
222	methyl 6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat;
223	2-(1-cyclopropyl-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
224	2-(1-(diflometyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
225	2-(1-(2,2-difloetyl)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
226	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
227	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-(methyl-d3)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
228	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-(2-hydroxyetyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
229	2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-etyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;

230	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol; hoặc
231	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-(metylsulfonyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol.

Trong một số phương án, hợp chất này còn nữa là:

232	2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
233	2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(metyl-d3)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
234	2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-amin;
235	3-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)pentan-3-ol;
236	6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic acid;
237	6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit;
238	2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
239	2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
240	2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
241	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
242	2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
243	(S)-N-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metansulfonamit;
244	(S)-N-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)acetamit;

245	Metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat;
246	2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
247	(S)-2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
248	(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
249	(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
250	(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
251	2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
252	(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
253	(S)-2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
254	(S)-2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
255	(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
256	(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
257	(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
258	(S)-2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
259	(S)-2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(metyl-d3)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
260	(S)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N,1-trimetyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamid;
261	(S)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamid;

262	(S)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,1-dimetyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit;
263	(S)-2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-amin;
264	(S)-3-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)pentan-3-ol;
265	(S)-6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylicacid;
266	(S)-6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit;
267	(S)-2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
268	(S)-2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
269	(S)-2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
270	(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
271	(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
272	(S)-2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol;
273	(S)-N-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metansulfonamit;
274	N-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)acetamit; hoặc
275	(S)-Metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat.

Trong một số phương án, hợp chất này còn nữa là:

276	6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-3-((4-metylpipezazin-1-yl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
-----	--

277	(S)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-3-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
278	6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-3-((methylsulfonyl)methyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
279	(S)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-3-((methylsulfonyl)methyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin;
280	4-((6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methyl)morpholin;
281	(S)-4-((6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methyl)morpholin;
282	N-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-N-(methylsulfonyl)acetamit;
283	(S)-N-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-N-(methylsulfonyl)acetamit;
284	(R)-2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol; hoặc
285	(R)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức I, muối dược dụng của nó hoặc chất đồng phân lập thể của nó theo sáng chế, và ít nhất một tá dược dược dụng. Trong một số phương án, trong đó hợp chất này có tỷ lệ theo trọng lượng với tá dược này nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10. Trong một số phương án, trong đó hợp chất này có tỷ lệ theo trọng lượng với tá dược này nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,25.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh cho người bệnh bị mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến protein bromdomain, phương pháp này bao gồm dùng cho người bệnh lượng hữu hiệu cho hiệu quả điều trị ít nhất một hợp chất có công thức I, muối dược dụng của nó hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc dược phẩm. Trong một số phương án, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến protein bromdomain là khối u rắn và/hoặc khối u máu. Trong một số phương án, trong đó khối u

rắn được chọn từ ung thư phổi, ung thư dạ dày-ruột, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư trực tràng ruột kết và/hoặc ung thư buồng trứng; khối u máu được chọn từ u tủy và/hoặc bệnh bạch cầu. Trong một số phương án, ung thư phổi chứa ung thư phổi tế bào không nhỏ và/hoặc ung thư phổi tế bào nhỏ; ung thư dạ dày-ruột chứa ung thư thực quản; bệnh bạch cầu chứa ung thư bạch cầu dạng tủy cấp tính (acute myeloid leukemia-AML) và/hoặc bệnh bạch cầu lympho cấp tính (acute lymphocytic leukemia-ALL); u tủy chứa u đa tủy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, muối được dụng của nó hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm để sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến protein bromdomain. Trong một số phương án, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến protein bromdomain là khối u rắn và/hoặc khối u máu. Trong một số phương án, trong đó khối u rắn được chọn từ ung thư phổi, ung thư dạ dày-ruột, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư trực tràng ruột kết và/hoặc ung thư buồng trứng; khối u máu được chọn từ u tủy và/hoặc bệnh bạch cầu. Trong một số phương án, ung thư phổi chứa ung thư phổi tế bào không nhỏ và/hoặc ung thư phổi tế bào nhỏ; ung thư dạ dày-ruột chứa ung thư thực quản; bệnh bạch cầu bao gồm ung thư bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML) và/hoặc bệnh bạch cầu lympho cấp tính (ALL); u tủy chứa u đa tủy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I, muối được dụng của nó hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm để sản xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến protein bromdomain. Trong một số phương án, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến protein bromdomain là khối u rắn và/hoặc khối u máu. Trong một số phương án, trong đó khối u rắn được chọn từ ung thư phổi, ung thư dạ dày-ruột, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư trực tràng ruột kết và/hoặc ung thư buồng trứng; khối u máu được chọn từ u tủy và/hoặc bệnh bạch cầu. Trong một số phương án, trong đó ung thư phổi chứa ung thư phổi tế bào không nhỏ và/hoặc ung thư phổi tế bào nhỏ; ung thư dạ dày-ruột chứa ung thư thực quản; bệnh bạch cầu bao gồm ung thư bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML) và/hoặc bệnh bạch cầu lympho cấp tính (ALL); u tủy chứa u đa tủy.

Định nghĩa

Thuật ngữ “halogen”, như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ định khác, nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot. Các nhóm halogen ưu tiên bao gồm F, Cl và Br.

Thuật ngữ “alkyl”, như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ định khác, alkyl bao gồm các gốc hydrocarbon hóa trị một bão hòa có mạch thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ, các gốc alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, xyclobutyl, n-pentyl, 3- (2-metyl) butyl, 2-pentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, xyclopentyl, n-hexyl, 2-hexyl, 2-methylpentyl và xyclohexyl. Tương tự, C₁₋₆, như trong C₁₋₆alkyl được định nghĩa để xác định nhóm là có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon ở dạng mạch thẳng hoặc phân nhánh.

Thuật ngữ “alkylen” nghĩa là nhóm chức thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ nhóm alkyl được định nghĩa trên đây. Ví dụ, metylen (nghĩa là, -CH₂-), etylen (nghĩa là, -CH₂-CH₂- hoặc -CH(CH₃)-) và propylen (nghĩa là, -CH₂-CH₂- CH₂-, -CH(-CH₂-CH₃)- hoặc -CH₂-CH(CH₃)-).

Thuật ngữ “alkenyl” nghĩa là gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và có chiều dài thường từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon. Ví dụ, “C₂₋₆alkenyl” chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, ví dụ, etenyl, propenyl, butenyl, 2-metyl-2-buten-1-yl, heptenyl, octenyl và tương tự.

Thuật ngữ “alkynyl” chứa gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết ba và chiều dài thường từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon. Ví dụ, “C₂₋₆alkynyl” chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, ví dụ, etynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, heptynyl, octynyl và tương tự.

Thuật ngữ gốc “alkoxy” là oxy ete được tạo thành từ các nhóm alkyl được mô tả trước đây.

Thuật ngữ “aryl”, như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ định khác, đề cập đến hệ thống vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng được thế hoặc không được thế chứa các nguyên tử vòng cacbon. Các aryl ưu tiên là các hệ thống vòng thơm 6-10 cạnh đơn vòng hoặc hai vòng. Phenyl và naphthyl là các aryl được ưu tiên. Aryl ưu tiên nhất là phenyl.

Thuật ngữ “dị vòng”, như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ định khác, đề cập đến hệ thống vòng không thơm đa vòng hoặc đơn vòng được thế và không được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại ưu tiên bao gồm N, O, và S,

bao gồm N-oxit, lưu huỳnh oxit, và dioxit. Ưu tiên là các vòng này có từ ba đến tám cạnh và được bão hòa hoàn toàn hoặc có một hoặc nhiều mức không bão hòa. Nhiều mức thế, ưu tiên là một, hai hoặc ba mức thế được bao gồm trong định nghĩa sáng chế này.

Các ví dụ về các nhóm dị vòng này bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, oxopiperaziny, oxopiperidiny, oxoazepiny, azepiny, tetrahydrofurany, dioxolany, tetrahydroimidazolyl, tetrahydrothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydropyrany, morpholiny, thiomorpholiny, thiamorpholiny sulfoxit, thiamorpholiny sulfon và oxadiazolyl.

Thuật ngữ “heteroaryl”, như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ định khác, là hệ thống vòng thơm chứa (nhiều) carbon và ít nhất một nguyên tử khác loại. Heteroaryl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng, được thế hoặc không được thế. Nhóm heteroaryl đơn vòng có thể có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng này, trong khi heteroaryl đa vòng có thể chứa từ 1 đến 10 nguyên tử khác loại. Vòng heteroaryl đa vòng có thể chứa điểm nối vòng có cầu hoặc spiro, ngưng tụ, ví dụ, heteroaryl hai vòng là heteroaryl đa vòng. Các vòng heteroaryl dạng hai vòng có thể chứa từ 8 đến 12 nguyên tử vòng. Các vòng heteroaryl dạng đơn vòng có thể chứa từ 5 đến 8 nguyên tử vòng (carbon và nguyên tử khác loại). Ví dụ khác về các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến thienyl, furany, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyroryl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyridaziny, indolyl, azaindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzofurany, benzothienyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl adeniny, quinoliny hoặc isoquinoliny.

Thuật ngữ “vòng cacbon” đề cập đến vòng bão hòa không thơm một vòng, hai vòng hoặc đa vòng được thế hoặc không được thế, tùy ý bao gồm các phần tử nối alkylen nhờ đó các xycloalkyl có thể được gắn vào. Các nhóm “xycloalkyl” điển hình bao gồm nhưng không bị giới hạn đến, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và v.v...

Thuật ngữ “oxo” đề cập đến nguyên tử oxy cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào tạo thành nhóm .

Thuật ngữ “carboxyl” đề cập đến nhóm C(O)OH.

Thuật ngữ "chế phẩm", như được sử dụng ở đây, nhằm để bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể với khối lượng xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được trực tiếp hoặc gián tiếp từ các hỗn hợp gồm nhiều thành phần cụ thể với khối lượng xác định. Theo đó, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất cũng như phương pháp điều chế hợp chất này cũng là một phần của sáng chế. Hơn nữa, một số dạng tinh thể cho các hợp chất này có thể tồn tại là các dạng thù hình và được hiểu là được nhằm bao gồm trong sáng chế. Ngoài ra, một số hợp chất có thể tạo thành các solvat với nước (nghĩa là, các hydrat) hoặc dung môi hữu cơ thông thường và các solvat này cũng nhằm được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng có mặt ở dạng muối được dụng. Để sử dụng làm dược phẩm, các muối của các hợp chất theo sáng chế đề cập đến "muối được dụng" không độc. Các dạng muối được dụng bao gồm muối axit/anion hoặc bazơ/cation được dụng. Muối axit/anion được dụng này thường ở dạng trong đó nitơ bazơ được proton bằng axit hữu cơ hoặc vô cơ. Các axit hữu cơ hoặc vô cơ điển hình bao gồm axit hydrocloric, hydrobromic, hydriodic, perchloric, sulfuric, nitric, phosphoric, axetic, propionic, glycolic, lactic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, xitric, benzoic, mandelic, metansulfonic, hydroxyetanesulfonic, benzensulfonic, oxalic, pamoic, 2-naphtalensulfonic, p-toluensulfonic, xyclohexansulfamic, salicylic, saccharinic hoặc trifloaxetic. Muối bazơ/cation được dụng bao gồm, và không giới hạn đến nhôm, canxi, cloprocain, choline, dietanolamin, etylendiamin, lithi, magiê, kali, natri và kẽm.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi sáng chế là tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Nhìn chung các tiền dược chất này sẽ là các dẫn xuất có chức năng của các hợp chất này mà được chuyển hóa dễ dàng in vivo thành hợp chất cần thiết. Do vậy, trong phương pháp điều trị theo sáng chế, thuật ngữ "dùng" bao gồm điều trị các rối loạn khác nhau được mô tả với hợp chất được bộc lộ cụ thể hoặc với hợp chất có thể không được bộc lộ, nhưng chuyển hóa thành hợp chất cụ thể in vivo sau khi dùng cho đối tượng. Các quy trình thông thường để chọn lọc và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

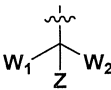
Nhằm để định nghĩa phần tử thể hoặc biến số ở vị trí cụ thể trong phân tử không phụ thuộc vào định nghĩa về nó ở đâu trong phân tử này. Được hiểu rằng các phần tử thể và

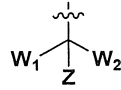
mô hình thể trên hợp chất theo sáng chế có thể được chọn lọc bởi chuyên gia trong ngành để cung cấp các hợp chất ổn định về mặt hóa học và có thể dễ dàng được tổng hợp bởi kỹ thuật đã biết trong ngành cũng như các phương pháp được nêu ở đây.

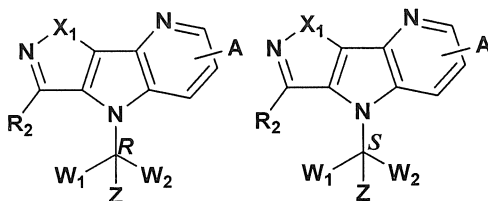
Sáng chế bao gồm các hợp chất được mô tả có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và có thể do vậy tạo ra chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân quang học. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân không đối quang có thể này cũng như các hỗn hợp raxemic của chúng, chất đồng phân đối ảnh phân giải hầu như tinh khiết của chúng, tất cả các chất đồng phân hình học có thể của chúng, và muối được dụng của nó.

Sáng chế bao gồm tất cả chất đồng phân lập thể của hợp chất này và muối được dụng của nó. Hơn nữa, hỗn hợp gồm chất đồng phân lập thể cũng như chất đồng phân lập thể cụ thể được phân tách cũng được bao gồm. Trong quy trình tổng hợp được sử dụng để điều chế các hợp chất này hoặc sử dụng trong các quy trình raxemic hóa hoặc epime hóa được biết nhiều đối với chuyên gia trong ngành, các sản phẩm của các quy trình này có thể là hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” như được sử dụng trong sáng chế đề cập đến chất đồng phân trong đó các nguyên tử hoặc các nhóm nguyên tử trong phân tử này được liên kết với nhau theo cùng một trật tự nhưng khác nhau về sự bố trí không gian, bao gồm các chất đồng phân và các cấu hình riêng. Cấu hình riêng bao gồm các chất đồng phân hình học và chất đồng phân quang học, và chất đồng phân quang học chủ yếu bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất này, cụ thể là, khi nguyên tử cacbon gắn trực tiếp với W_1 , W_2 , Z trong công thức (I) là cacbon không đối xứng, theo sáng chế bao

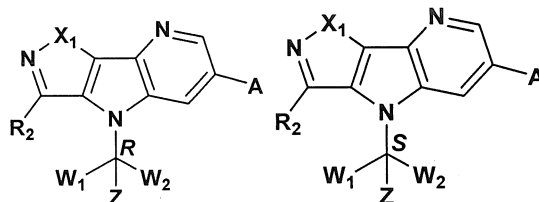
gồm chất đồng phân lập thể trong đó  trong công thức (I) là cấu hình “R”, và

chất đồng phân lập thể trong đó  trong công thức (I) là cấu hình “S”. Bằng cách ví dụ chung và không giới hạn, chất đồng phân lập thể được bao hàm bởi theo sáng chế bao gồm:



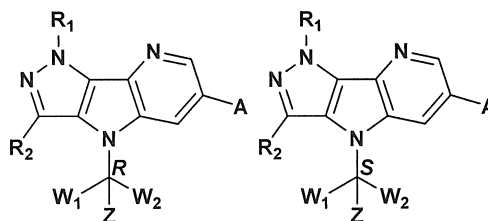
I-1

I-2



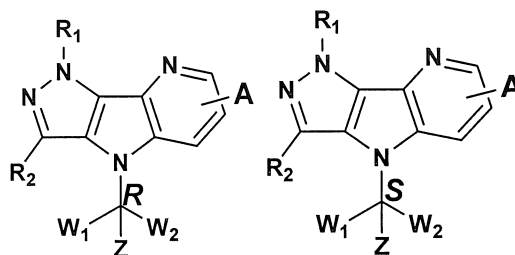
II-1

II-2



III-1

III-2



IV-1

IV-2

“R” trong công thức I-1, II-1, III-1, IV-1 chỉ ra rằng khi nguyên tử cacbon được liên kết với W_1 , W_2 và Z là cacbon không đối xứng, cấu hình tuyệt đối của cacbon không đối xứng là cấu hình R.

