(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0045286**

(51)[7] **C07D 405/04**; C07D 519/00; C07D 487/04; C07D 405/06; C07D 471/04

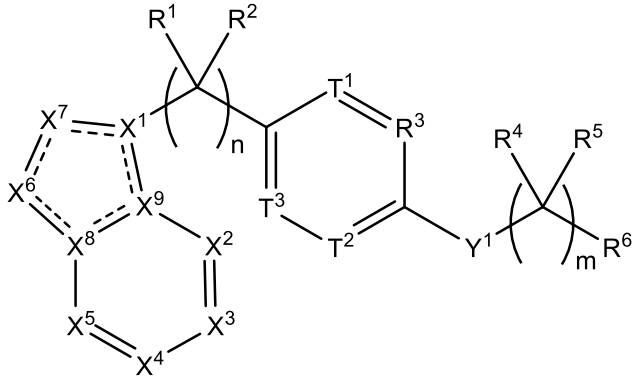
(13) **B**

(21) 1-2018-00658
(22) 19/07/2016
(86) PCT/US2016/042917 19/07/2016
(87) WO2017/015267 A1 26/01/2017
(30) 62/194,619 20/07/2015 US
(45) 25/04/2025 445
(43) 25/07/2018 364A
(71) GENZYME CORPORATION (US)
450 Water Street, Cambridge, Massachusetts 02142 (US)
(72) KANE, John, L., Jr. (US); BARBERIS, Claude (FR); CZEKAJ, Mark (US); ERDMAN, Paul (US); GIESE, Barret (US); KOTHE, Michael (DE); LE, Tieu-binh (CN); LIU, Jinyu (CN); MA, Liang (CN); METZ, Markus (CA); PATEL, Vinod (US); SCHOLTE, Andrew (CA); SHUM, Patrick (US); WEI, Limli (CN).
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

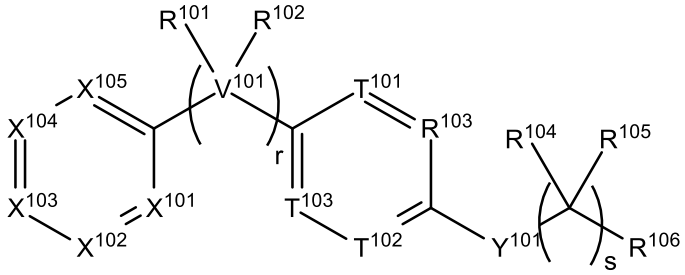
(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ YẾU TỐ KÍCH THÍCH TẠO QUẦN THỂ 1 (CSF-1R) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2018-00658

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

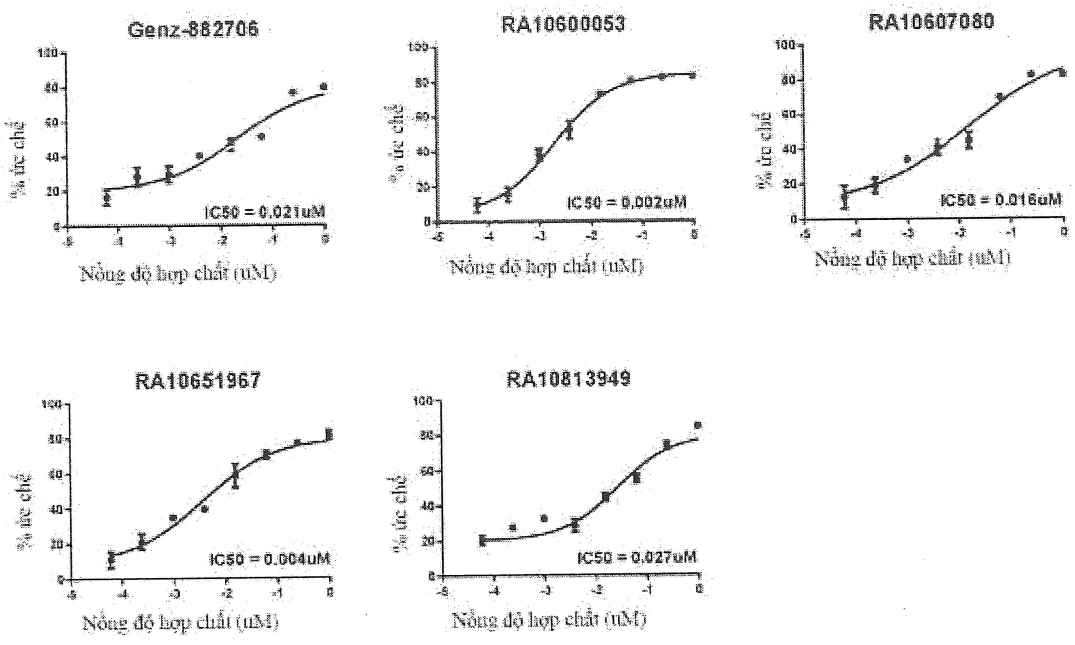


và



mà hữu dụng làm hợp chất ức chế thụ thể yếu tố kích thích tạo quần thể 1 ("Chất ức chế CSF-1R").