“S” trong công thức I-2, II-2, III-2, IV-2 chỉ ra rằng khi nguyên tử cacbon được liên kết với W_1 , W_2 và Z là cacbon không đối xứng, cấu hình tuyệt đối của cacbon không đối xứng là cấu hình S.

Sáng chế nhằm bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử có trong hợp chất này. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có số nguyên tử giống nhau nhưng khác nhau về số khối. Bằng cách ví dụ và không giới hạn, chất đồng vị của hydro bao gồm đơteri và triti. Chất đồng vị của hydro có thể được chỉ định là ^1H (hydro), ^2H (đơteri) và ^3H (triti). Chúng cũng thường được chỉ định là D cho đơteri và T cho triti. Trong đơn sáng

chế này, CD_3 chỉ định nhóm methyl trong đó tất cả nguyên tử hydro là đơteri. Chất đồng vị của carbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C . Các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu chất đồng vị có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được biết nhiều đối với chuyên gia trong ngành hoặc bằng quy trình tương tự như quy trình được mô tả ở đây, sử dụng chất phản ứng được đánh dấu chất đồng vị thích hợp thay vì chất đồng vị không được đánh dấu.

Khi tautome của hợp chất có Công thức (I) tồn tại, sáng chế bao gồm tautome có thể bất kỳ và muối được dụng của nó, và hỗn hợp của nó, ngoại trừ trong đó được chỉ định cụ thể khác.

Khi hợp chất có Công thức (I) và muối được dụng của nó tồn tại ở dạng các solvat hoặc dạng đa thù hình, trong sáng chế bao gồm tất cả các dạng có thể solvat và đa thù hình. Loại dung môi mà tạo thành solvat không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi này là được dụng. Ví dụ, nước, etanol, propanol, axeton hoặc dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Thuật ngữ "muối được dụng" đề cập đến các muối được điều chế các bazơ hoặc axit không độc, được dụng. Khi hợp chất có theo sáng chế là axit, muối tương ứng của nó có thể được điều chế thông thường từ bazơ không độc, được dụng, bao gồm bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ. Khi hợp chất có theo sáng chế là bazơ, muối tương ứng của nó có thể được điều chế thông thường từ axit không độc được dụng, bao gồm axit hữu cơ và vô cơ. Vì các hợp chất có Công thức (I) nhằm để sử dụng trong y học chúng được cung cấp ưu tiên ở dạng hầu như tinh khiết, ví dụ ít nhất tinh khiết 60%, cụ thể hơn ít nhất là tinh khiết 75%, đặc biệt là ít nhất tinh khiết 98% (% tính trên trọng lượng).

Dược phẩm theo sáng chế bao gồm hợp chất có Công thức I (hoặc muối được dụng của nó) làm hoạt chất, chất mang được dụng và tùy ý hoạt chất hoặc tá dược khác. Các chế phẩm bao gồm các chế phẩm thích hợp để dùng theo đường miệng, trực tràng, khu trú, và dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ và trong tĩnh mạch), mặc dù hầu hết đường dùng trong trường hợp xác định bất kỳ sẽ phụ thuộc vào vật chủ cụ thể, và bản chất và độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh mà cần được dùng hoạt chất này. Dược phẩm có thể được trình bày thích hợp ở dạng phân liều đơn vị và được điều chế bằng phương pháp bất kỳ được biết nhiều trong ngành dược.

Trong thực tế, hợp chất được thể hiện bằng Công thức I hoặc tiền dược chất hoặc chất chuyển hóa hoặc muối dược dụng của nó, theo sáng chế có thể được kết hợp làm hoạt chất trong hỗn hợp ban đầu với chất mang dược dụng theo kỹ thuật tạo hợp chất dược thông thường. Chất mang có thể dùng ở các dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn được dùng, ví dụ theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch). Do vậy, dược phẩm theo sáng chế có thể được trình bày là các đơn vị tách biệt mong muốn thích hợp để dùng theo đường miệng như viên nang, túi hoặc viên nén mỗi đơn vị này chứa lượng xác định trước hoạt chất. Hơn nữa, các chế phẩm có thể được trình bày dạng bột, hạt, dung dịch, huyền phù ở dạng dung dịch nước, dung dịch không chứa nước, là nhũ tương dầu trong nước hoặc nhũ tương dịch lỏng trong dầu. Ngoài dạng phân liều thông thường được nêu trên, hợp chất được thể hiện bằng Công thức I hoặc muối dược dụng của nó, có thể được dùng bằng phương tiện giải phóng được kiểm soát và/hoặc các thiết bị phân phối. Các chế phẩm có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong ngành dược. Nhìn chung, các phương pháp này bao gồm bước kết hợp hoạt chất với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần cần thiết. Nhìn chung, các chế phẩm được điều chế bằng cách trộn đồng nhất và kỹ hoạt chất với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được chia nhỏ mịn hoặc cả hai. Sản phẩm này có thể được tạo thành theo cách thông thường thành cách trình bày mong muốn.

Do vậy, dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất mang dược dụng và hợp chất hoặc muối dược dụng có Công thức I. Hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó, có thể cũng được đưa vào trong các dược phẩm kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác.

Chất mang dược dụng sử dụng có thể là, ví dụ, chất rắn, chất lỏng hoặc khí. Các ví dụ về chất mang rắn bao gồm lactoza, tera alba, sucroza, bột talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magiê stearat, và axit stearic. Các ví dụ về chất mang lỏng là sirô đường, dầu lạc, dầu oliu và nước. Các ví dụ về chất mang khí bao gồm carbon dioxit và nitơ. Để bào chế các chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường cho dược phẩm thông thường có thể được sử dụng. Ví dụ, nước, glycol, dầu, các rượu, hương liệu, chất bảo quản, chất tạo màu và tác nhân tương tự có thể được sử dụng để tạo thành chế phẩm dùng theo đường miệng như huyền phù, cốm ngọt và dung dịch; trong khi các chất mang như

tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất gắn kết, chất làm rắn và tác nhân tương tự có thể được sử dụng để tạo thành chế phẩm rắn dùng theo đường miệng như bột, viên nang, và viên nén. Do dễ sử dụng, viên nén và viên nang là các đơn vị liều dùng theo đường miệng ưu tiên nhờ đó chất mang được rắn được sử dụng. Tùy ý, viên nén có thể được phủ bằng kỹ thuật chứa nước hoặc không chứa nước chuẩn.

Viên nén chứa chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách nén hoặc đúc với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ hoặc tá dược. Các viên nén nén có thể được bào chế bằng cách nén, trong máy nén thích hợp, hoạt chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý trộn với chất gắn kết, chất làm trơn, chất pha loãng trơ, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Các viên nén đúc có thể được sản xuất bằng cách đúc trong máy thích hợp, hỗn hợp chứa hợp chất dạng bột được tạo ẩm bằng dung dịch pha loãng trơ. Mỗi viên nén ưu tiên là chứa trong khoảng từ 0,05mg đến 5g hoạt chất và mỗi túi hoặc viên nang ưu tiên là chứa trong khoảng từ 0,05mg đến 5g hoạt chất. Ví dụ, công thức nhằm để dùng cho người theo đường miệng chứa từ 0,5mg đến 5g hoạt chất, được tạo công thức với khối lượng nguyên liệu chất mang thích hợp có thể thay đổi trong khoảng từ 0,05 đến 95 phần trăm tổng chế phẩm này. Các dạng liều dùng đơn vị sẽ thường chứa trong khoảng từ 0,01mg đến khoảng 2g hoạt chất, thường là 0,01mg, 0,02mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg hoặc 1000mg.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế là dung dịch hoặc huyền phù chứa hoạt chất trong nước. Chất hoạt động bề mặt thích hợp có thể được đưa vào như, ví dụ, hydroxypropylxenluloza. Các chất phân tán có thể cũng được điều chế trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, và hỗn hợp của nó trong các dầu. Hơn nữa, chất bảo quản có thể được đưa vào để ngăn ngừa sự sinh trưởng của các vi sinh vật bất lợi.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để tiêm bao gồm dung dịch hoặc huyền phù chứa nước vô trùng. Hơn nữa, chế phẩm này có thể ở dạng bột vô trùng để hoàn nguyên ngay thành các dung dịch hoặc huyền phù vô trùng này. Trong tất cả các trường hợp, dạng có thể tiêm cuối cùng phải vô trùng và phải là dịch lỏng hữu hiệu để có thể dễ dàng

dùng bơm tiêm. Dược phẩm phải là vô trùng dưới các điều kiện sản xuất và bảo quản; do đó, ưu tiên là nên được bảo quản chống lại hoạt động nhiễm bẩn vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol lỏng), dầu thực vật, và hỗn hợp thích hợp của nó.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để dùng khu trú như, ví dụ, sol khí, kem, pomat, thuốc xức, bột mịn hoặc dạng tương tự. Hơn nữa, các chế phẩm này có thể ở dạng thích hợp để sử dụng trong thiết bị qua da. Các công thức này có thể được điều chế, sử dụng hợp chất được thể hiện bằng Công thức I theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó, thông qua các phương pháp xử lý thông thường. Làm ví dụ, kem hoặc pomat được bào chế bằng cách trộn nguyên liệu ưa nước với nước, cùng với trong khoảng từ 0,05% trọng lượng đến 10% trọng lượng hợp chất, để tạo ra kem hoặc pomat có độ ổn định mong muốn.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để dùng theo đường trực tràng trong đó chất mang là chất rắn. Ưu tiên là hỗn hợp này tạo thành viên thuốc đạn liều đơn vị. Chất mang thích hợp bao gồm bơ cacao và nguyên liệu khác thường được sử dụng trong ngành. Viên thuốc đạn có thể được tạo thành theo cách thông thường trước hết bằng cách trộn chế phẩm này với (các) chất mang nóng chảy hoặc mềm sau đó làm lạnh và tạo hình trong khuôn.

Ngoài các thành phần chất mang được đề cập trên đây, các công thức được mô tả trên đây có thể bao gồm, nếu thích hợp một hoặc nhiều thành phần chất mang bổ sung như chất pha loãng, bơ, hương liệu, chất gắn kết, chất hoạt động bề mặt, chất làm đặc, chất làm trơn, chất bảo quản (bao gồm các chất oxy hóa) và tác nhân tương tự. Ngoài ra, các tá dược khác có thể được đưa vào để tạo ra chế phẩm đẳng trương với máu người định nhận. Các chế phẩm chứa hợp chất được mô tả bằng Công thức I hoặc muối được dùng của nó, có thể cũng được điều chế ở dạng bột hoặc dịch đặc.

Nhìn chung, các mức phân liều theo thứ tự từ khoảng 0,001mg/kg đến 150mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày hữu ích trong điều trị các tình trạng bệnh được chỉ định trên đây hoặc theo cách khác nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 7g cho mỗi người bệnh mỗi ngày. Ví dụ, viêm, bệnh ung thư, bệnh vẩy nến, dị ứng/hen, bệnh và các tình trạng bệnh

về hệ miễn dịch, bệnh và các tình trạng bệnh về hệ thần kinh trung ương (CNS), có thể được điều trị hữu hiệu bằng cách dùng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 50mg hợp chất trên mỗi kilogam trọng lượng cơ thể mỗi ngày hoặc theo cách khác nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 3,5g cho mỗi người bệnh mỗi ngày.

Tuy nhiên, được hiểu rằng mức liều dùng cụ thể cho người bệnh cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều tố khác nhau bao gồm độ tuổi, trọng lượng cơ thể, thể trạng chung, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian dùng, đường dùng, tỷ lệ bài tiết, sự kết hợp dược chất và độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể đang trải qua liệu pháp điều trị.

Các khía cạnh này và các khía cạnh khác sẽ trở nên hiển nhiên từ bản mô tả của sáng chế.

Phương pháp điều chế

Các hợp chất trong sáng chế có thể được tổng hợp theo một số cách đã biết nhiều đối với chuyên gia trong ngành tổng hợp hữu cơ được mô tả dưới đây cùng với các phương pháp tổng hợp khác đã biết trong ngành hóa học hữu cơ tổng hợp, hoặc các biến thể từ đó nếu biết rõ bởi chuyên gia trong ngành. Các phương pháp ưu tiên không bị giới hạn như các phương pháp được mô tả dưới đây. Các sự tham khảo được viện dẫn ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

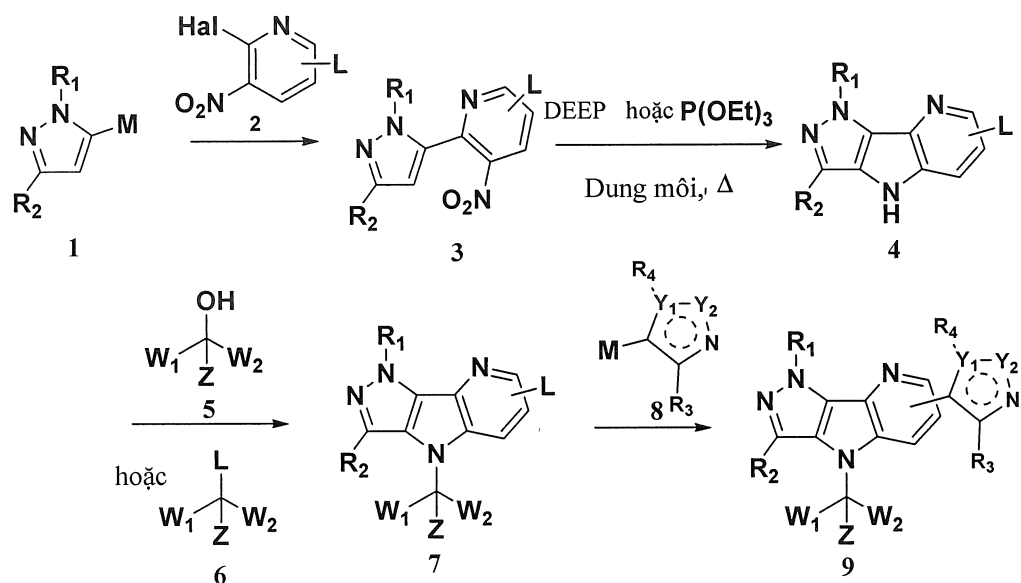
Các phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây nhằm để minh họa sáng chế không làm giới hạn vấn đề và phạm vi các hợp chất được yêu cầu bảo hộ bởi các ví dụ này. Trong đó điều chế các hợp chất khởi đầu không được mô tả, chúng có thể được mua trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo cách tương tự như các hợp chất đã biết hoặc các phương pháp được mô tả ở đây. Các chất được mô tả trong tài liệu được điều chế theo các phương pháp tổng hợp đã được công bố. Các hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bằng cách tham chiếu đến các phương pháp được minh họa trong các sơ đồ sau. Như được thể hiện ở đây, sản phẩm cuối cùng là sản phẩm có cùng công thức cấu trúc được mô tả là công thức (I). Sẽ được hiểu rằng hợp chất bất kỳ có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách chọn lọc các chất phản ứng với sự thay thế thích hợp. Các dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn lọc bởi chuyên gia trong ngành. Các nhóm bảo vệ được thao tác theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ chuẩn (T. W. Green and P.G. M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn nhất

định trong quá trình tổng hợp hợp chất này sử dụng các phương pháp mà là hiển nhiên đối với chuyên gia trong ngành.

Các con đường tổng hợp chung các hợp chất được minh họa trong sáng chế được mô tả trong sơ đồ 1-3, trong đó các phần tử thế R_1 , R_2 , R_3 , Y_1 , Y_2 , W_1 , W_2 và Z được xác định trước đó hoặc nhóm chức mà có thể được chuyển hóa thành phần tử thế cuối cùng mong muốn. Phần tử thế Hal là halogenua, và L là nhóm rời chuyển như halogenua hoặc OH mà có thể dễ dàng được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển như triflat hoặc tosylat. M là phần tử nối thích hợp, như axit boronic, boronic este hoặc stannan

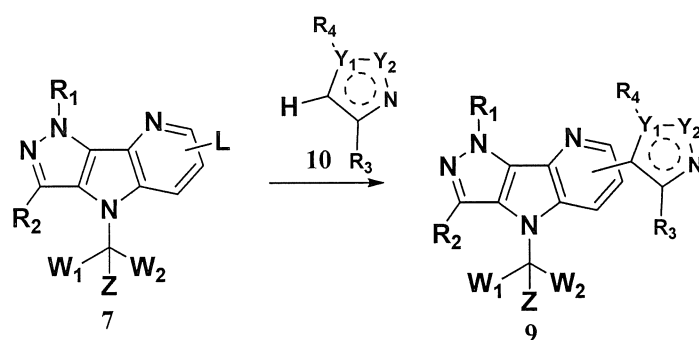
Như được mô tả trong sơ đồ 1, phản ứng nối Suzuki giữa pyrazol 1 với dị vòng thơm 2, như 2,5-dibrom-3-nitropyridin sử dụng chất xúc tác nối thích hợp, như $Pd(dppf)Cl_2$ khi có mặt bazơ, như K_3PO_4 trong THF/ H_2O (tỷ lệ theo thể tích 5:1) có thể thu được hợp chất 3. Sự đóng mạch vòng khử Cadogan hợp chất 3 khi có mặt chất phản ứng phosphin, như 1,2-bis(diphenylphosphino)etan (DPPE) hoặc triethyl phosphat $P(OEt)_3$ và dung môi, như 1,2-diclobenzen hoặc 1,2-dimetyl-benzen kèm gia nhiệt có thể thu được hợp chất ba vòng 4. Phản ứng Mitsunobu của 4 với chất alkyl hóa 5 sử dụng triphenylphosphin và diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) cung cấp hợp chất 7. Theo cách khác, hợp chất 7 có thể được tạo ra từ phản ứng giữa hợp chất 4 và chất alkyl hóa 6, trong đó L là nhóm rời chuyển như halogenua, mesylat hoặc triflat, trong sự có mặt của bazơ, như kali carbonat. Nối 7 với 8 (trong đó M là phần tử nối thích hợp như axit boronic, boronic este hoặc stannan) bằng phản ứng Suzuki hoặc Stille có thể tạo ra hợp chất 9. Trong tất cả các trường hợp trong đó hợp chất 9 là raxemat, tách bất đối xứng có thể cung cấp sản phẩm tinh khiết chất đồng phân đối ảnh. Dẫn xuất tiếp R_1 và R_2 có thể cung cấp các hợp chất bổ sung theo sáng chế. Ví dụ, khi R_1 là nhóm bảo vệ, nó có thể được tạo chức tiếp sau khi loại bỏ bảo vệ; khi R_2 là este, bổ sung chất phản ứng Grignard hoặc alkyl lithi có thể tạo ra các rượu bậc ba. Este này có thể thay vì được thủy phân sử dụng, ví dụ, kali hydroxit thu được axit carboxylic, mà có thể được tạo chức tiếp sử dụng các alkyl amin; khi R_2 là -H, nó có thể được thay bằng halogen, ví dụ -Br, thông qua phản ứng halogen hóa sử dụng chất phản ứng như NBS và có thể được tạo chức tiếp thông qua phản ứng, như phản ứng Buchwall, Mitsunobu hoặc Stille.

Sơ đồ 1



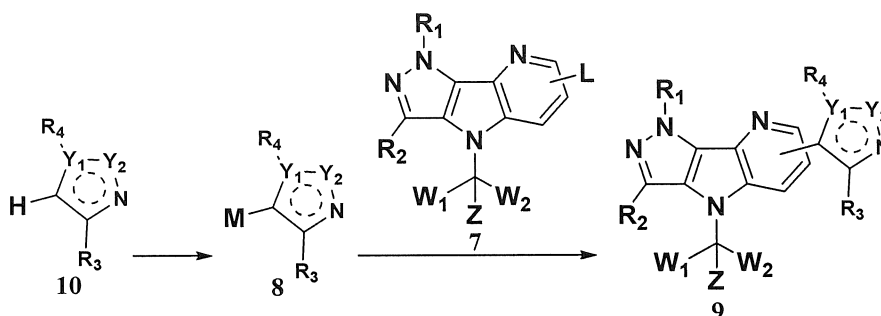
Như được minh họa trong sơ đồ 2, dị vòng thơm 10, có thể được nối trực tiếp với hợp chất **7** (được điều chế trong sơ đồ 1) thông qua sự hoạt hóa C-H qua trung gian palladi thu được hợp chất **9**.

Sơ đồ 2



Theo cách khác, dị vòng thơm 10 có thể được loại bỏ proton bằng bazơ mạnh như $n\text{-BuLi}$ và chuyển phối tử kim loại sang chất phản ứng kẽm hoặc thiếc thu được hợp chất **8** mà có thể được nối bởi phản ứng Negishi hoặc Stille với hợp chất **7** (được điều chế trong sơ đồ 1) khi có mặt chất xúc tác palladi thích hợp thu được hợp chất **9**. Điều này được minh họa trong Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả tiếp sử dụng các ví dụ sau và nên được hiểu rằng các ví dụ này được sử dụng chỉ bằng cách minh họa. Chuyên gia trong ngành có thể xác định với đặc điểm quan trọng của sáng chế, và không tách rời khỏi phạm vi và tinh thần của sáng chế, có thể tạo ra sự thay đổi linh hoạt để thích ứng sáng chế với việc sử dụng và điều kiện thay đổi. Do đó, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ điển hình được nêu ra ở đây, dưới đây nhưng được đặc trưng bởi các yêu cầu bảo hộ đính kèm theo đây.

Bảng 1 thể hiện các phần viết tắt của sáng chế:

Bảng 1

aq	nước	KOtBu	kali tert-butoxit
Bn	benzyl	LC-MS	Sắc ký lỏng-Quang phổ khối lượng
Boc	tert-butoxycarbonyl	LDA	lithi diisopropylamit
Boc ₂ O	di-tert-butyl dicarbonat	LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
CuI	đồng iodua	Me	metan
DCM	diclometan	MeI	metyl iodua
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat	MeCN	Axetonitril
DIEA	diisopropyletylamin	MeOH	metanol
DMAP	4-dimetylaminopyridin	min	(các) phút
DMF	dimetylformamit	mL	millilit
DMSO	dimetyl sulfoxit	mmol	millimol
DPPE	1,2-bis(diphenylphosphino)etan	MTBE	metyl t-butyl ete
dtbpy	iodo(4,4 -di-tert-butyl-2,2 -bipyridin)metylpalladi(II)	NaHCO ₃	natri hydro carbonat
equiv.	đương lượng	NaHMDS	natri bis(trimetylsilyl)amit
Et ₃ N	trietylamin	n-BuLi	n-butyl lithi
Et ₂ O	dietyl ete	NH ₄ OAc	amoni axetat
EtOAc	etyl axetat	Pd(OAc) ₂	polladium axetat
EtOH	etanol	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]diclopalladi(II)
g	gam	Prep-TLC	Sắc ký lớp mỏng điều chế

h hoặc hr	giờ	nhiệt độ trong phòng	nhiệt độ trong phòng
HBPIn	Pinacolboran	TEA	triethylamin
HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao	THF	Tetrahydrofuran
iPrOH	isopropyl alcohol	sat.	bảo hòa
RT	thời gian giữ	SEMC1	2-(trimethylsilyl)etoxymetyl clorua
DTAD	Ditert-butyl azodicarboxylat	TMSN ₃	Trimethylsilyl azit
HATU	1-[Bis(dimethylamino)metylen]- 1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin ium 3-oxid hexaflophosphat	DEA	diethylamin

Điều chế chất trung gian

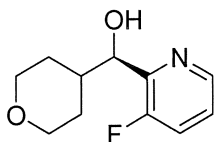
Trừ khi được chỉ định khác, nguyên liệu khởi đầu để điều chế các chất trung gian và các ví dụ là sẵn có trên thị trường.

Chất đồng phân đối ảnh a1 và Chất đồng phân đối ảnh b1

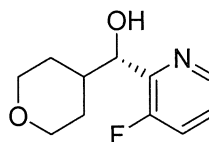
((R)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol) (“Chất đồng phân đối ảnh a1”)

và

((S)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol) (“Chất đồng phân đối ảnh b1”)



Chất đồng phân đối ảnh a1



Chất đồng phân đối ảnh b1

Cho vào huyền phù chứa magiê (24,3 g, 1,00 mol) trong THF (500 mL) ba phần tinh thể iot sau đó bổ sung nhỏ giọt 4-bromtetrahydro-2H-pyran nguyên chất (100g, 607 mmol) thông qua phễu bổ sung dưới N₂, trong khi bổ sung nhiệt độ bên trong được điều khiển dưới 45 °C. Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến -30 °C sau đó bổ sung nhỏ giọt 3-flopicolinaldehyt (50,3 g, 402 mmol) trong THF (300 mL) qua phễu bổ sung, trong khoảng thời gian bổ sung này nhiệt độ bên trong được giữ trong khoảng từ -20 °C đến -30 °C. Sau 1 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng này qua tấm mỏng celit. Cho vào dịch lọc dung dịch NH₄Cl bão hòa

(100 mL) và tách hai lớp này. Làm khô pha hữu cơ qua Na_2SO_4 khan và thu lại bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc (200ml). Cô đặc dịch lọc này trên thiết bị làm bay hơi quay. Tinh chế hợp chất thô sử dụng sắc ký pha ngược rửa giải bằng 40~50 % MeCN trong H_2O thu được hợp chất raxemic (52 g, hiệu suất 61%), được tách bằng SFC điều chế bất đối xứng thu được Chất đồng phân đối ảnh a1, (R)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (25,1 g, hiệu suất 29,6%) và Chất đồng phân đối ảnh b1, (S)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (25,3 g, 29,7 %).

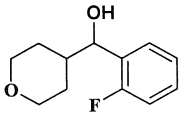
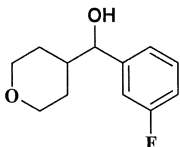
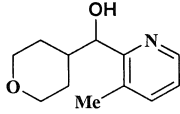
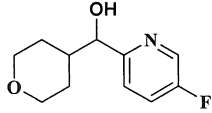
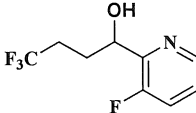
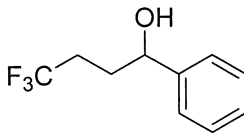
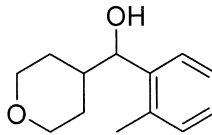
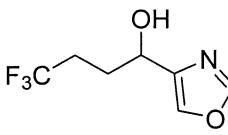
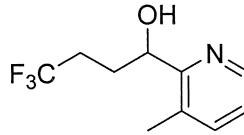
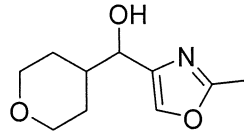
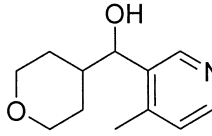
Chất đồng phân đối ảnh a1: LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212$. Thông báo sắc ký không đối xứng: RT = 12,25 phút (Cột: Chiralpak AY-H(ADH0CE-VC001) 0,46×25 cm; Pha di động: 90/10/0,1 Hexan/EtOH/DEA; Dòng: 1,0 mL/phút). Thông báo sắc ký không đối xứng: RT = 14,023 phút (Cột: YMC, ART-amyloza-C Neo bất đối xứng (5 μm , 250×4,6mm; Pha di động: 90/10/0,1 Hexan/EtOH/TFA; Dòng: 1,0 mL/phút). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,42 (dd, J = 3,20, 1,32 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,8, 8,36, 1,12 Hz, 1H), 7,35 – 7,42 (m, 1H), 5,23 (d, J = 6,52 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 7,32, 7,28 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,4, 2,92 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,2, 3,02 Hz, 1H), 3,26 (dt, J = 12,0, 2,04 Hz, 1H), 3,17 (dt, J = 11,8, 2,24 Hz, 1H), 2,01 -2,12 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 13,3, 1,52 Hz, 1H), 1,24 -1,38 (m, 1H), 1,12 - 1,24 (m, 1H), 1,00 (dd, J = 12,9, 1,34, 1H).

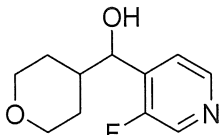
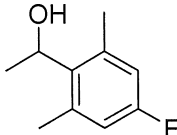
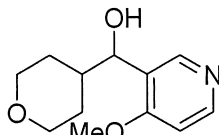
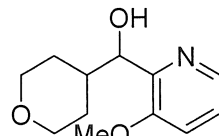
Chất đồng phân đối ảnh b1: LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212$. Thông báo sắc ký không đối xứng: RT = 13,57 phút (Cột: Chiralpak AY-H(ADH0CE-VC001) 0,46×25 cm; Pha di động: 90/10/0,1 Hexan/EtOH/DEA; Dòng: 1,0 mL/phút). Thông báo sắc ký không đối xứng: RT = 12,760 phút (Cột: YMC, ART bất đối xứng-amyloza-C Neo (5 μm , 250×4,6mm; Pha di động: 90/10/0,1 Hexan/EtOH/TFA; Dòng: 1,0 mL/phút). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,42 (dd, J = 3,2, 1,35 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 1,12, 8,4, 9,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,42 (m, 1H), 5,23 (d, J = 6,48 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 7,32, 7,24 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,3, 2,96, 1H), 3,75 (dd, J = 2,96, 11,2 Hz, 1H), 3,26 (dt, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,17 (dt, J = 11,8, 2,24 Hz, 1H), 2,01 -2,12 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 13,3, 1,52 Hz, 1H), 1,24 -1,38 (m, 1H), 1,12 – 1,24 (m, 1H), 1,00 (dd, J = 12,9, 1,34, 1H).

Chất trung gian 3-17

Các chất trung gian trong bảng 2 được điều chế sử dụng phương pháp tương tự được mô tả cho raxemat của Chất đồng phân đối ảnh a1 và Chất đồng phân đối ảnh b1:

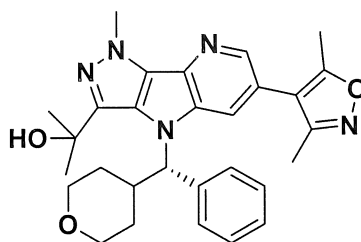
Bảng 2

Chất trung gian	Cấu trúc	LCMS (M + H)
3		211
4		211
5		208
6		212
7		224
8		205
9		207
10		196
11		220
12		198
13		208

14		212
15		169
16		224
17		224

Ví dụ 1

(S)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 1”)



Bước 1: Metyl 5-(5-brom-3-nitropyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat

Cho metyl 1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (20,2 g, 0,14mol) vào dung dịch chứa HBP trong (26,4 g, 0,21 mmol) , dtbpy (1,06 g, 3,95mmol) và (1,5-xyclooctadien)-(metoxy)iridi(I)dime (1,02g, 1,54mmol) trong THF (125 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂. Tạo chân không dung dịch thu được này, nạp lại N₂, và trình tự này được lặp lại ba lần, sau đó hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 12 h dưới N₂. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp thu được chất màu đỏ. Cho vào chất thô thu được trong bình đáy tròn 1L THF (500 mL), nước (100mL), K₃PO₄ (65,13g, 0,31mol) và 2,5-dibrom-3-nitropyridin (47,1g, 0,17mol) . Tạo chân không bình này, nạp N₂, và quy trình này được lặp lại ba lần, sau đó bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (11,3 g, 0,014mmol) dưới N₂. Hỗn hợp này được hồi lưu trong 3 giờ dưới N₂. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (500 mL). Rửa phần chiết này bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký

silicagel sử dụng 0-30% EtOAc trong Hexan thu được methyl

5-(5-brom-3-nitropyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (27,6 g, 0,081mol, hiệu suất 57%), LC-MS $[M+H]^+ = 341$.

Bước 2: Metyl

6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Hỗn hợp chứa methyl

5-(5-brom-3-nitropyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (22,1 g, 0,065mol), DPPE (38,8 g, 0,088mol) trong 1,2-diclobenzen (250 mL) được gia nhiệt đến 150 °C và khuấy trong 4 giờ dưới N₂. Sau đó làm mát phản ứng này chậm đến nhiệt độ trong phòng. Cô đặc dung môi dưới áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký silicagel sử dụng 30-50% EtOAc trong Hexan thu được Metyl

6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (3,98 g, 0,013mol, hiệu suất 20%), LC-MS $[M+H]^+ = 309$.

Bước 3: Metyl

(S)-6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Tạo chân không dung dịch chứa methyl

6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (207 mg, 0,67mmol), (R)-phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (169 mg, 0,88mmol) và triphenylphosphan (446 mg, 1,70mmol) trong THF khô (10mL), nạp lại khí nitơ, và trình tự này được lặp lại ba lần. Bổ sung nhỏ giọt diisopropyl azodicarboxylat (321 mg, 1,59mmol) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ. Sau đó chiết phản ứng này bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel bằng 0-30% EtOAc trong Hexan thu được Metyl

(S)-6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (315 mg, hiệu suất 97%), LC-MS $[M+H]^+ = 483,485$.