Hình 1: Ức chế tăng sinh đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột (BMDMs) được xử lý bằng các chất ức chế CSF-1 và CSF-1R (Nhóm I)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế thụ thể yếu tố kích thích tạo quần thể 1 ("Chất ức chế CSF-1R"). Chất ức chế CSF-1R theo sáng chế là các phân tử nhỏ có khả năng thâm nhập hàng vào máu não để đến hệ thần kinh trung ương (CNS). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO 2015/089139 A1, liên quan đến chất ức chế kinase liên quan đến tropomyosin ("chất ức chế Trk"). Sáng chế cũng liên quan đến dược phẩm chứa chất ức chế Trk và việc sử dụng chất ức chế này và dược phẩm chứa chất ức chế Trk để chữa bệnh. Sáng chế này còn liên quan tới việc sử dụng chất ức chế Trk để chữa trị các bệnh viêm, bệnh tự miễn, khuyết tật về trao đổi chất của xương và ung thư. Chất ức chế Trk của sáng chế này có thể được sử dụng để chữa bệnh viêm xương khớp (OA), để chữa trị cơn đau, chữa trị cơn đau hậu phẫu, để chữa trị cơn đau liên quan đến OA, và để ức chế kinase A liên quan đến tropomyosin (TrkA).

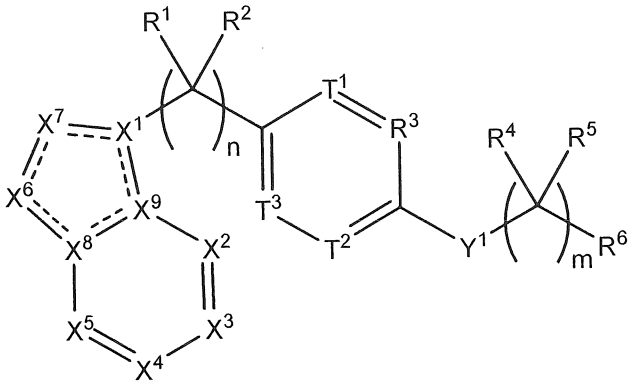
WO 2011/156632 A2, bộc lộ hợp chất, chế phẩm và phương pháp, bao gồm trong tài liệu này để chữa trị khối u trong hệ thần kinh. Sáng chế liên quan đặc biệt tới hợp chất, chế phẩm và việc sử dụng chất ức chế và tác nhân điều biến cho thụ thể yếu tố hoại tử khối u $p75^{NTR}$.

WO 2003/092595 A2, liên quan đến hợp chất imidazopyridin mà ức chế, điều tiết và/hoặc điều biến sự tải nạp tín hiệu của tyroxin kinase, chế phẩm chứa những hợp chất này, và các phương pháp sử dụng chúng để chữa trị các bệnh và tình trạng phụ thuộc vào tyroxin kinase, ví dụ như sự tạo mạch máu, ung thư, phát triển khối u, xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh võng mạc đái tháo đường, các bệnh viêm, và các bệnh tương tự ở động vật có vú.

US 2003/114468 A1, bộc lộ hợp chất, chế phẩm và phương pháp mới để điều trị rối loạn tâm thần và các bệnh thần kinh, bao gồm trầm cảm nặng, rối loạn lo âu, rối loạn stress sau sang chấn, bệnh liệt trên nhân và rối loạn ăn uống cũng như việc điều trị bệnh về miễn dịch, tim mạch hoặc bệnh liên quan đến tim và quá mẫn ruột kết tràng liên quan đến rối loạn tâm thần và stress.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất chứa cấu trúc có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

m là 1, 2, 3 hoặc 4;

X^1 là C, N hoặc CR^7,

mỗi X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập được chọn từ N, NR^7 hoặc CR^7,

trong đó mỗi R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_2$-$C_{10})$alkylnyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})$alkyl$)_2$amin, $(C_2$-$C_{10})$alkynylamin, C(O)-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, R^8-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, R^8-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, R^8-$(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, R^8-$(C_6$-$C_{14})$aryl, R^8-$(C_2$-$C_9)$heteroaryl, R^8-$(C_2$-$C_{10})$alkylnyl, R^8-$(C_1$-$C_{10})$alkylamin, R^8-$((C_1$-$C_{10})$alkyl$)_2$amin, R^8-$(C_2$-

C_{10})alkynylamin, R^8-C(O)-, R^8-(C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, R^8-(C_1-C_{10})alkoxy-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, R^8-(C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, R^8-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, R^8-(C_6-C_{14})aryl-O-, R^8-(C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, $(CH_3)HN$-, $(CH_3)_2N$-, R^8R^9N-, $R^8R^9N(O)C$-, $R^8(R^9C(O))N$-, $R^8R^9NC(O)O$-, $R^8C(O)$-, $R^8R^9NC(O)R^8N$-, (C_1-C_{10})alkyl-$OC(O)R^8N$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-$OC(O)R^8N$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-$OC(O)R^8N$-, (C_6-C_{14})aryl-$OC(O)R^8N$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$OC(O)R^8N$-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, $(CH_3)_2FC$-; NC-, (C_1-C_{10})alkyl(O)P-, (C_1-C_{10})alkyl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14})aryl-S-, (C_2-C_9)heteroalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroaryl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)-, (C_3-C_{10})alkyl-$S(O)_2$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-$S(O)_2$-, (C_6-C_{14})aryl-$S(O)_2$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-$S(O)_2$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$S(O)_2$-, $R^8R^9NS(O)_2$-, (C_1-C_{10})alkyl-$S(O)_2R^8N$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-$S(O)_2R^8N$-, (C_6-C_{14})aryl-$S(O)_2R^8N$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-SO_2R^8N-, và (C_2-C_9)heteroaryl-$S(O)_2R^8N$-;

trong đó mỗi R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, $(CH_3)_2N$-, và H_2N-;

hoặc R^8 và R^9 được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần;

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl,

(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-;

mỗi X^8 và X^9 độc lập được chọn từ N hoặc C;

mỗi T^1, T^2, và T^3 độc lập được chọn từ độc lập được chọn từ N hoặc CR^{10},

trong đó mỗi R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_{10})alkylnyl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_2-C_{10})alkynylamin, C(O)-, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{10A}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{10A}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{10A}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{10A}-(C_6-C_{14})aryl, R^{10A}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{10A}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{10A}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{10A}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, R^{10A}-(C_2-C_{10})alkynylamin, R^{10A}-C(O)-, R^{10A}-(C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, R^{10A}-(C_1-C_{10})alkoxy-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, R^{10A}-(C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, R^{10A}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, R^{10A}-(C_6-C_{14})aryl-O-, R^{10A}-(C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, (CH_3)HN-, (CH_3)$_2$N-, $R^{10A}R^{11}N$-, $R^{10A}R^{11}N(O)C$-, $R^{10A}(R^{11}C(O))N$-, $R^{10A}R^{11}NC(O)O$-, $R^{10A}C(O)$-, $R^{10A}R^{11}NC(O)R^{10A}N$-, ($C_1$-$C_{10}$)alkyl-OC(O)$R^{10A}N$-, ($C_3$-$C_{10}$)xycloalkyl-OC(O)$R^{10A}N$-, ($C_2$-$C_9$)heteroxycloalkyl-OC(O)$R^{10A}N$-, ($C_6$-$C_{14}$)aryl-OC(O)$R^{10A}N$-, ($C_2$-$C_9$)heteroaryl-OC(O)$R^{10A}N$-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, (CH_3)$_2$FC-; NC-, (C_1-C_{10})alkyl(O)P-, (C_1-C_{10})alkyl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14})aryl-S-, (C_2-C_9)heteroalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroaryl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)-, (C_3-C_{10})alkyl-S(O)$_2$-,

$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-$S(O)_2$-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-$S(O)_2$-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-$S(O)_2$-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-$S(O)_2$-, $R^{10A}R^{11}NS(O)_2$-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-$S(O)_2R^{10A}N$-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-$S(O)_2R^{10A}N$-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-$S(O)_2R^{10A}N$-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-$SO_2R^{10A}N$-, và $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-$S(O)_2R^{10A}N$-;

trong đó mỗi R^{10A} và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})$alkyl$)_2$amin, $(C_1$-$C_3)$alkynylamin, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, $(CH_3)_2N$-, và H_2N-;

hoặc R^{10A} và R^{11} được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần;

trong đó mỗi $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, hoặc $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})$alkyl$)_2$amin, $(C_1$-$C_3)$alkynylamin, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-

Y^1 là O, S, NR^{12}, hoặc $CR^{12}R^{13}$,

trong đó R^{12} không có mặt hoặc mỗi R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})$alkyl$)_2$amin, $(C_1$-$C_3)$alkynylamin, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_1$-

C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-;

R^1 cùng với cacbon mà nó gắn vào để tạo thành cacbonyl và R^2 không có mặt, hoặc mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-, hoặc R^1 và R^2 được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng có từ 3 đến 10 thành phần;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-, hoặc R^4 và R^5 có thể được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng có từ 3 đến 10 thành phần;

R^5 không có mặt hoặc được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_{10})alkylnyl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_2-C_{10})alkynylamin, C(O)-, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-

C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, R^{14}-(C_2-C_{10})alkynylamin, R^{14}-C(O)-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkoxy-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl-O-, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, $(CH_3)HN$-, $(CH_3)_2N$-, $R^{14}R^{15}N$-, $R^{14}R^{15}N(O)C$-, $R^{14}(R^{15}C(O))N$-, $R^{14}R^{15}NC(O)O$-, $R^{14}C(O)$-, $R^{14}R^{15}NC(O)R^{14}N$-, (C_1-C_{10})alkyl-$OC(O)R^{14}N$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-$OC(O)R^{14}N$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-$OC(O)R^{14}N$-, (C_6-C_{14})aryl-$OC(O)R^{14}N$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$OC(O)R^{14}N$-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, $(CH_3)_2FC$-; NC-, (C_1-C_{10})alkyl(O)P-, (C_1-C_{10})alkyl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14})aryl-S-, (C_2-C_9)heteroalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroaryl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)-, (C_3-C_{10})alkyl-$S(O)_2$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-$S(O)_2$-, (C_6-C_{14})aryl-$S(O)_2$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-$S(O)_2$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$S(O)_2$-, $R^{14}R^{15}NS(O)_2$-, (C_1-C_{10})alkyl-$S(O)_2R^{14}N$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-$S(O)_2R^{14}N$-, (C_6-C_{14})aryl-$S(O)_2R^{14}N$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-$SO_2R^{14}N$-, và (C_2-C_9)heteroaryl-$S(O)_2R^{14}N$-;

trong đó mỗi R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, F_2HC-O-,halo, $(CH_3)_2N$-, H_2N-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-;

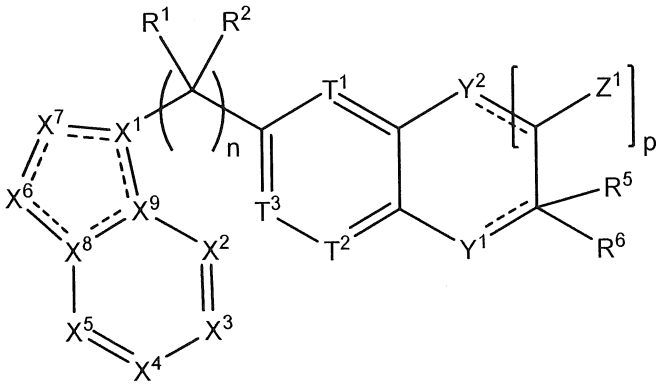
hoặc R^{14} và R^{15} được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần;

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-; và

R^3 là N hoặc CR^{16},

trong đó R^{16} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-, hoặc

khi m là 1, R^{16} và R^4 được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành hợp chất theo Công thức (II):



(II);

trong đó đường nét đứt thể hiện liên kết đôi tùy ý và:

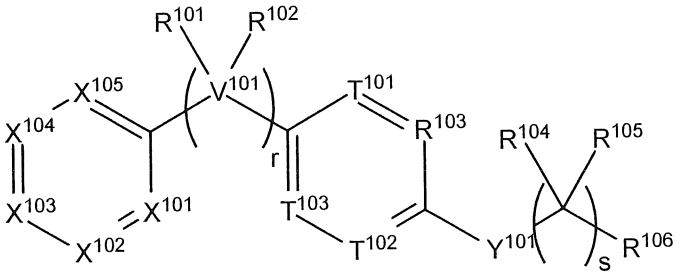
p là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

mỗi Z^1 độc lập được chọn từ H, halo, (C_1-C_{10})alkyl, (C_2-C_9)heteroalkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, $((C_1-C_{10})alkyl)_2amin$, (C_2-C_{10})alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc H_2N-;

Y^2 là O, S, NR^{17}, hoặc $CR^{17}R^{18}$, và

trong đó R^{17} không có mặt hoặc mỗi R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, $((C_1-C_{10})alkyl)_2amin$, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất chứa cấu trúc có Công thức (XIII):



(XIII)

trong đó:

V^{101} là C, N, O, hoặc S,

r là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

trong đó khi V^{101} là C, thì r là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5,

trong đó khi V^{101} là N, thì r là 1 và R^{102} không có mặt;

trong đó khi V^{101} là O, r là 1 và R^{101} và R^{102} không có mặt; và

trong đó khi V^{101} là S, r là 1 và R^{101} và R^{102} không có mặt;

s là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi X^{101}, X^{102}, X^{103}, X^{105} và X^{105} độc lập được chọn từ N, NR^{107} hoặc CR^{107},

trong đó mỗi R^{107} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_2$-$C_{10})$alkylnyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})alkyl)_2$amin, $(C_2$-$C_{10})$alkynylamin, C(O)-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, R^{108}-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, R^{108}-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, R^{108}-$(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, R^{108}-$(C_6$-$C_{14})$aryl, R^{108}-$(C_2$-$C_9)$heteroaryl, R^{108}-$(C_2$-$C_{10})$alkylnyl, R^{108}-$(C_1$-$C_{10})$alkylamin, R^{108}-$((C_1$-$C_{10})alkyl)_2$amin, R^{108}-$(C_2$-$C_{10})$alkynylamin, R^{108}-C(O)-, R^{108}-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, R^{108}-$(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, R^{108}-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, R^{108}-$(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, R^{108}-$(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, R^{108}-$(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, (CH_3)HN-, $(CH_3)_2$N-, $R^{108}R^{109}$N-, $R^{108}R^{109}$N(O)C-, $R^{108}(R^{109}$C(O))N-, $R^{108}R^{109}$NC(O)O-, R^{108}C(O)-, $R^{108}R^{109}$NC(O)R^{108}N-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-OC(O)R^{108}N-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-OC(O)R^{108}N-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-OC(O)R^{108}N-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-OC(O)R^{108}N-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-OC(O)R^{108}N-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, $(CH_3)_2$FC-; NC-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl(O)P-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-S-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-S-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-S-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-S-, $(C_2$-$C_9)$heteroalkyl-S-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-S-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-S-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-S(O)-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-S(O)-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-S(O)-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-S(O)-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-S(O)-, $(C_3$-$C_{10})$alkyl-$S(O)_2$-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-$S(O)_2$-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-$S(O)_2$-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-$S(O)_2$-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-$S(O)_2$-, $R^{108}R^{109}NS(O)_2$-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-$S(O)_2R^{108}$N-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-$S(O)_2R^{108}$N-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-$S(O)_2R^{108}$N-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-SO_2R^{108}N-, và $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-$S(O)_2R^{108}$N-;

trong đó mỗi R^{108} và R^{109} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl,

$(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})alkyl)_2$amin, $(C_1$-$C_3)$alkynylamin, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, $(CH_3)_2$N-, và H_2N-;

hoặc R^{108} và R^{109} được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần;

trong đó mỗi $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, hoặc $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})alkyl)_2$amin, $(C_1$-$C_3)$alkynylamin, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-;

mỗi T^{101}, T^{102}, và T^{103} độc lập được chọn từ độc lập được chọn từ N hoặc CR^{110},

trong đó mỗi R^{110} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_2$-$C_{10})$alkylnyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})alkyl)_2$amin, $(C_2$-$C_{10})$alkynylamin, C(O)-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, R^{110A}-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, R^{110A}-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, R^{110A}-$(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, R^{110A}-$(C_6$-$C_{14})$aryl, R^{110A}-$(C_2$-$C_9)$heteroaryl, R^{110A}-$(C_2$-$C_{10})$alkylnyl, R^{110A}-$(C_1$-$C_{10})$alkylamin, R^{110A}-$((C_1$-$C_{10})alkyl)_2$amin, R^{110A}-$(C_2$-$C_{10})$alkynylamin, R^{110A}-C(O)-, R^{110A}-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, R^{110A}-$(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, R^{110A}-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, R^{110A}-$(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, R^{110A}-$(C_6$-$C_{14})$aryl-O-,