Bước 4: Metyl

(S)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (208 mg,

0,93mmol), Pd(dppf)Cl₂ (74 mg, 0,091mmol) và K₃PO₄ (402 mg, 1,89mmol) vào dung dịch chứa methyl

(S)-6-brom-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (315 mg, 0,65 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (5 mL). Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại khí nitơ, và trình tự này được lặp lại. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 80°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (50mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần ×50mL). Sau khi tách, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-50% EtOAc trong Hexan thu được Methyl

(S)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (272 mg, hiệu suất 84%), LC-MS [M+H]⁺ = 500.

Bước 5:

(S)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

MeMgBr (1M trong THF, 5,0 mL, 5,03mmol) được bổ sung chậm vào dung dịch chứa methyl

(S)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (272 mg, 0,54mmol) trong THF khô (10 ml) ở -30 °C dưới N₂ trong 1 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng EtOAc (30 mL). Rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-4% MeOH trong DCM thu được

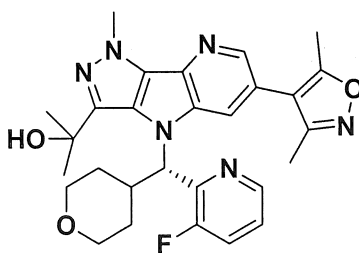
(S)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 1, 121 mg, hiệu suất 44%), LC-MS [M+H]⁺ = 500.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H),

3,47 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 22,1, 11,0$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,79 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,54 (qd, $J = 12,5, 4,2$ Hz, 1H), 1,37 (ddd, $J = 15,6, 12,6, 4,1$ Hz, 1H), 0,78 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H).

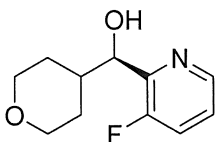
Ví dụ 2

(S)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 2”)

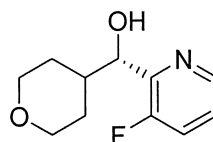


Bước 1: (R)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (“Chất đồng phân đối ảnh a1”) và

(S)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (“Chất đồng phân đối ảnh b1”)



Chất đồng phân đối
ảnh a1



Chất đồng phân đối
ảnh b1

Cho ba tinh thể iot vào huyền phù chứa magiê (24,3 g, 1,00 mol) trong THF (500 mL) sau đó bổ sung nhỏ giọt 4-bromtetrahydro-2H-pyran nguyên chất (100g, 607 mmol) dưới N_2 , trong quá trình bổ sung này nhiệt độ bên trong được kiểm soát dưới $45^\circ C$. Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến $-30^\circ C$ sau đó bổ sung 3-flopicolinaldehyt (50,3 g, 402 mmol) trong THF (300 mL), trong quá trình bổ sung này nhiệt độ bên trong được giữ nằm trong khoảng từ $-20^\circ C$ đến $-30^\circ C$. Sau 1 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng này qua tấm mỏng celit. Cho vào dịch lọc này dung dịch NH_4Cl bão hòa (100 mL) và tách hai lớp này. Làm khô pha hữu cơ qua Na_2SO_4 khan và thu lại bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc này trên thiết bị làm bay hơi quay. Tinh chế hợp chất thô sử dụng sắc ký pha ngược rửa giải bằng 40~50 % MeCN trong H_2O thu được hợp chất raxemic (52 g, hiệu suất 61%), được tách bằng SFC điều chế bất đối xứng thu được Chất đồng phân đối ảnh a1 của

(R)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (25,1 g, hiệu suất 29,6%) và Chất đồng phân đối ảnh b1 của (S)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (25,3 g, 29,7 %).

Chất đồng phân đối ảnh a1: LC-MS $[M+H]^+ = 212$. Thông báo sắc ký không đối xứng: RT = 12,25 phút (Cột: Chiralpak AY-H(ADH0CE-VC001) 0,46×25 cm; Pha di động: 90/10/0,1 Hexan/EtOH/DEA; Dòng: 1,0 mL/phút). Thông báo sắc ký không đối xứng: RT = 14,023 phút (Cột: YMC, ART bất đối xứng-amyloza-C Neo(5 μ m, 250×4,6mm; Pha di động: 90/10/0,1 Hexan/EtOH/TFA; Dòng: 1,0 mL/phút). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (dd, $J = 3,20, 1,32$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 9,8, 8,36, 1,12$ Hz, 1H), 7,35 – 7,42 (m, 1H), 5,23 (d, $J = 6,52$ Hz, 1 H), 4,52 (dd, $J = 7,32, 7,28$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J = 11,4, 2,92$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 11,2, 3,02$ Hz, 1H), 3,26 (dt, $J = 12,0, 2,04$ Hz, 1H), 3,17 (dt, $J = 11,8, 2,24$ Hz, 1H), 2,01 -2,12 (m, 1H), 1,82 (dd, $J = 13,3, 1,52$ Hz, 1H), 1,24 -1,38 (m, 1H), 1,12 – 1,24 (m, 1H), 1,00 (dd, $J = 12,9, 1,34, 1\text{H}$).

Chất đồng phân đối ảnh b1: LC-MS $[M+H]^+ = 212$. Thông báo sắc ký không đối xứng: RT = 13,57 phút (Cột: Chiralpak AY-H(ADH0CE-VC001) 0,46×25 cm; Pha di động: 90/10/0,1 Hexan/EtOH/DEA; Dòng: 1,0 mL/phút). Thông báo sắc ký không đối xứng: RT = 12,760 phút (Cột: YMC, ART bất đối xứng-amyloza-C Neo (5 μ m, 250×4,6mm; Pha di động: 90/10/0,1 Hexan/EtOH/TFA; Dòng: 1,0 mL/phút). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (dd, $J = 3,2, 1,35$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 1,12, 8,4, 9,8$ Hz, 1H), 7,35 – 7,42 (m, 1H), 5,23 (d, $J = 6,48$ Hz, 1 H), 4,52 (dd, $J = 7,32, 7,24$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J = 11,3, 2,96, 1\text{H}$), 3,75 (dd, $J = 2,96, 11,2$ Hz, 1H), 3,26 (dt, $J = 12,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,17 (dt, $J = 11,8, 2,24$ Hz, 1H), 2,01 -2,12 (m, 1H), 1,82 (dd, $J = 13,3, 1,52$ Hz, 1H), 1,24 -1,38 (m, 1H), 1,12 – 1,24 (m, 1H), 1,00 (dd, $J = 12,9, 1,34, 1\text{H}$).

Bước 2: (S)-Metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Tạo chân không dung dịch chứa metyl

6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (thu được từ ví dụ 1, bước 2, 202 mg, 0,65mmol),

(R)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất đồng phân đối ảnh a1, từ bước 1, 185 mg, 0,88mmol) và triphenylphosphan (438 mg, 1,67mmol) trong THF khô (10mL), nạp lại khí nitơ, và trình tự này được lặp lại ba lần. Bổ sung nhỏ giọt diisopropyl

azodicarboxylat (336 mg, 1,66mmol) trong THF (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ. Sau đó chiết phản ứng này bằng EtOAc (50mL) và rửa phần chiết này bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký silicagel với 0-35% EtOAc trong Hexan thu được (S)-metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (317 mg, hiệu suất 92%), LC-MS $[M+H]^+ = 502$.

Bước 3: (S)-Metyl

6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Bổ sung 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (207 mg, 0,93mmol), và K_3PO_4 (386 mg, 1,82mmol) vào dung dịch chứa (S)-metyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ bước 2, 317 mg, 0,63 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (5 mL). Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại khí nitơ, và trình tự này được lặp lại ba lần, sau đó bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (82 mg, 0,10mmol) theo một phần và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 80 °C trong 2 giờ dưới N_2 . Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (50mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần×50mL). Sau khi tách, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% EtOAc trong MeOH thu được (S)-metyl

6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (254 mg, hiệu suất 78%), LC-MS $[M+H]^+ = 519$.

Bước

4:(S)-2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

MeMgBr (1M trong THF, 4,8 mL, 4,77mmol) được bổ sung chậm vào dung dịch chứa (S)-metyl

6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

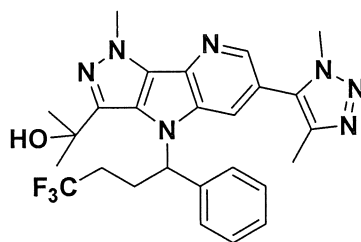
ethyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ bước 3, 254 mg, 0,49mmol) trong THF khô (10 ml) ở -30 °C dưới N₂ trong 1 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng EtOAc (30 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-4% MeOH trong DCM thu được

(S)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (hợp chất 2, 93 mg, hiệu suất 37%), LC-MS [M+H]⁺ = 519.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (dt, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,23 – 3,06 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,40 (ddd, *J* = 24,2, 12,2, 4,2 Hz, 1H), 0,50 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H).

Ví dụ 3

2-(6-(1,4-Dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 3”)



Bước 1: Metyl

6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Bổ sung nhỏ giọt diisopropyl azodicarboxylat (350 mg, 1,73mmol) trong THF (2 mL) vào dung dịch chứa metyl

6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 213 mg, 0,69mmol), 4,4,4-triflo-1-phenylbutan-1-ol (Chất trung gian 8, 179 mg, 0,88mmol) và triphenylphosphan (449 mg, 1,71mmol) trong THF khô (10mL) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ. Sau đó chiết phần

ứng này bằng EtOAc (50mL). Rửa phân chiết này bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký silicagel với 0-35% EtOAc trong Hexan thu được methyl 6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (314 mg, hiệu suất 92%), LC-MS $[M+H]^+ = 495,497$.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (521 mg, 1,35mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palladi (102 mg, 0,088mmol), CuI (30mg, 0,16mmol) và TEA (221 mg, 2,00mmol) vào dung dịch chứa methyl 6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (314 mg, 0,63 mmol) trong DMF (10 mL). Loại bỏ khí hỗn hợp này dưới chân không, nạp lại khí nitơ, và trình tự này được lặp lại ba lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 110 °C trong 2 h. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (50mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần×50mL). Sau khi tách, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% MeOH trong DCM thu được methyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (176 mg, hiệu suất 55%), LC-MS $[M+H]^+ = 512$.

Bước

3:2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

MeMgBr (1M trong THF, 3,2 mL, 3,20mmol) được bổ sung chậm vào dung dịch chứa methyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (176 mg, 0,34mmol) trong THF khô (10 ml) ở -30 °C dưới N₂ trong 1 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng EtOAc (30 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô qua natri

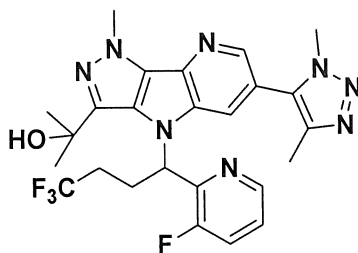
sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-6% MeOH trong DCM thu được

2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 3, 94 mg, hiệu suất 53%), LC-MS $[M+H]^+ = 512$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 4,2$ Hz, 4H), 7,25 (dd, $J = 8,3, 4,0$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,80 (dd, $J = 16,2, 8,0$ Hz, 2H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Ví dụ 4

2-(6-(1,4-Dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol, (“Hợp chất 4”)



Bước 1: Metyl

6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Tạo chân không dung dịch chứa metyl

6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 221 mg, 0,71mmol), 4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butan-1-ol (Chất trung gian 7, 215 mg, 0,97mmol) và triphenylphosphan (471 mg, 1,80mmol) trong THF khô (10mL) và nạp lại nitơ, và trình tự này được lặp lại ba lần. Bổ sung nhỏ giọt diisopropyl azodicarboxylat (353 mg, 1,75mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ. Sau đó chiết phản ứng này bằng EtOAc (50mL). Rửa phần chiết này bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel với 0-40% EtOAc trong Hexan thu được metyl

6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (339 mg, hiệu suất 93%), LC-MS $[M+H]^+ = 514,516$.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (568 mg, 1,47mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palladi (130 mg, 0,11mmol), CuI (26 mg, 0,14mmol) và TEA (243 mg, 2,20mmol) vào dung dịch chứa metyl

6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (339 mg, 0,66 mmol) trong DMF (10 mL). Tạo chân không hỗn hợp này và nạp lại nitơ, và trình tự này được lặp lại ba lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 110 °C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (50mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần ×50mL). Sau khi tách, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-6% MeOH trong DCM thu được metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (194 mg, hiệu suất 55%), LC-MS $[M+H]^+ = 531$.

Bước

3:2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

MeMgBr (1M trong THF, 3,7 mL, 3,72mmol) được bổ sung chậm vào dung dịch chứa metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (194 mg, 0,37mmol)

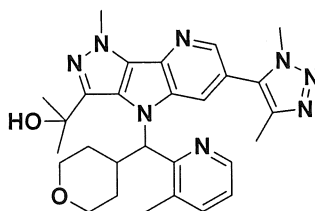
trong THF khô (10 ml) ở -30 °C dưới N₂ trong 1 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 hr. Dừng phản ứng này bằng NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng EtOAc (30 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-6% MeOH trong DCM thu được

2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-flopyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 4, 101

mg, hiệu suất 53%), LC-MS $[M+H]^+ = 531$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,69 – 2,53 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,62 – 1,51 (m, 3H).

Ví dụ 5

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 5”)



Bước 1: Metyl

6-brom-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat, metyl

6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 237 mg, 0,77 mmol),

(3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất trung gian 5, 249 mg, 1,20 mmol) được chuyển thành metyl

6-brom-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (331 mg, hiệu suất 86%), LC-MS $[M+H]^+ = 498, 500$.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat, metyl

6-brom-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydrop

pyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (331 mg, 0,66 mmol) và 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (528 mg, 1,37 mmol) được chuyển thành methyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (217 mg, hiệu suất 64%), LC-MS $[M+H]^+ = 515$.

Bước

3:2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp

2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl) (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol, methyl

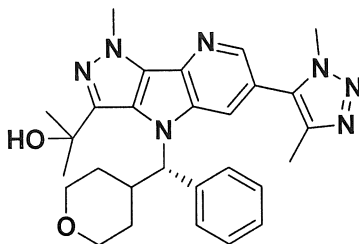
6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (217 mg, 0,42 mmol) được chuyển thành

2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 5, 115 mg, hiệu suất 53%), LC-MS $[M+H]^+ = 515$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,5, 4,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,12 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J = 18,8$ Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,44 – 1,31 (m, 1H), 0,46 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 6

(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 6”)



Bước 1: 5-brom-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-nitropyridin

Cho axit (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (12,6 g, 99,7mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8,38 g, 10,3mmol), và K₃PO₄ (42,3 g, 199,1mmol) vào dung dịch chứa 2,5-dibrom-3-nitropyridin (34,4 g, 122 mmol) trong THF (500 mL) và nước (150 mL) dưới N₂. Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại N₂ và quy trình này được lặp lại ba lần. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 5 giờ dưới N₂. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (2 lần ×100 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 10-30% EtOAc trong Hexan thu được 5-brom-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-nitropyridin (9,47g, 33,5mmol, hiệu suất 34%), LC-MS [M+H]⁺ = 283.

Bước 2: 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

Hỗn hợp chứa 5-brom-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-nitropyridin (9,47g, 33,5mmol) và DPPE (22,8 g, 57,3mmol) trong 1,2-diclobenzen (100 mL) được gia nhiệt đến 180 °C và khuấy trong 4 giờ dưới N₂. Sau đó làm mát phản ứng này chậm đến nhiệt độ trong phòng. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký silicagel sử dụng 30-50% EtOAc trong Hexan thu được 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (4,12 g, 16,4mmol, hiệu suất 49%), LC-MS [M+H]⁺ = 251.

Bước 3:

(S)-6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

Cho diisopropyl azodicarboxylat (4,02 g, 19,9mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (1,24 g, 4,96mmol), (R)-phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (2,52 g, 13,1mmol) và triphenylphosphan (4,71 g, 18,0mmol) trong THF khô (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂. Dung dịch thu được được hồi lưu trong 2 giờ dưới N₂. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp

phản ứng được chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 30-50% EtOAc trong Hexan thu được (S)-6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (0,95 g, 2,23mmol, 45%), LC-MS $[M+H]^+ = 425$.

Bước 4:

(S)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

Cho 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (2,51 g, 6,50 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palladi (0,54 g, 0,47 mmol), CuI (0,18 g, 0,95mmol) và TEA (1,02 g, 9,26 mmol) vào dung dịch chứa (S)-6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (0,95 g, 2,23mmol) trong DMF (40 mL) dưới N_2 . Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại N_2 và quy trình này được lặp lại ba lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 85 °C trong 3h và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% MeOH trong DCM thu được (S)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (0,63g, 1,43mmol, hiệu suất 64%), LC-MS $[M+H]^+ = 442$.

Bước 5:

(S)-3-brom-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

N-bromosuccinimit (0,62 g, 3,48mmol) được bổ sung theo các mẻ nhỏ vào dung dịch chứa (S)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (0,63 g, 1,43mmol) trong THF (20 mL) và nước (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi bổ sung, khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Dừng phản ứng này bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-3% MeOH trong DCM

thu được hợp chất mong đợi

(S)-3-brom-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (0,71 g, 1,36mmol, 95%), LC-MS $[M+H]^+ = 520$.

Bước

6:(S)-1-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)ethan-1-on

Cho tributyl(1-etoxyvinyl)-stannan (1,08 g, 2,99mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palladi (0,27g, 0,23mmol), cesi florua (0,71g, 4,67mmol) vào dung dịch chứa

(S)-3-brom-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (0,71 g, 1,36mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới N_2 . Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại N_2 và quy trình này được lặp lại ba lần. Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 20 giờ. Sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được chất màu vàng nhạt.

Cho THF (10 mL) vào chất này và sau đó đến HCl 2N (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 2 giờ. Sau đó dừng phản ứng này bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% MeOH trong DCM thu được hợp chất mong đợi

(S)-1-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)ethan-1-on (390 mg, 0,81mmol, hiệu suất 60%), LC-MS $[M+H]^+ = 484$.

Bước

7:(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

$MeMgBr$ (1M trong THF, 10,0 mL, 10,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa

(S)-1-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)ethan-1-on (390 mg, 0,81mmol) trong THF (30ml) ở $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 10 phút dưới N_2 . Sau khi bổ sung, khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng NH_4Cl bão hòa, và

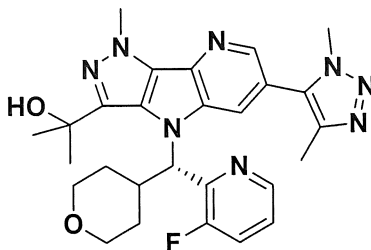
chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-6% MeOH trong DCM thu được hợp chất mong đợi

(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 6, 84mg, 0,17mmol, hiệu suất 44%), LC-MS[M+H]⁺ = 500.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (d, *J*=1,2Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 6,46 (d, *J*=11,2Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,52 – 3,39 (m, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,71 (d, *J*=13,2Hz, 4H), 1,23 (s, 6H).

Ví dụ 7

(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 7”)



Bước 1: (S)-metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho diisopropyl azodicarboxylat (0,49g, 2,42mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 409mg, 1.32mmol), (R)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất đồng phân đối ảnh a1 từ ví dụ 2, 352mg, 1,67mmol) và triphenylphosphan (0,52g, 1,98mol) trong THF khô (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂. Dung dịch thu được được hồi lưu trong 2 giờ dưới N₂. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 30-50% EtOAc trong Hexan thu được (S)-metyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

zolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (442 mg, 0,88mmol, hiệu suất 67%), LC-MS $[M+H]^+ = 502$.

Bước 2: (S)-Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (“Hợp chất 7-2”)

Cho 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (680mg, 1,76mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palladi (168 mg, 0,15 mmol), CuI (65 mg, 0,34 mmol) và TEA (0,92 g, 8,35 mmol) vào dung dịch chứa (S)-metyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (442 mg, 0,88mmol) trong DMF (30 mL) dưới N₂. Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại N₂ và quy trình này được lặp lại ba lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 85 °C trong 3 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% MeOH trong DCM thu được (S)-metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (Hợp chất 7-2, 201 mg, 0,38mmol, hiệu suất 43%), LC-MS $[M+H]^+ = 519$.

Bước

3:(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp

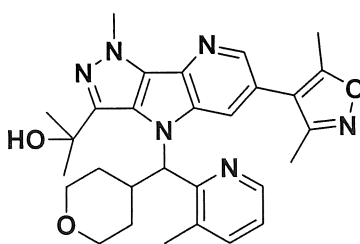
2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol,(S)-metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (0,20g, 0,38mmol) được chuyển thành (S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 7, 38mg, 0,073mmol, hiệu suất 19%), LC-MS $[M+H]^+ = 519$.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H),

8,27 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,45 (dt, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 3,65 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J = 11,7, 9,9$ Hz, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 3,09 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,59 (ddd, $J = 25,2, 12,7, 4,6$ Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,41 – 1,32 (m, 1H), 0,52 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 8

2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 8”)



Bước 1: Metyl

6-brom-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat, metyl

6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 200mg, 0,65mmol) và (3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất trung gian 5, 184mg, 0,89mmol) được chuyển thành metyl

6-brom-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (210 mg, 0,42mmol, 65%), LC-MS $[M+H]^+ = 497$.

Bước 2: Metyl

6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (210mg, 0,90mmol), Pd(dppf)Cl₂ (112mg, 0,14mmol), và K₃PO₄ (428mg, 2,02mmol) vào dung dịch chứa metyl

6-brom-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydrop

pyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (210 mg, 0,42 mmol) trong THF (20 mL) và nước (5 mL), dưới N₂. Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại N₂ và quy trình này được lặp lại ba lần. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 5 giờ dưới N₂. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 30-50% EtOAc trong Hexan thu được

6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (160mg, 0,31mmol, hiệu suất 73%), LC-MS [M+H]⁺ = 515.

Bước

3:2-(6-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

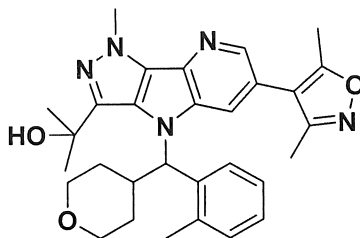
Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp

2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol, metyl 6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (160mg, 0.31mmol) được chuyển thành 2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 8, 33mg, 0,064mmol, hiệu suất 21%), LC-MS[M+H]⁺ = 515.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,90 (d, *J*=10,0Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,11 (d, *J*=6,0Hz, 3H), 3,80 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 3,69 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,64 (t, *J*=1,6, 1,6Hz, 3H), 2,31 (t, *J*=1,6, 1,6Hz, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,74 – 1,62 (m, 6H).

Ví dụ 9

2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 9”)



Bước 1: Metyl

6-brom-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp metyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat, metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 200mg, 0,65mmol) và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metanol (Chất trung gian 9, 191mg, 0,93mmol) được chuyển thành metyl 6-brom-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (280 mg, 0,56mmol, 86%), LC-MS $[M+H]^+ = 497$.

Bước 2: Metyl

6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (210mg, 0,90mmol), Pd(dppf)Cl₂ (102mg, 0,12mmol), và K₃PO₄ (389mg, 1,83mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-brom-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (280 mg, 0,56mmol) trong THF (20 mL) và nước (5 mL) dưới N₂. Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại N₂ và quy trình này được lặp lại ba lần. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 5 giờ dưới N₂. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% MeOH trong DCM thu được metyl 6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (218mg, 0,42mmol, hiệu suất 75%), LC-MS $[M+H]^+ = 514$.

Bước 3:

2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp

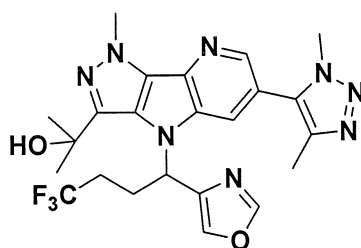
2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol, metyl 6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (218mg, 0,42mmol) được chuyển thành

2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 9, 59mg, 0,11mmol, hiệu suất 26%), LC-MS[M+H]⁺ = 514.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (t, *J*=7,2, 7,6Hz, 1H), 7,18 (t, *J*=7,6, 7,2Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=15,2Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,83 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 3,72 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 3,45 (t, *J*=11,6Hz, 10,8Hz, 1H), 3,17 (t, *J*=11,2, 11,6Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (d, *J*=2,8Hz, 6H), 1,89 – 1,72 (m, 2H), 1,69 (d, *J*=9,2Hz, 6H), 1,51 – 1,31 (m, 2H).

Ví dụ 10

2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 10”)



Bước 1: Metyl

6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat, metyl

6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 200mg, 0,65mmol) và 4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butan-1-ol (Chất trung gian 10, 280mg, 1,43mmol) được chuyển thành metyl

6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (277 mg, 0,57mmol, 87%), LC-MS $[M+H]^+ = 486$.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat, metyl

6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (277mg, 0,57mmol) và

1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (485mg, 1,26 mmol) được chuyển thành metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (211mg, 0,42mmol, hiệu suất 73%), LC-MS $[M+H]^+ = 442$.

Bước

3:2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp

2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol, metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (211mg, 0,42mmol) được chuyển thành

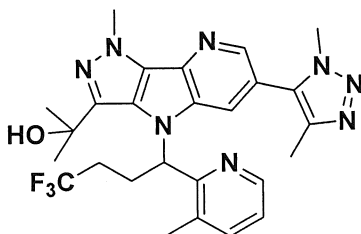
2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(oxazol-4-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 10, 94mg, 0,19mmol, hiệu suất 45%), LC-MS $[M+H]^+ = 503$.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (d, $J=42,4\text{Hz}$, 2H), 7,98 (s, 1H), 6,72 (s, 1H),

5,74 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,31 (s, 6H), 2,74 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,65 (s, 6H),

Ví dụ 11

2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 11”)



Bước 1: Metyl

6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp metyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat, metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 6 bước 2, 200mg, 0,65mmol) và 4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butan-1-ol (Chất trung gian 11, 202 mg, 1,48mmol) và triphenylphosphan (387mg, 1,48mmol) được chuyển thành metyl

6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (257 mg, 0,50mmol, 77%), LC-MS $[M+H]^+ = 510$.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-phenylbutyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat, metyl 6-brom-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (257 mg, 0,50 mmol) và 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (788 mg, 2,04 mmol) được chuyển thành metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl

)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (200 mg, 0,38 mmol, hiệu suất 76%), LC-MS $[M+H]^+ = 527$.

Bước

3:2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp

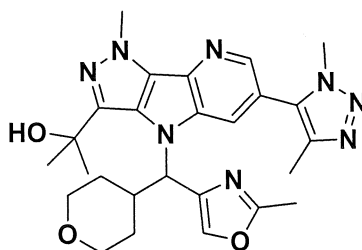
2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol, metyl 6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (200mg, 0,38mmol) được chuyển thành

2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(4,4,4-triflo-1-(3-metylpyridin-2-yl)butyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 11, 89mg, 0,17mmol, hiệu suất 45%), LC-MS $[M+H]^+ = 527$.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,25(m, 1H), 6,95 (d, $J=9,8\text{Hz}$, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,21 (s, 6H), 2,86 (s, 2H) 2,72 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,62 (d, $J=9,4\text{Hz}$, 6H).

Ví dụ 12

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 12”)



Bước 1: (2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol

4-bromoxan (2,24 g, 13,6 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù được khuấy magiê (683 mg, 29,1 mmol) và một tinh thể iot trong THF (25 mL) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1h trước khi được làm mát trong bể nước đá. Bổ sung nhỏ giọt 2-metyloxazol-4-carbaldehyt (1,00 g, 9,00 mmol). Hỗn hợp phản ứng này sau đó được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch ammoni

clorua bão hòa (40 mL) và pha loãng bằng ethyl axetat (100 mL). Sản phẩm này được chiết trong pha hữu cơ trước khi tách các lớp. Lớp chứa nước được chiết bằng phần thứ hai ethyl axetat (50 mL), và các chất hữu cơ gom được làm khô qua natri sulfat. Loại bỏ chất bay hơi dưới áp suất thấp. Nguyên liệu phản ứng thô được tinh chế trên cột silicagel thu được (2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanol (330 mg, 1,67 mmol, hiệu suất 19%), LC-MS $[M+H]^+ = 198$.

Bước 2: Metyl

6-brom-1-metyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho DIAD (289 mg, 1,43mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (200 mg, 0,65mmol), (2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanol (Chất trung gian 12, 195 mg, 0,99mmol) và triphenylphosphan (384 mg, 1,33mmol) trong THF khô (20 mL) ở 0 °C dưới N₂. Sau khi bổ sung, phản ứng này được gia nhiệt đến 28°C trong 16 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước, và chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0~50% EtOAc trong Hexan thu được metyl 6-brom-1-metyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (404 mg, chất thô), LC-MS $[M+H]^+ = 489$.

Bước 3: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho 1-metyl-4-(metyl)-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (498mg, 1,29mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palladi (92mg, 0,08mmol), CuI (29mg, 0,15mmol) và TEA (203mg, 1,842mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-brom-1-metyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (300mg, 0,614mmol) trong DMF (10mL). Loại bỏ khí hỗn hợp phản ứng này và thổi nitơ trong ba lần và khuấy ở 110 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (50mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần×50mL). Rửa lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp. Phần dư được tinh

chế bằng TLC điều chế với 5% MeOH trong DCM thu được methyl

6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (85mg, hiệu suất 27%), LC-MS $[M+H]^+ = 505$.

Bước

4:2-(6-(1,4-Dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp

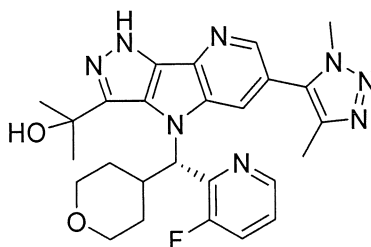
2-(6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol, methyl 6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (85 mg, 0.17 mmol) được chuyển thành

2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-((2-metyloxazol-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 12, 15mg, hiệu suất 18%), LC-MS $[M+H]^+ = 505$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 6,36 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 2,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,61 (s, 1H), 1,40 (dd, $J = 12,3, 3,8$ Hz, 1H), 1,26 (dd, $J = 15,1, 6,4$ Hz, 1H), 1,10 (s, 1H), 0,66 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 13

(S)-2-(6-(1,4-Dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 13”)



Bước 1: Methyl 1-(2-trimetylsilyletoxymethyl)pyrazol-3-carboxylat

Cho NaH (8,20 g, 342 mmol) vào dung dịch chứa methyl 1H-pyrazol-3-carboxylat

(20,1 g, 159 mmol) trong THF (400 mL) trong bình đáy tròn ba cổ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0 °C trong bể nước đá và sau đó bổ sung nhỏ giọt SEMCl (29,1 g, 175 mmol) dưới khí N₂. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (100 mL). Sau khi tách, rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0~10% EtOAc trong Hexan thu được methyl 1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrazol-3-carboxylat (29,3 g, 114 mmol, hiệu suất 71,7%). LC/MS [M+H]⁺ = 257.

Bước 2: Axit [5-metoxycarbonyl-2-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrazol-3-yl]boronic
Cho Dtbpy (113,51 mmol) và (1,5-cyclooctadien)-(metoxy)iridi(I)dime (2,71 g, 4,07mmol) vào dung dịch chứa methyl 1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrazol-3-carboxylat, (29,10 g, 113,51 mmol) trong THF (10mL) trong bình đáy tròn ba cổ ở nhiệt độ trong phòng, tạo chân không hỗn hợp này và nạp lại N₂, và trình tự này được lặp lại ba lần, hỗn hợp thu được được bổ sung HBin (38,10 g, 289,32mmol). Sau đó làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng này được đến 55°C và tiếp tục khuấy trong 1 giờ, sau đó dừng bằng nước (80mL). Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới áp suất thấp thu được axit [5-metoxycarbonyl-2-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrazol-3-yl]boronic (33,6 g, hiệu suất 98,6%) là chất màu đen, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC/MS [M+H]⁺ = 301.

Bước 3 : Metyl
5-(5-brom-3-nitro-2-pyridyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrazol-3-carboxylat
Cho vào bình tròn ba cổ axit [5-metoxycarbonyl-2-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrazol-3-yl]boronic (37,51 g, 124,92 mmol), 2,5-dibrom-3-nitro-pyridin (38,7g, 137mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4,63 g, 6,24 mmol), K₃PO₄ (57,5 g, 216 mmol) và THF (400 mL) dưới N₂. Thổi vào hỗn hợp này dòng khí N₂ trong 3 phút, được gắn với thiết bị ngưng tụ, sau đó làm ấm đến 38°C và khuấy trong 3 giờ dưới khí N₂. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, rót vào trong nước (300mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần × 200mL). Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc trên thiết bị làm bay hơi quay. Tinh chế phần dư thu được

bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng 0-40% EtOAc trong Hexan thu được methyl 5-(5-brom-3-nitro-2-pyridyl)-1-(2-trimethylsilyletoxymetyl)pyrazol-3-carboxylat (17,5 g, hiệu suất 30,6%). LC/MS $[M+H]^+ = 458$.