R^{110A}-(C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, $(CH_3)HN$-, $(CH_3)_2N$-, $R^{110A}R^{111}N$-, $R^{110A}R^{111}N(O)C$-, $R^{110A}(R^{111}C(O))N$-, $R^{110A}R^{111}NC(O)O$-, $R^{110A}C(O)$-, $R^{110A}R^{111}NC(O)R^{110A}N$-, ($C_1$-$C_{10}$)alkyl-$OC(O)R^{110A}N$-, ($C_3$-$C_{10}$)xycloalkyl-$OC(O)R^{110A}N$-, ($C_2$-$C_9$)heteroxycloalkyl-$OC(O)R^{110A}N$-, ($C_6$-$C_{14}$)aryl-$OC(O)R^{110A}N$-, ($C_2$-$C_9$)heteroaryl-$OC(O)R^{110A}N$-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, $(CH_3)_2FC$-; NC-, (C_1-C_{10})alkyl(O)P-, (C_1-C_{10})alkyl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14})aryl-S-, (C_2-C_9)heteroalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroaryl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)-, (C_3-C_{10})alkyl-$S(O)_2$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-$S(O)_2$-, (C_6-C_{14})aryl-$S(O)_2$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-$S(O)_2$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$S(O)_2$-, $R^{110A}R^{111}NS(O)_2$-, (C_1-C_{10})alkyl-$S(O)_2R^{110A}N$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-$S(O)_2R^{110A}N$-, (C_6-C_{14})aryl-$S(O)_2R^{110A}N$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-$SO_2R^{110A}N$-, và (C_2-C_9)heteroaryl-$S(O)_2R^{110A}N$-;

trong đó mỗi R^{110A} và R^{111} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, $(CH_3)_2N$-, và H_2N-;

hoặc R^{110A} và R^{111} được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần;

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-

C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-

Y^{101} là O, S, NR^{112}, hoặc $CR^{112}R^{113}$,

trong đó R^{112} không có mặt hoặc mỗi R^{112} và R^{113} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-;

R^{101} cùng với cacbon mà nó gắn vào để tạo thành cacbonyl và R^{102} không có mặt, hoặc mỗi R^{101} và R^{102} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-, hoặc R^{101} và R^{102} được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng có từ 3 đến 10 thành phần;

R^{104} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-, hoặc R^{104} và R^{105} có thể được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng có từ 3 đến 10 thành phần;

R^{105}không có mặt hoặc được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-;

R^{106} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_{10})alkylnyl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_2-C_{10})alkynylamin, C(O)-, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{114}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{114}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{114}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{114}-(C_6-C_{14})aryl, R^{114}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{114}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{114}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{114}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, R^{114}-(C_2-C_{10})alkynylamin, R^{114}-C(O)-, R^{114}-(C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, R^{114}-(C_1-C_{10})alkoxy-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, R^{114}-(C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, R^{114}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, R^{114}-(C_6-C_{14})aryl-O-, R^{114}-(C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, (CH_3)HN-, (CH_3)$_2$N-, $R^{114}R^{115}$N-, $R^{114}R^{115}$N(O)C-, R^{114}(R^{115}C(O))N-, $R^{114}R^{115}$NC(O)O-, R^{114}C(O)-, $R^{114}R^{115}$NC(O)R^{114}N-, (C_1-C_{10})alkyl-OC(O)R^{114}N-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-OC(O)R^{114}N-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-OC(O)R^{114}N-, (C_6-C_{14})aryl-OC(O)R^{114}N-, (C_2-C_9)heteroaryl-OC(O)R^{114}N-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, (CH_3)$_2$FC-; NC-, (C_1-C_{10})alkyl(O)P-, (C_1-C_{10})alkyl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14})aryl-S-, (C_2-C_9)heteroalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroaryl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)-, (C_3-C_{10})alkyl-S(O)$_2$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)$_2$-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)$_2$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)$_2$-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)$_2$-, $R^{114}R^{115}$NS(O)$_2$-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)$_2R^{114}$N-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)$_2R^{114}$N-,

$(C_6$-$C_{14})$aryl-$S(O)_2R^{114}N$-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-$SO_2R^{114}N$-, và $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-$S(O)_2R^{114}N$-;

trong đó mỗi R^{114} và R^{115} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})$alkyl$)_2$amin, $(C_1$-$C_3)$alkynylamin, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, HO-, F_2HC-O-,halo, $(CH_3)_2N$-, H_2N-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-;

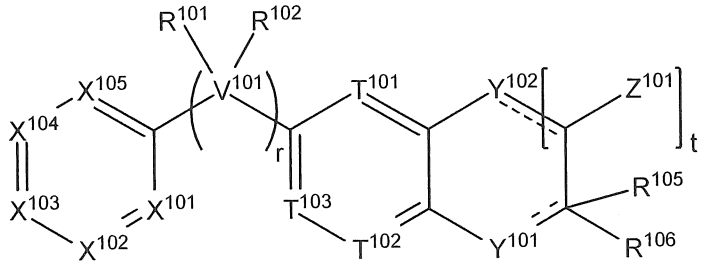
hoặc R^{114} và R^{115} được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần;

trong đó mỗi $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, hoặc $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})$alkyl$)_2$amin, $(C_1$-$C_3)$alkynylamin, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-; và

R^{103} là N hoặc CR^{116},

trong đó R^{116} được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})$alkyl$)_2$amin, $(C_1$-$C_3)$alkynylamin, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-, hoặc

khi s là 1, R^{116} và R^{104} được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành hợp chất theo Công thức (XIV):



(XIV);

trong đó đường nét đứt thể hiện liên kết đôi tùy ý và:

t là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

mỗi Z^{101} độc lập được chọn từ H, halo, (C_1-C_{10})alkyl, (C_2-C_9)heteroalkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_2-C_{10})alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc H_2N-;

Y^{102} là O, S, NR^{117}, hoặc $CR^{117}R^{118}$, và

trong đó R^{117} không có mặt hoặc mỗi R^{117} và R^{118} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^3 là CH; X^4 là CR^7; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^4 là CR^7và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^3 là CH; X^4là CR^7; X^5 là N; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^4 là CR^7 và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là N; và X^9 là C; hoặc trong đó X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là N; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6là N; X^7 là CR^7; X^8 là N; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là N; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là N; và X^9 là C; hoặc trong đó X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là N; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N; hoặc trong đó X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N; hoặc trong đó X^2 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CH.

Hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II), trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N; hoặc trong đó X^3 là CH; X^4 là CR^7; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N; hoặc trong đó X^2 là CH; X^4 là CR^7; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^4 là CR^7; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3là N; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^4 là CR^7; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là N; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^3 là CH; X^4 là CR^7; và X^5 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; và X^5 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^1 is X^2 là CH; X^4 là CR^7; và X^5 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; và X^4 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^4 là CR^7; và X^5 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^3 là CH; và X^4 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II), trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; và X^4 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^3 là CH; X^4 là CR^7; và X^5 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; và X^5 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^4 là CR^7; và X^5 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; và X^4 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^4 là CR^7; và X^5 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^3 là CH; và X^4 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C; hoặc trong đó X^2 là CH; và X^4 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó X^1 là C; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; X^5 là N; X^6 là N; X^7 là N; X^8 là C; và X^9 là C.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó mỗi R^7 độc lập được chọn từ H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_2\text{-}C_{10})$alkylnyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $((C_1\text{-}C_{10})alkyl)_2amin$, $(C_2\text{-}C_{10})$alkynylamin, C(O)-, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-, COOH-$(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl-, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, $R^8(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-, $R^8(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $R^8(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $R^8(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $R^8(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $R^8(C_2\text{-}C_{10})$alkylnyl, $R^8(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $R^8((C_1\text{-}C_{10})alkyl)_2amin$, $R^8(C_2\text{-}C_{10})$alkynylamin, $R^8C(O)$-, $R^8(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-C(O)O-, $R^8(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl-O-, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl-O-, $R^8(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl-O-, $R^8(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $R^8(C_6\text{-}C_{14})$aryl-O-, $R^8(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, $(CH_3)HN$-, $(CH_3)_2N$-, R^8R^9N-, $R^9R^9N(O)C$-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, hoặc $(CH_3)_2FC$-,

trong đó mỗi R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, $(CH_3)_2N$-, và H_2N-;

hoặc R^8 và R^9 được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_2-C_{10})alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, H_2N-, $(CH_3)HN$-, $(CH_3)_2N$-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, hoặc $(CH_3)_2FC$-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó mỗi R^7 độc lập được chọn từ H, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_{10})alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkyl-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-(C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-, (C_2-C_9)heteroalkyl-C(O)-, hoặc F_2HC-, trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó R^7 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó n là 1, 2 hoặc 3.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó R^1 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10}; và R^3 là CR^{16}.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10}; và R^3 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là N; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10}; và R^3 là CR^{16}.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là N; T^2 là N; T^3 là CR^{10}; và R^3 là CR^{16}.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là N; T^2 là CR^{10}; T^3 là N; và R^3 là CR^{16}.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là CR^{10}; T^2 là N; T^3 là CR^{10}; và R^3 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là N; và R^3 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là CR^{10}; T^2 là N; T^3 là N; và R^3 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là N; T^2 là N; T^3 là N; và R^3 là CR^{16}.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó R^{16} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó R^{16} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó mỗi R^{10} và R^{16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, (C_1-C_{10})alkyl hoặc (C_3-C_{10})xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy và halo; T^3 là CH; và R^3 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là CH; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là (C_1-C_{10})alkoxy; T^3 là CH và R^3 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H. (C_1-C_{10})alkyl hoặc (C_3-C_{10})xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy và halo; T^3 là CH; và R^3 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó T^1 là CH; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là (C_1-C_{10})alkoxy; T^3 là CH và R^3 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó Y^1 là O, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó Y^1 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó Y^1 là $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó mỗi R^{18} và R^{19} là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó Y^1 là NR^{18}

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó m là 0, 1, hoặc 2.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I), trong đó m là 1

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, halo, và amino.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó R^4 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó mỗi R^4 và R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-

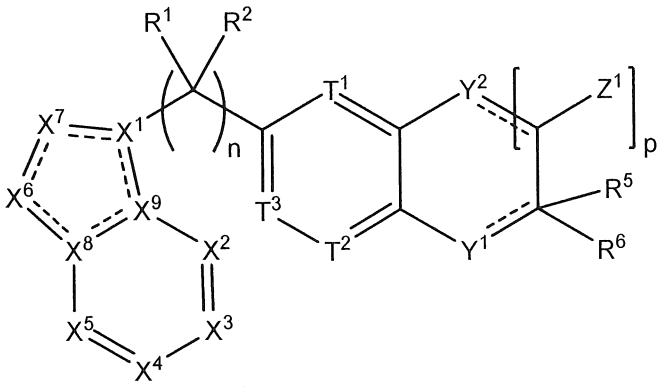
C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) trong đó R^{16} và R^4 được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành hợp chất có Công thức (II):



(II).