Bước 4:Metyl

6-brom-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho vào bình đáy tròn ba cổ methyl 5-(5-brom-3-nitro-2-pyridyl)-1-(2-trimethylsilyletoxymetyl)pyrazol-3-carboxylat (15,0 g, 32,8 mmol), Trietyl phosphit (10,5 g, 63,4 mmol) và 1,2-Diclobenzen(160 mL) dưới N_2 . Thổi vào hỗn hợp này dòng khí N_2 trong 3 phút, được gắn với thiết bị ngưng tụ, sau đó làm ấm đến $140^\circ C$ và khuấy trong 2 h dưới khí N_2 . Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, sau đó rót vào trong nước (200mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần $\times$ 150mL). Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 0-10% EtOAc trong Hexan thu được methyl 6-brom-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (3,40 g, hiệu suất 24,3%). LC/MS $[M+H]^+ = 426$.

Bước 5:(S)-Metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho vào bình đáy tròn ba cổ methyl 6-brom-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (2,01g, 4,73 mmol), (R)-(3-flo-2-pyridyl)-tetrahydropyran-4-yl-metanol (Chất đồng phân đối ảnh a1, 1,40g, 6,63 mmol), 2-(diphenylphosphanyl)pyridin (3,47 g, 13,19 mmol) và THF (30 mL) dưới N_2 , Thổi vào hỗn hợp này dòng khí N_2 trong 3 phút, sau đó bổ sung nhỏ giọt DTAD (3,04 g, 13,19 mmol) dưới khí N_2 . Sau đó làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng này được đến $32^\circ C$ và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, rót vào trong 4N HCl (30mL) và chiết bằng EtOAc (2 lần $\times$ 60mL). Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng 0-20% EtOAc trong Hexan thu được (S)-metyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy

)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (3,02 g, hiệu suất 74%). LC/MS $[M+H]^+ = 619$.

Bước 6: (S)-Metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho vào bình ba cổ 1,4-dimetyltriazol (312 mg, 3,21 mmol), (S)-Metyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (1,51g, 2,38 mmol), Bis(triphenylphosphin) palladi(II) clorua (167 mg, 238 μ mol), tetrametylamoni axetat (634 mg, 4,76 mmol) và DMF (15 mL) dưới N_2 . Thổi vào hỗn hợp này dòng khí N_2 trong 3 phút, được gắn với thiết bị ngưng tụ, sau đó làm ấm đến $110^\circ C$ và khuấy trong 16 h dưới khí N_2 . Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, rót vào trong nước (30mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần $\times$ 20mL). Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng 0-75% EtOAc trong Hexan thu được (S)-metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (700 mg, hiệu suất 48%) là chất màu nâu. LC/MS $[M+H]^+ = 635$.

Bước 7: (S)-Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho vào lọ (S)-metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (98 mg, 154 μ mol), 0,8mL HCl (12N) và 0,8mL EtOH. Làm ấm hỗn hợp này đến $75^\circ C$ và khuấy trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký lớp mỏng với 5% MeOH trong DCM là dung môi phát triển thu được (S)-metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (62 mg, hiệu suất

80%). LC/MS $[M+H]^+ = 505$.

Bước

8:

(S)-2-(6-(1,4-Dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Cho

vào

lọ

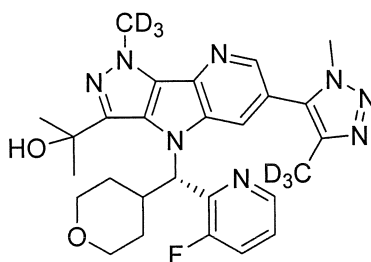
(S)-metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (62 mg, 0,123mmol), làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến 0°C trong bể nước đá, sau đó bổ sung nhỏ giọt 1mL MeMgBr trong Et₂O (3M) dưới khí N₂. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Dừng phản ứng này bằng NH₄Cl bão hòa. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký lớp mỏng với 5% MeOH trong DCM là dung môi phát triển thu được

(S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 13, 34 mg, hiệu suất 54,8%). LC/MS $[M+H]^+ = 505$.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,50 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,56 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 22,8 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,82 (d, J = 17,7 Hz, 3H), 1,76 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,60 (s, 2H), 0,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H).

Ví dụ 14

(S)-2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(metyl-d₃)-6-(1-metyl-4-(metyl-d₃)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol ("Hợp chất 14")



Bước 1:(S)-Metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho bình đáy tròn ba cổ 1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol (622 mg, 6,22 mmol), (S)-metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 13 bước 5, 1,42g, 2,24 mmol), Bis(triphenylphosphin) palladi(II) clorua (345 mg, 492 μ mol), tetrametylamoni axetat (820 mg, 6,16 mmol) và DMF (15 mL) dưới N₂. Thổi vào hỗn hợp này dòng khí N₂ trong 3 phút, được gắn với thiết bị ngưng tụ, sau đó làm ấm đến 110 °C và khuấy trong 16 giờ dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, rót vào trong nước (30mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần x 20mL). Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng 0-75% EtOAc trong Hexan thu được (S)-metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (750 mg, hiệu suất 54%), LC-MS [M+H]⁺ = 638.

Bước 2:(S)-Metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho vào lọ (S)-metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (750 mg, 1,18 mol), 7 mL HCl (12N) và 7 mL EtOH. Làm ấm hỗn hợp này đến 75°C và khuấy trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thu được bằng Prep-TLC bằng 5% MeOH trong DCM là dung môi phát triển thu được (S)-metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (450 mg, hiệu suất 75%), LC-MS [M+H]⁺ = 508.

Bước 3: (S)-Metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(metyl-d3)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxyl
at

Cho Cs_2CO_3 (1,16 g, 3,56 mmol) vào dung dịch chứa (S)-metyl 4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (601 mg, 1,18 mmol) trong DMF (6 mL) trong lọ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung nhỏ giọt CD_3I (215mg, 1,48 mmol) dưới môi trường N_2 . Sau đó làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng này đến 60°C và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng 10 mL HCl (1N) và chiết bằng EtOAc (10 mL). Sau khi tách, rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng Prep-TLC sử dụng 10% MeOH trong DCM là dung môi phát triển thu được (S)-metyl 4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(metyl-d3)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (150 mg, hiệu suất 24%). LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525$.

Bước 4:

(S)-2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(metyl-d3)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Cho vào lọ (S)-metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(metyl-d3)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (148 mg, 0,282mmol) và THF (10ml), làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến 0°C trong bể nước đá, sau đó bổ sung nhỏ giọt 1,5 mL MeMgBr (3M trong THF, 4,5 mmol) dưới môi trường N_2 . Sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Dừng phản ứng này bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký nhanh pha ngược thu được

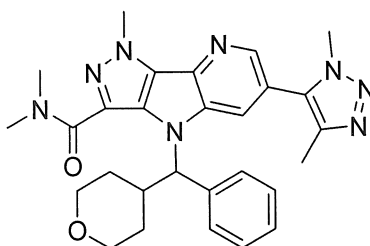
(S)-2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(metyl-d3)-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 14, 93 mg, hiệu suất 63%). LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H),

8,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 1H), 7,47 (dt, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,0, 2,5$ Hz, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,12 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,68 – 1,59 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 1H), 0,55 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 15

6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N,1-trimetyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit (“Hợp chất 15”)



Bước 1: Metyl

6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho DIAD (600 mg, 2,97 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 1,00g, 3,23mmol), phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (933mg, 4,85mmol) và Triphenyl phosphin (1,29g, 6,82 mmol) trong THF khô (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 . Hệ thống phản ứng này được khuấy trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (400 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 5-30% EtOAc trong Hexan thu được metyl

6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (1,31g, hiệu suất 83%). LC/MS $[M+H]^+ = 483,485$.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 để tổng hợp ví dụ 6, metyl

6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (1,95 g, 4,04mmol) và 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1*H*-1,2,3-triazol (2,81 g, 7,27 mmol) được chuyển thành metyl

6-(1,4-dimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (1,29 g, 2,59 mmol, hiệu suất 64%), LC-MS $[M+H]^+ = 500$.

Bước 3: axit

6-(1,4-dimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic

Cho LiOH (74 mg, 3,09 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-(1,4-dimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (148 mg, 0,30 mmol) trong metanol (5 mL) và H₂O (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong nước (10 mL), được điều chỉnh pH=7 bằng dung dịch HCl 4N và chiết bằng EtOAc (2 lần×50 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp thu được chất thô axit

6-(1,4-dimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic (143 mg, chất thô), LC-MS $[M+H]^+ = 486$.

Bước

4:6-(1,4-Dimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carbonyl clorua

Cho SOCl₂ (2 mL) vào dung dịch chứa chất thô axit

6-(1,4-dimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic (143 mg, 0,30 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất thấp thu được chất thô

6-(1,4-dimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carbonyl clorua (163 mg, chất thô).

Bước 5:

6-(1,4-Dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N,1-trimetyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit

Cho vào dung dịch chứa chất thô

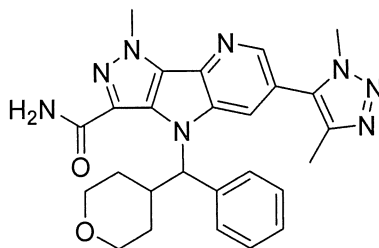
6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carbonyl clorua (54 mg, 0,10 mmol) trong THF (3 mL), dimethylamin (126 mg, 2,53 mmol) và sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới chân không và tinh chế phần dư bằng Prep-HPLC thu được

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N,1-trimetyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất 15, 15 mg, hiệu suất 29% trong ba bước), LC-MS $[M+H]^+ = 513$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 5,92 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,37-3,20 (m, 3H), 3,14 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,51-1,48 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 3H).

Ví dụ 16

6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit (“Hợp chất 16”)



Bước 1:

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit

Cho dung dịch chứa chất thô

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carbonyl clorua (từ ví dụ 15 bước 4, 52 mg, 0,10 mmol) trong THF (3 mL) vào dung dịch chứa amoniac (25% trong 1,4-dioxan, 5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp được

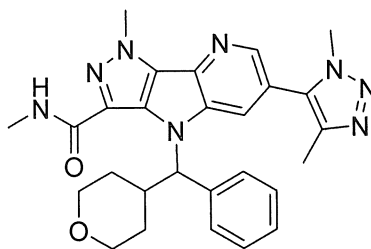
cô đặc dưới chân không và tinh chế phần dư bằng Prep-HPLC thu được

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit (16 mg, hiệu suất 33%), LC-MS $[M+H]^+ = 485$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,40-1,23 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H).

Ví dụ 17

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,1-dimetyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit (“Hợp chất 17”)



Bước 1:

6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,1-dimetyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit

Cho dung dịch chứa metylamin trong THF (3M, 3mL) vào dung dịch chứa chất thô 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carbonyl clorua (từ ví dụ 15 bước 4, 55 mg, 0,10 mmol) trong THF (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không và tinh chế phần dư bằng Prep-HPLC thu được 12 mg

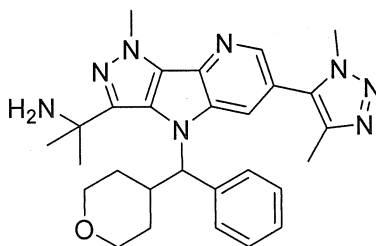
6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,1-dimetyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất 17, 11 mg, hiệu suất 24% trong ba bước), LC-MS $[M+H]^+ = 499$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,44-8,41 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 11,2$ Hz,

1H), 4,28 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,40-1,23 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 18

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-amin ("Hợp chất 18")



Bước

1:2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 5 để tổng hợp ví dụ 1, methyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 15 bước 2, 125 mg, 0,250 mmol) được chuyển thành

2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (94 mg, hiệu suất 75%), LC-MS $[M+H]^+ = 499$.

Bước 2:

3-(2-Azidopropan-2-yl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

Cho TMSN₃ (62 mg, 0,54 mmol) vào dung dịch chứa

2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (94 mg, 0,19 mmol) trong DCM (3 mL) ở 0°C dưới N₂. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút và bổ sung BF₃.OEt₂ (118 mg, 0,83 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 2 ngày. Hỗn hợp được bổ sung vào dung dịch bão hòa NaHCO₃ (5 mL) và chiết bằng

EtOAc (3 lần $\times$ 20 mL). Các lớp hữu cơ gom được được làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc dưới chân không quay thu được

3-(2-Azidopropan-2-yl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (110 mg, chất thô).

Bước 3:

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-amin

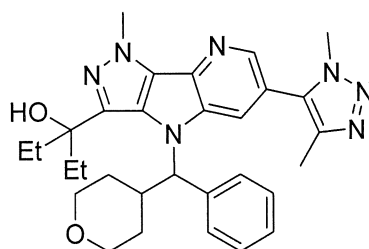
Cho Pd/C ướt (20 mg, 18% trọng lượng) vào dung dịch chứa chất thô 3-(2-azidopropan-2-yl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (110 mg, 0,19 mmol) trong metanol (3 mL). Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại H_2 , và trình tự này được lặp lại ba lần. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và cô đặc dịch lọc này dưới chân không. Tinh chế phần dư bằng Prep-HPLC thu được

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-amin (Hợp chất 18, 20 mg, hiệu suất 21% cho hai bước), LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,08-8,48 (br, $J=10,2$ Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, $J=6,5$ Hz, 2H), 7,26-7,22 (m, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, $J=8,45$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, $J=7,3$ Hz, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,60-1,43 (m, 2H), 0,80-0,78 (m, 1H).

Ví dụ 19

3-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)pentan-3-ol ("Hợp chất 19")



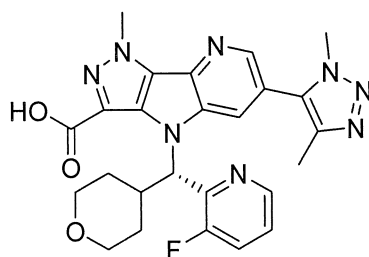
Cho EtMgBr (1 M trong THF, 0,2 mL) vào dung dịch chứa methyl 6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 15 bước 2, 103 mg, 0,21 mmol) trong THF (3 mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần×20 mL). Các lớp hữu cơ gom được được làm khô qua Na₂SO₄, và cô đặc trên thiết bị quay chân không quay. Tinh chế phần dư bằng Prep-HPLC thu được 3-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)pentan-3-ol (Hợp chất 19, 38 mg, hiệu suất 34%), LC-MS [M+H]⁺ = 528.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,07-1,04 (m, 1H).

Ví dụ 20

Axit

(S)-6-(1,4-Dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic ("Hợp chất 20")



Cho LiOH (28mg, 1,17mmol) vào dung dịch chứa (S)-methyl 6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 7 bước 2, 36mg, 0,069 mmol) trong MeOH(5ml) và H₂O (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 25 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh pH đến 1 bằng CH₃COOH và chiết bằng EtOAc (10 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% MeOH

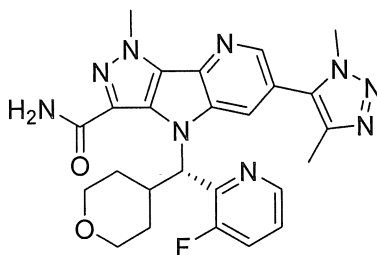
trong DCM thu được axit

(S)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic (Hợp chất 20, 8mg, 0,016mmol, hiệu suất 23%), LC-MS $[M+H]^+ = 505$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 8,3, 4,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 14,4$ Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,53 – 1,40 (m, 2H), 1,37 – 1,24 (m, 1H), 0,83 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H).

Ví dụ 21

6-(1,4-Dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit (“Hợp chất 21”)



Cho HATU (68mg, 0,18 mmol), NH_4Cl (48 mg, 0,90mmol) và DIEA (72 mg, 0,56 mmol) vào dung dịch chứa axit

(S)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylic (từ ví dụ 20, 100 mg, 0,20 mmol) trong DMF (15 mL) dưới N_2 . Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại N_2 , và trình tự này được lặp lại ba lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 25°C trong 1,5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phân dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% MeOH trong DCM thu được

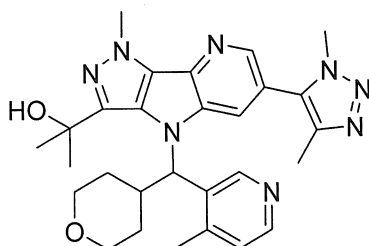
(S)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất 21, 10mg, 0,020mmol, hiệu suất 10%), LC-MS $[M+H]^+ = 504$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (dd, $J =$

8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,21 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,49 (qd, $J = 12,4, 4,3$ Hz, 1H), 1,33 (ddd, $J = 15,9, 12,3, 4,2$ Hz, 1H), 0,78 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H).

Ví dụ 22

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol ("Hợp chất 22")



Bước 1:Metyl

6-brom-1-metyl-4-((4-metylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho DIAD (600 mg, 2,97 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 Bước 2, 400mg, 1,29mmol), (4-metylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất trung gian 13, 600mg, 2,89mmol) và triphenyl phosphin (850 mg, 3,24 mmol) trong THF khô (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 . Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (200 mL). Rửa pha hữu cơ thu được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 5-50% EtOAc trong Hexan thu được metyl 6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((4-metylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (170mg, hiệu suất 26,35%), LC-MS[M+H]⁺ = 498,500.

Bước 2:Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((4-metylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 để tổng hợp ví dụ 3,

metyl

6-brom-1-metyl-4-((4-methylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (170mg, 0,34mmol) trong DMF (5 mL) và 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (274mg, 0.71 mmol) được chuyển thành metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((4-methylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (80mg, hiệu suất 47.00%). LC/MS $[M+H]^+ = 514$.

Bước

3:2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-methylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

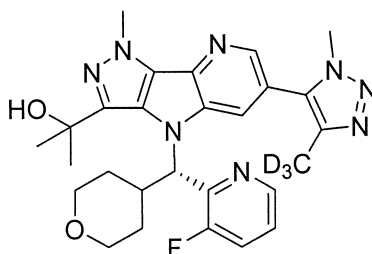
Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 để tổng hợp ví dụ 3, metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-((4-methylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (130mg, 0,26 mmol) được chuyển thành

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-methylpyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 22, 20mg). LC/MS $[M+H]^+ = 514$.

Ví dụ 23

2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 23”)



Bước 1: (S)-Metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-6-(1-metyl-4-(metyl-d3)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho 1-metyl-4-(metyl-d3)-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (378mg, 0,97 mmol),

tetrakis(triphenylphosphin)palladi (148 mg, 0,13 mmol), CuI (40 mg, 0,21 mmol) và TEA (415 mg, 3,77 mmol) vào dung dịch chứa (S)-metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 7 Bước 1, 200 mg, 0,40mmol) trong DMF (30 mL) dưới N₂. Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại N₂ và quy trình này được lặp lại ba lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 85°C trong 3 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% MeOH trong DCM thu được (S)-metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-6-(1-metyl-4-(metyl-d₃)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (132mg, 0,25mmol, hiệu suất 63%), LC-MS [M+H]⁺= 522.

Bước

2:(S)-2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-6-(1-metyl-4-(metyl-d₃)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 để tổng hợp ví dụ 3, (S)-metyl

4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-6-(1-metyl-4-(metyl-d₃)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (132mg, 0,25mmol) được chuyển thành

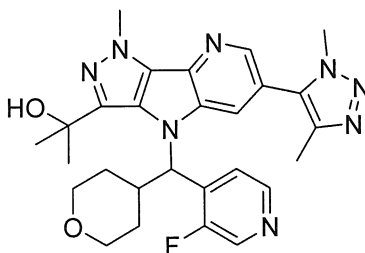
(S)-2-(4-((3-Flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-6-(1-metyl-4-(metyl-d₃)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 23, 51mg, 0,098mmol, hiệu suất 39%), LC-MS[M+H]⁺= 522.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 27,1, 11,1 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,62 (dd, J = 12,5, 3,9 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,43 (m, 2H), 0,55 (d, J = 12,4 Hz, 1H).

Ví dụ 24

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-

4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 24”)



Bước 1: Metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 để tổng hợp ví dụ 3, metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 Bước 2, 202mg, 0,65mmol) và

(3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất trung gian 14, 184mg, 0,87mmol) được chuyển thành metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (259 mg, 0,52mmol, hiệu suất 80%), LC-MS $[M+H]^+ = 502$.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 để tổng hợp ví dụ 3, metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (259 mg, 0,52mmol) trong DMF (30 mL) và 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (383mg, 0,98 mmol) được chuyển thành metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (178mg, 0,34mmol, hiệu suất 65%), LC-MS $[M+H]^+ = 519$.

Bước 3:

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl

)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 để tổng hợp ví dụ 3, methyl

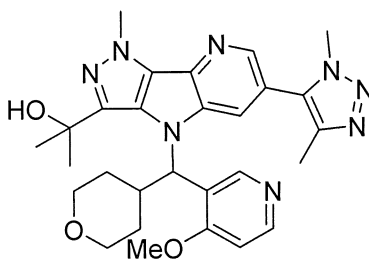
6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (178mg, 0,34mmol) được chuyển thành

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-4-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 24, 63mg, 0,13mmol, hiệu suất 38%), LC-MS[M+H]⁺ = 519.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,89 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,66 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,46 (dd, J = 20,5, 8,9 Hz, 2H), 0,75 (d, J = 12,8 Hz, 1H).

Ví dụ 25

2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol ("Hợp chất 25")



Bước 1: Metyl

6-brom-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho diisopropyl azodicarboxylat (243mg, 1,20mmol) vào dung dịch chứa methyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 Bước 2, 142mg, 0,46mmol), (4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất trung gian 16, 135mg, 0,60mmol) và triphenylphosphan (284mg, 1,08mmol) trong THF khô (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂. Dung dịch thu được được hồi lưu trong 2 giờ dưới N₂. Sau khi làm

mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong EtOAc (50 mL) và rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 30-50% EtOAc trong Hexan thu được metyl 6-brom-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydro pyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (200 mg, 0,39mmol, hiệu suất 85%), LC-MS $[M+H]^+ = 514$.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 để tổng hợp ví dụ 3, metyl

6-brom-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydro pyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (169 mg, 0,33mmol) và 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (318mg, 0,82mmol) được chuyển thành metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (109mg, 0,21mmol, hiệu suất 64%), LC-MS $[M+H]^+ = 531$.

Bước

3:2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 để tổng hợp ví dụ 3, metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (109mg, 0,21mmol) được chuyển thành

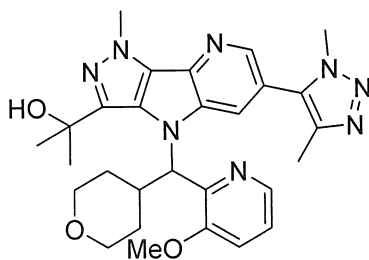
2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((4-metoxypyridin-3-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 25, 9mg, 0,017mmol, hiệu suất 8%), LC-MS $[M+H]^+ = 531$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 6,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,79 (s,

3H), 3,72 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,43 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,17 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,44 (dd, $J = 27,0, 8,9$ Hz, 2H), 0,63 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 26

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol ("Hợp chất 26")



Bước 1: Metyl

6-brom-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho DIAD (417 mg, 2.06mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 Bước 2, 290 mg, 0,94mmol), (3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất trung gian 17, 320 mg, 1,44mmol) và triphenylphosphan (504 mg, 1,92mmol) trong THF khô (20 mL) ở 25 °C dưới N_2 . Sau khi bổ sung, phản ứng này được gia nhiệt đến 40°C trong 2 giờ. Sau đó làm mát phản ứng này chậm đến nhiệt độ trong phòng và rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước, và chiết bằng EtOAc (100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký C-18 sử dụng 60-70% Axetonitril trong nước thu được metyl 6-brom-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (400 mg, 0,78mmol, hiệu suất 83%), LC-MS[M+H]⁺ = 515.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 để tổng hợp ví dụ 3,

metyl

6-brom-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydro
pyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (125mg, 0,24mmol) và
1-metyl-4-(metyl)-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (197mg, 0,51mmol) được chuyển
thành metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat
(120mg, hiệu suất 93%), LC-MS $[M+H]^+ = 531$.

Bước 3:

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

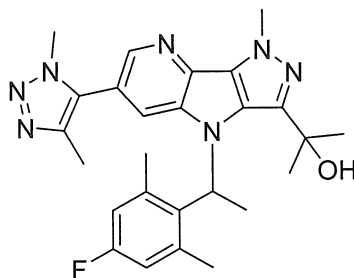
Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 để tổng hợp ví dụ 3,
metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat
(120mg, 0,23mmol) được chuyển thành
2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-metoxypyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol
(Hợp chất 26, 56mg, hiệu suất 47%), LC-MS $[M+H]^+ = 531$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,3, 4,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,25 (dd, $J = 10,8, 3,3$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 0,41 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 27

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 27”)



Bước 1: Metyl

6-brom-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 để tổng hợp ví dụ 26, metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 Bước 2, 200 mg, 0,65mmol) và 1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)ethan-1-ol (Chất trung gian 15, 170 mg, 1,02mmol) được chuyển thành metyl

6-brom-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (288 mg, 0,62mmol, hiệu suất 96%), LC-MS[M+H]⁺= 460.

Bước 2: Metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 để tổng hợp ví dụ 3, metyl

6-brom-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (288mg, 0,62mmol) trong DMF (10mL) và

1-metyl-4-(metyl)-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (509mg, 1,32mmol) được chuyển thành metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (100mg, hiệu suất 34%), LC-MS [M+H]⁺= 476.

Bước 3:

2-(6-(1,4-Dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 để tổng hợp ví dụ 3, metyl

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dih

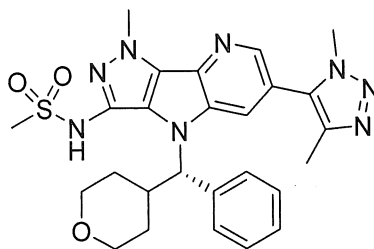
dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (100mg, 0,21mmol) được chuyển thành

2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-(1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)etyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 27, 27mg, hiệu suất 27%), LC-MS $[M+H]^+ = 476$.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,33-3,28 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Ví dụ 28

(S)-N-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metansulfonamit (“Hợp chất 28”)



Bước 1:

(S)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-amin

Cho vào dung dịch chứa amoniac (25%, 6 mL) trong DMSO (3 mL)

(S)-3-brom-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (từ ví dụ 6 Bước 5, 201 mg, 0,39 mmol), CuI (43 mg, 0,23 mmol) L-prolin (35 mg, 0,30 mmol) và Cs_2CO_3 (593 mg, 1,82 mmol). Khuấy hỗn hợp này 110 °C trong 3 ngày. Hỗn hợp được rót vào trong nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (150 mL). Rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước muối (50 mL), dried by Na_2SO_4 , và cô đặc trên thiết bị quay chân không quay. Tinh chế phần dư bằng sắc ký cột trên silicagel với DCM/MeOH (0 %-5 %) thu được

(S)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-amin (70 mg, hiệu suất 39%). LC-MS $[M+H]^+ = 457$.

Bước 2:

(S)-N-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metansulfonamit

Cho dung dịch chứa MsCl (17 mg, 0,15 mmol) trong DCM (1 mL) vào dung dịch chứa

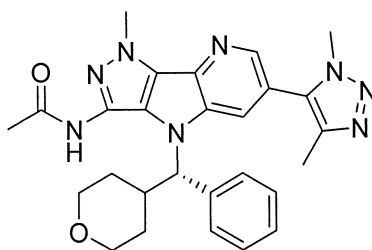
(S)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-amin (20 mg, 0,044 mmol) và DMAP (4 mg, 0,033 mmol) trong Pyridin (1 mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần $\times$ 20 mL). Các lớp hữu cơ gom được được làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc dưới chân không. Tinh chế phần dư bằng Prep-HPLC thu được hợp chất mong đợi

(S)-N-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metansulfonamit (Hợp chất 28, 2 mg, hiệu suất 8%), LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, $J = 6,9\text{ Hz}$, 2H), 7,33-7,29 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,49 (d, $J = 10,4$, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,02-3,89 (m, $J = 9,8\text{ Hz}$, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,55-2,44 (m, $J = 11,3\text{ Hz}$, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,15-3,09 (m, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,81-1,78 (m, $J = 7,9\text{ Hz}$, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 2H).

Ví dụ 29

(S)-N-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)axetamit (“Hợp chất 29”)



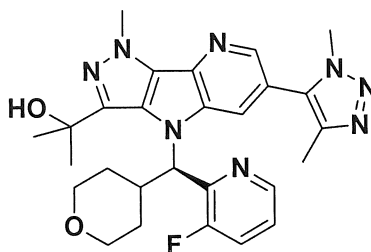
Cho dung dịch chứa axetic anhydrit (15 mg, 0,15 mmol) trong DCM (1 mL) vào dung dịch chứa

(S)-6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-amin (từ ví dụ 28 Bước 1, 21 mg, 0,046 mmol) và DMAP (4 mg, 0,033 mmol) trong Pyridin (1 mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (20 mL) và

chiết bằng EtOAc (60 mL). Lớp hữu cơ gom được được làm khô qua Na₂SO₄, và cô đặc dưới chân không. Phần còn lại được bổ sung vào metanol (2 mL) và K₂CO₃ (97 mg) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp được bổ sung vào EtOAc (20 mL) và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới chân không và tinh chế phần dư bằng Prep-HPLC thu được (S)-N-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)axetamit (Hợp chất 29, 7 mg, hiệu suất 30%), LC-MS [M+H]⁺ = 499.

Ví dụ 30

(R)-2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 30”)



Bước 1: (R)-Metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho diisopropyl azodicarboxylat (297mg, 1,47mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 212mg, 0,69mmol), (S)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất đồng phân đối ảnh b1 từ ví dụ 2, 176 mg, 0,83 mmol) và triphenylphosphan (381mg, 1,45mmol) trong THF khô (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂. Dung dịch thu được được hồi lưu trong 2 giờ dưới N₂. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (30 mL). Rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 30-50% EtOAc trong Hexan thu được (R)-metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (287mg, 0,57mmol, 83%), LC-MS [M+H]⁺ = 502.

Bước 2: (R)-Metyl

6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho 1,4-dimethyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (417 mg, 1,08mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palladi (103 mg, 0,092mmol), CuI (40 mg, 0,21mmol) và TEA (0,56g, 5,12mmol) vào dung dịch chứa (R)-methyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (271 mg, 0,54mmol) trong DMF (20 mL) dưới N₂. Tạo chân không hỗn hợp này, nạp lại N₂ và quy trình này được lặp lại ba lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 85 °C trong 3 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (30 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 0-5% MeOH trong DCM thu được (R)-methyl 6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (126 mg, 0,24mmol, hiệu suất 45%), LC-MS [M+H]⁺ = 519.

Bước

3:(R)-2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự quy trình được mô tả để tổng hợp

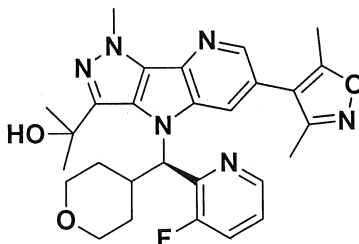
2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol, (R)-methyl 6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (118 mg, 0,23mmol) được chuyển thành (R)-2-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 30, 37mg, 0,071mmol, hiệu suất 31%), LC-MS[M+H]⁺ = 519.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 – 8,48 (m, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 10,0, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,47 (dt, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 11,2 Hz,

1H), 3,13 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 0,55 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H).

Ví dụ 31

(R)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (“Hợp chất 31”)



Bước 1: (R)-Metyl

6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự như được mô tả trong bước 2 của ví dụ 2, metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (thu được từ ví dụ 1, bước 2, 195 mg, 0,627 mmol) và (S)-(3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (Chất đồng phân đối ảnh b1 từ ví dụ 2, 180 mg, 0,856 mmol) được chuyển thành (R)-metyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (298 mg, hiệu suất 95%), LC-MS $[M+H]^+ = 502$.

Bước 2: (R)-Metyl

6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Theo quy trình tương tự như được mô tả trong bước 3 của ví dụ 2, (R)-metyl 6-brom-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (298 mg, 0,59 mmol) và 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (198 mg, 0,890 mmol) được chuyển thành (R)-metyl 6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (206 mg, hiệu suất

67%), LC-MS $[M+H]^+ = 519$.

Bước

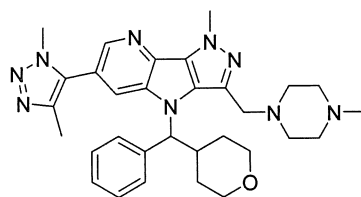
3:(R)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol

Theo quy trình tương tự như được mô tả trong bước 4 của ví dụ 2, (R)-metyl 6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (206 mg, 0,397 mmol) được chuyển thành

(R)-2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol (Hợp chất 31, 85 mg, hiệu suất 41%), LC-MS $[M+H]^+ = 519$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 3,11 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,40 (dd, $J = 19,9, 11,5$ Hz, 1H), 0,51 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H).