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; và T^3 là CR^{10}.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl hoặc $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy và halo; và T^3 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó T^1 là CH; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy; và T^3 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó T^1 là CH; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là halo; và T^3 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó mỗi Y^1 và Y^2 độc lập được chọn từ O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^1 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^1 là $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó R^{18} và mỗi R^{19} là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^2 là $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó mỗi R^{18} và R^{19} là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^1 là S.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^2 là S.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^1 là NR^{18} trong đó R^{18} là H hoặc $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^2 là NR^{18} trong đó R^{18} là H hoặc $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^1 là O; và Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó p là 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó p là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó mỗi Z^1 độc lập được chọn từ H, halo hoặc (C_1-C_{10})alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, HO-, halo, và H_2N-

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-

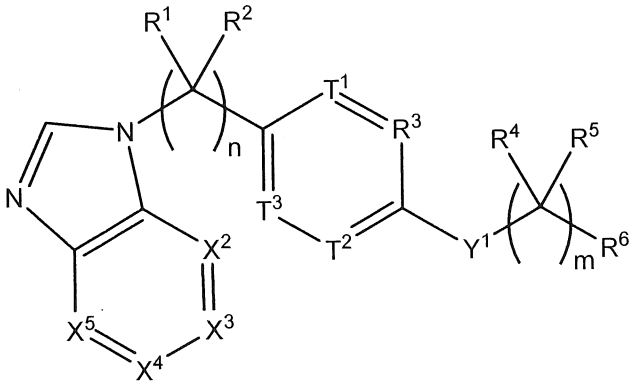
C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (II) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III):



(III)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

m là 0, 1, hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10}; và R^3 là CR^{16} hoặc N;

Y^1 là O, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, halo, và amino; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl hoặc $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy và halo; T^3 là CH; và R^3 là CH hoặc N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó Y^1 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó m là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó mỗi R^4 và R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, R^{14}-$(C_6\text{-}C_{14})$aryl, R^{14}-$(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, và R^{14}-$(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

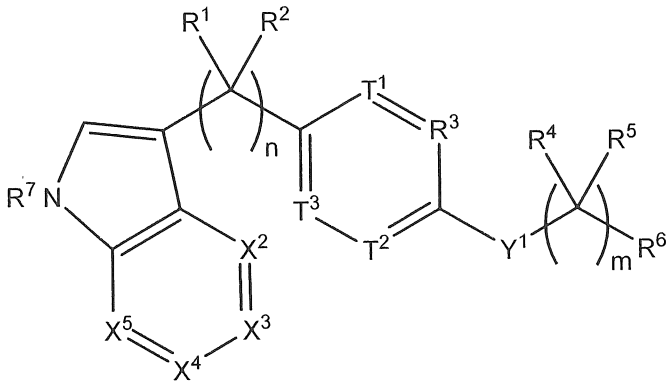
trong đó mỗi $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, hoặc $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (III) trong đó n là 1; m là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl hoặc $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy hoặc halo; T^3 là CH; và R^3 là CH hoặc N; Y^1 là O; mỗi R^4 và R^5 là H; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, R^{14}-$(C_6\text{-}C_{14})$aryl, R^{14}-$(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, và R^{14}-$(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, hoặc $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV)



(IV)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

m là 0, 1, hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10}; và R^3 là CR^{16} hoặc N;

Y^1 là O, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, halo, và amino; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến

bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, (C_1-C_{10})alkyl hoặc (C_3-C_{10})xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy hoặc halo; T^3 là CH; và R^3 là CH hoặc N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó Y^1 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó m là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó mỗi R^4 và R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-

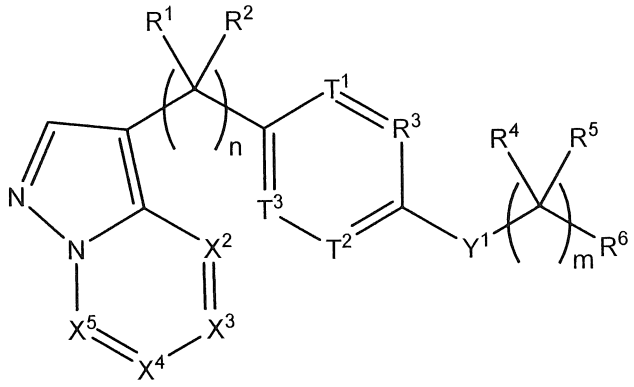
C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IV) trong đó n là 1; m là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, (C_1-C_{10})alkyl hoặc (C_3-C_{10})xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy hoặc halo; T^3 là CH; và R^3 là CH hoặc N; Y^1 là O; mỗi R^4 và R^5 là H; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V)



(V)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

m là 0, 1, hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10}; và R^3 là CR^{16} hoặc N;

Y^1 là O, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, halo, và amino; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl hoặc $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy hoặc halo; T^3 là CH; và R^3 là CH hoặc N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó Y^1 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó m là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó mỗi R^4 và R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, R^{14}-$(C_6$-$C_{14})$aryl, R^{14}-$(C_2$-$C_9)$heteroaryl, và R^{14}-$(C_1$-$C_{10})$alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_1$-

C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

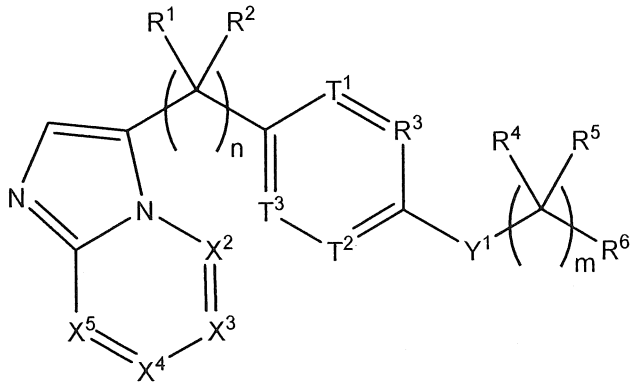
trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (V) trong đó n là 1; m là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, (C_1-C_{10})alkyl hoặc (C_3-C_{10})xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy hoặc halo; T^3 là CH; và R^3 là CH hoặc N; Y^1 là O; R^4 và R^5 là H; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI)



(VI)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

m là 0, 1, hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10}; và R^3 là CR^{16} hoặc N;

Y^1 là O, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, halo, và amino; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI)

trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl hoặc $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy hoặc halo; T^3 là CH; và R^3 là CH hoặc N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó Y^1 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó m là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó mỗi R^4 và R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, R^{14}-$(C_6\text{-}C_{14})$aryl, R^{14}-$(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, và R^{14}-$(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