Ví dụ 32

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-3-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin ("Hợp chất 32")



Bước 1:metyl

6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat

Cho DIAD (600 mg, 2,97mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-brom-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (từ ví dụ 1 bước 2, 1,00g, 3,23mmol), phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (933mg, 4,85mmol) và Triphenyl phosphin (1,29g, 6,82 mmol) trong THF khô (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 . Hệ thống phản ứng này được khuấy trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản

ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (400 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 5-30% EtOAc trong Hexan thu được methyl 6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (1,31g, hiệu suất 83,28%), LC-MS $[M+H]^+=483,485$.

Bước

2:(6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metanol

Cho NaBH_4 (540mg, 14,27mmol) và CaCl_2 (374 mg, 3,36mmol) vào dung dịch chứa EtOH (20mL) với Metyl

6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (1,30g, 2,69mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hệ thống phản ứng này được khuấy trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước và chiết bằng EtOAc (200 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp thu được (6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metanol (1,05g, hiệu suất 86,24%), LC-MS $[M+H]^+=455,457$.

Bước 3:

6-brom-3-(brommetyl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

Cho phosphorus tribromua (600 mg, 2,97 mmol) vào dung dịch chứa (6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metanol (1,05g, 2,32mmol) trong DCM khô (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hệ thống phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong NaHCO_3 (dung dịch) và chiết bằng DCM (400 mL). Rửa pha hữu cơ thu được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất thấp thu được

6-brom-3-(brommetyl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (1,12g, hiệu suất 93,0%), LC-MS $[M+H]^+=517,519$.

Bước 4:

6-brom-1-metyl-3-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

6-brom-3-(brommetyl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (160mg, 0,31mmol), N-metyl piperazin (141mg, 1,41mmol) và K_2CO_3 (140mg, 1,01mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hệ thống phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Hệ thống phản ứng này được lọc và pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 2-10% MeOH trong DCM thu được

6-brom-1-metyl-3-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (160mg, hiệu suất 96,0%), LC-MS[M+H]⁺=538,540.

Bước

5:6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-3-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

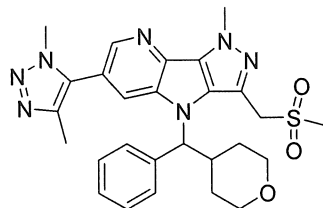
Cho 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (290mg, 0,75 mmol), CuI (40mg, 0,21mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (30mg, 0,026mmol) và TEA (120mg, 1,09 mmol) vào dung dịch chứa

6-brom-1-metyl-3-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (160mg, 0,30mmol) trong DMF (10 mL) dưới N_2 . Thổi vào hỗn hợp này N_2 trong 2 phút, và khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, rót vào trong nước và chiết bằng EtOAc (100 mL). Sau khi tách, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 10-60% EtOAc trong Hexan thu được

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-3-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (Hợp chất 32, 20mg), LC-MS[M+H]⁺=554.

Ví dụ 33

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-3-((metylsulfonyl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (“Hợp chất 33”)



Bước

1:6-brom-1-metyl-3-((metylsulfonyl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

Khuấy dung dịch

6-brom-3-(brommetyl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (từ ví dụ 32 bước 3, 300mg, 0,58mmol) và natri metansulphinat (100mg, 0,98mmol) trong DMF (10mL) ở 60°C. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng rót vào trong nước và chiết bằng EtOAc (100 mL). Sau khi tách, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 2-5% MeOH trong DCM thu được

6-brom-1-metyl-3-((metylsulfonyl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (90mg, hiệu suất 29,30%),
LC-MS[M+H]⁺=517,519.

Bước 2:

6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-3-((metylsulfonyl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin

Cho 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (190mg, 0,49 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (20mg, 0,028mmol) và DIEA (100mg, 0,77 mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-1-metyl-3-((metylsulfonyl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (90mg, 0,17mmol) trong Dioxan (6 mL) dưới N₂. Thổi vào hỗn hợp này N₂ trong 2 phút, khuấy ở 110 °C trong 20 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, rót vào trong nước và chiết bằng EtOAc (100 mL). Sau khi tách, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 20-60% EtOAc trong Hexan thu được

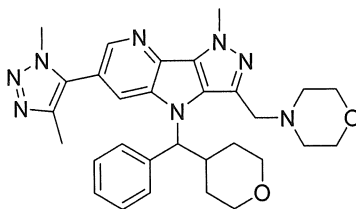
6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-3-((metylsulfonyl)metyl)-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (Hợp chất

33, 45mg, hiệu suất 49,57%), LC-MS[M+H]⁺=534.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,85 (dd, *J* = 31,6, 14,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,43 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 12,7 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,59 – 1,45 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H).

Ví dụ 34

4-((6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metyl)morpholin (“Hợp chất 34”)



Bước 1:

4-((6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metyl)morpholin

6-brom-3-(brommetyl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin (từ ví dụ 32 bước 3, 300mg, 0,59mmol), morpholin (100mg, 1,15mmol) và K₂CO₃ (300mg, 2,17mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hệ thống phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Hệ thống phản ứng này được lọc và được giải nén để cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 2-10% MeOH trong DCM thu được 4-((6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metyl)morpholin (120mg, hiệu suất 39,00%), LC-MS[M+H]⁺=524,526.

Bước 2:

4-((6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metyl)morpholin

Cho 1,4-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol (185mg, 0,48 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (30mg, 0,043mmol) và DIEA (100mg, 0,77 mmol) vào dung dịch chứa

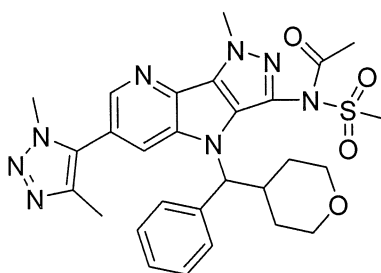
4-((6-brom-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metyl)morpholin (120mg, 0,23mmol) trong dioxan (6 mL) dưới N₂. Thổi vào hỗn hợp này N₂ trong 2 phút, khuấy ở 110 °C trong 20 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, rót vào trong nước và chiết bằng EtOAc (100 mL). Sau khi tách, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan và cô đặc. Tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel sử dụng 20-60% EtOAc trong Hexan thu được

4-((6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metyl)morpholin (Hợp chất 34, 84mg, hiệu suất 67,50%), LC-MS[M+H]⁺=541.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,86 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,71 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,47 – 3,33 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H).

Ví dụ 35

N-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-N-(metylsulfonyl)axet amit (“Hợp chất 35”)



Bước 1:

N-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-N-(metylsulfonyl)axet amit

Khi hợp chất

N-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-metyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)metansulfonamit (từ ví dụ 28 bước 2), được tinh chế bằng Prep-HPLC, cũng thu được 3 mg

N-(6-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4-(phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-N-(methylsulfonyl)acetamit (Hợp chất 35, hiệu suất 12%), LC-MS $[M+H]^+=577$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 5,47 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,02-3,89 (m, $J=9,4$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,55-2,44 (m, $J=11,0$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,15-3,09 (m, $J=10,3$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,83-1,79 (m, $J=7,1$ Hz, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 2H).

THỬ NGHIỆM DƯỢC LÝ

1. Thử nghiệm liên kết BRD4(BD1)

Thử nghiệm liên kết sinh hóa BRD4(BD1) được thực hiện by Sundia MediTech Co.Ltd. trong đĩa trắng 384-lỗ (OptiPlate-384, PerkinElmer) sử dụng công nghệ HTRF.

Vấn tắt, 20 nL các hợp chất được chuyển vào đĩa 384-lỗ bằng thiết bị cầm tay cho dung dịch lỏng Echo®550 (Labcyte, USA), sau đó 5 μL dung dịch BRD4(BD1) (Reaction Biology Company, RD-11-157) hoặc đệm thử nghiệm được bổ sung vào mỗi lỗ. Sau khi ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, 5 μL peptit axetyl hóa được dẫn xuất H4 được biotinyl hóa (được tổng hợp bởi GL Biochem (Shanghai) Ltd) và 10 μL dung dịch phát hiện (Cisbio Assay) được bổ sung vào mỗi lỗ. Sau khi ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tín hiệu HTRF được đo ở 615nm và 665 nm sử dụng thiết bị đọc đĩa EnVisionMultilabel Plate Reader (PerkinElmer, USA). Các kết quả được phân tích với tỷ lệ tín hiệu hai bước sóng : cường độ (665 nm)/cường độ (615 nm). Phần trăm ức chế trong sự có mặt của hợp chất này được tính toán theo phương trình, Phần trăm ức chế = (Tín hiệu-lớn nhất) / (lớn nhất-bé nhất)*100%. Điều chỉnh dữ liệu trong phần mềm GrphaPad Prism V5.0 (San Diego, CA) thu được các giá trị IC_{50} với phân tích hồi quy không tuyến tính sử dụng phương trình, $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{HillSlope})})$, trong đó Y viết tắt cho phần trăm ức chế và X viết tắt cho nồng độ hợp chất.

Các kết quả:

Các kết quả của thử nghiệm liên kết BRD4(BD1) là trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3. Các kết quả của thử nghiệm liên kết BRD4(BD1)

Hợp chất	BRD4(BD1) IC ₅₀ /nM	Hợp chất	BRD4(BD1) IC ₅₀ /nM
Hợp chất 1	0,48	Hợp chất 16	0,3
Hợp chất 2	0,35	Hợp chất 17	0,55
Hợp chất 3	0,66	Hợp chất 18	1,1
Hợp chất 4	0,57	Hợp chất 19	0,79
Hợp chất 5	0,59	Hợp chất 23	0,54
Hợp chất 6	0,49	Hợp chất 24	0,88
Hợp chất 7	0,97	Hợp chất 26	0,68
Hợp chất 8	12,0	Hợp chất 27	17
Hợp chất 9	0,99	Hợp chất 29	1,9
Hợp chất 10	2,2	Hợp chất 30	3,0
Hợp chất 11	1,3	Hợp chất 31	4,6
Hợp chất 12	1,6	Hợp chất 33	4,67
Hợp chất 13	0,4	Hợp chất 34	0,34
Hợp chất 15	0,61		

Bảng 3 cho thấy rằng hợp chất có theo sáng chế có ái lực rất mạnh với BRD4 (BD1).

2. Thử nghiệm tăng sinh tế bào

Quy trình thử nghiệm MTS:

Thử nghiệm tăng sinh tế bào MV-4-11 được tiến hành bằng thử nghiệm MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymetoxypheyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazoli, muối nội). Vắt tắt, các tế bào MV-4-11 sẽ được nuôi cấy trong môi trường IMDM (môi trường Dubecco được cải biến Iscove) được bổ sung 10% (thể tích) FBS (fetal bovine serum – huyết thanh thai bò), dưới nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ và ẩm độ 95%. Các tế bào sẽ được thu lại tương ứng trong thời gian sinh trưởng loga và được đếm bằng máy đếm huyết cầu. Tỷ lệ sống sót tế bào là cao hơn 90% bằng sự loại trừ xanh trypan. Điều chỉnh nồng độ các tế bào MV-4-11 đến $1,2 \times 10^5$ tế bào/mL bằng môi trường hoàn chỉnh. Bổ sung 100μL các huyền phù tế bào vào các đĩa 96-lỗ (bộ ba cho mỗi nồng độ tế bào), mật độ tế bào cuối cùng là $1,2 \times 10^4$ tế bào/lỗ. Ngày tiếp theo, hòa tan hợp chất thử nghiệm bằng DMSO là dung dịch gốc. Phân tán 5μL dung dịch gốc trong 1 mL môi trường nuôi cấy và bổ sung 25μL môi trường được chất vào trong các đĩa 96-lỗ. Sau khi pha loãng liên tiếp bằng môi trường nuôi cấy, nồng độ cuối cùng của hợp chất này sẽ là 0, 0.03, 0.1,

0.3, 1, 3, 10, 30, 100 nM. Các đĩa sẽ được nuôi cấy trong 3 ngày, sau đó được đo bằng phương tiện thử nghiệm MTS. Bổ sung dung dịch PMS (phenazinium metosulfat) vào dung dịch MTS (1:20) ngay trước khi bỏ vào đĩa nuôi cấy chứa các tế bào. Pipet 20 μ L chứa dung dịch kết hợp MTS/PMS vào trong mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm 96 lỗ chứa 100 μ L tế bào trong môi trường nuôi cấy. Ủ đĩa này trong 1-4 giờ ở 37°C trong môi trường ẩm độ, 5% CO₂. Ghi sự hấp thụ ở 490 nm sử dụng máy quang phổ vi đĩa (Envision^R, PeikienElmer). Điều chỉnh dữ liệu này sử dụng GraphPad 5.0 và thu các giá trị IC₅₀.

Các giá trị:

Các kết quả của hoạt tính tăng sinh tế bào là trong bảng 4 dưới đây:

Bảng 4. Các kết quả hoạt tính tăng sinh tế bào

Hợp chất	MV-4-11 IC ₅₀ /nM	Hợp chất	MV-4-11 IC ₅₀ /nM
Hợp chất 1	0,89	Hợp chất 15	25,12
Hợp chất 2	0,72	Hợp chất 16	3,60
Hợp chất 3	6,06	Hợp chất 17	12,69
Hợp chất 4	3,13	Hợp chất 18	3,93
Hợp chất 5	1,24	Hợp chất 19	7,17
Hợp chất 6	1,10	Hợp chất 21	0,77
Hợp chất 7	0,70	Hợp chất 23	0,83
Hợp chất 7-2	1,11	Hợp chất 24	5,00
Hợp chất 8	31,59	Hợp chất 25	8,25
Hợp chất 9	5,01	Hợp chất 26	0,91
Hợp chất 10	33,99	Hợp chất 28	10,48
Hợp chất 11	7,66	Hợp chất 29	24,68
Hợp chất 12	10,50	Hợp chất 34	2,16
Hợp chất 13	1,15	Hợp chất 35	15,49

Bảng 4 cho thấy rằng hợp chất có theo sáng chế có hiệu quả ức chế tuyệt vời trên tế bào bệnh bạch cầu MV-4-11.

Ngoài ra, hợp chất có theo sáng chế có hiệu quả ức chế rất tuyệt vời trên các tế bào ung thư khác nhau như tế bào ung thư phổi, tế bào ung thư bệnh bạch cầu khác, tế bào ung thư u tủy, tế bào ung thư thực quản, và tế bào ung thư buồng trứng, trong đó tế bào ung thư phổi bao gồm nhưng không giới hạn đến tế bào ung thư phổi NCI-H526, tế bào ung thư phổi NCI-H146, tế bào ung thư phổi NCI-H820, tế bào ung thư phổi DMS53, tế

bào ung thư phổi NCI-H446 và tế bào tương tự; tế bào ung thư bệnh bạch cầu bao gồm nhưng không giới hạn đến tế bào ung thư bệnh bạch cầu NB4, tế bào ung thư bệnh bạch cầu JJN-3, tế bào ung thư bệnh bạch cầu Kasumi-1, tế bào ung thư bệnh bạch cầu OCI-AML3, tế bào ung thư bệnh bạch cầu THP-1 và tế bào tương tự; tế bào ung thư u tủy bao gồm nhưng không giới hạn đến tế bào ung thư u tủy NCI-H929, tế bào ung thư u tủy KMS-11 và tế bào tương tự; tế bào ung thư thực quản bao gồm nhưng không giới hạn đến tế bào ung thư thực quản COLO-680N, tế bào ung thư thực quản KYSE-150, tế bào ung thư thực quản KYSE-270, tế bào ung thư thực quản KYSE-410, tế bào ung thư thực quản KYSE-70, tế bào ung thư thực quản OE19, tế bào ung thư thực quản T.T, tế bào ung thư thực quản TE-1 và tế bào tương tự; tế bào ung thư buồng trứng bao gồm nhưng không giới hạn đến tế bào ung thư buồng trứng RMG-I, tế bào ung thư buồng trứng OVCAR-4 và tế bào tương tự.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất (S)-2-(6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydropyrazolo[3',4':4,5]pyrolo[3,2-b]-pyridin-3-yl)propan-2-ol, muối được dụng của nó hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

2. Dược phẩm chứa hợp chất, muối được dụng của nó hoặc chất đồng phân lập thể của nó theo điểm 1, và ít nhất một tá dược được dụng.