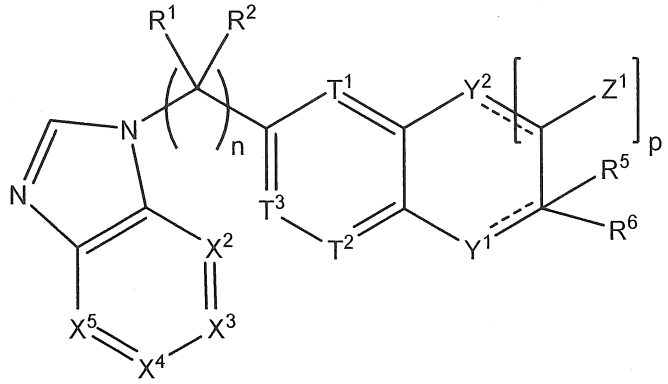
trong đó mỗi $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, hoặc $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VI) trong đó n là 1; m là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; T^1 là CR^{10} trong đó R^{10} là H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl hoặc $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl; T^2 là CR^{10} trong đó R^{10} là $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy hoặc halo; T^3 là CH; và R^3 là CH hoặc N; Y^1 là O; mỗi R^4 và R^5 là H; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, R^{14}-$(C_6\text{-}C_{14})$aryl, R^{14}-$(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, và R^{14}-$(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII)



(VII)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

p là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10};

mỗi Y^1 và Y^2 độc lập được chọn từ O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi Z^1 độc lập được chọn từ H, halo hoặc (C_1-C_{10})alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, HO-, halo, và H_2N-; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó mỗi R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó mỗi R^{10} là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó Y^1 là O; và Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó p là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

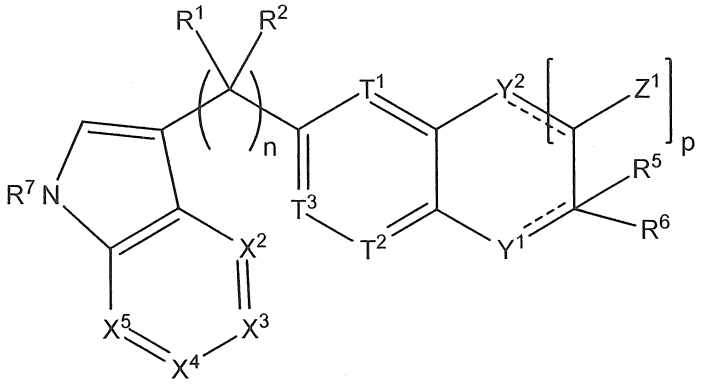
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó n là 1; p là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo; Y^1 là O; Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$; R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VII) trong đó R^5 là H và Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII):



(VIII)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

p là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10};

mỗi Y^1 và Y^2 độc lập được chọn từ O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi Z^1 độc lập được chọn từ H, halo hoặc (C_1-C_{10})alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, HO-, halo, và H_2N-; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến

bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó mỗi R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó mỗi R^{10} là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó Y^1 là O; và Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó p là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

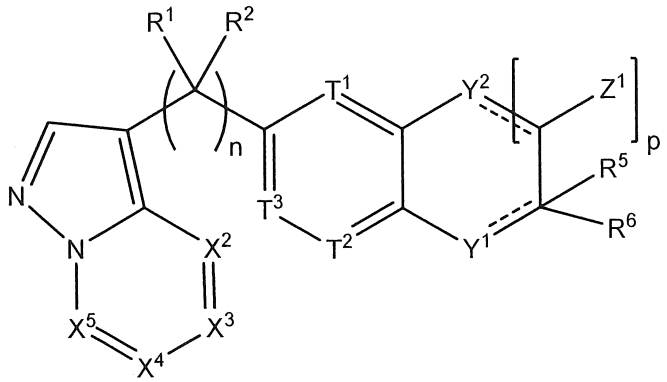
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó n là 1; p là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo; Y^1 là O; Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$; R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (VIII) trong đó R^5 là H và Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX):



(IX)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

p là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10};

mỗi Y^1 và Y^2 độc lập được chọn từ O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi Z^1 độc lập được chọn từ H, halo hoặc (C_1-C_{10})alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, HO-, halo, và H_2N-; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó mỗi R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó mỗi R^{10} là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó Y^1 là O; và Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó p là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX) trong đó n là 1; p là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo; Y^1 là O; Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$; R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

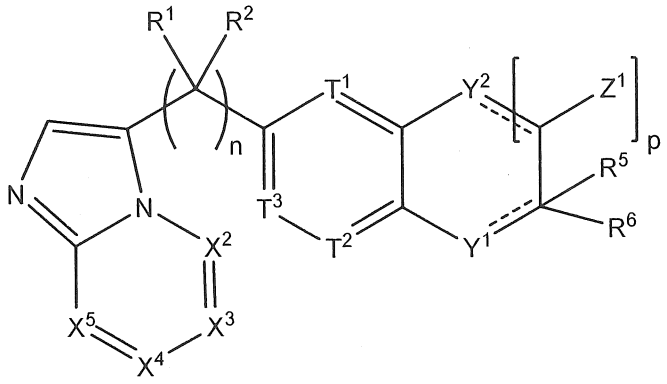
trong đó mỗi mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (IX)

trong đó R^5 là H và Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X)



(X)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

p là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10};

mỗi Y^1 và Y^2 độc lập được chọn từ O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi Z^1 độc lập được chọn từ H, halo hoặc (C_1-C_{10})alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, HO-, halo, và H_2N-; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến

bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7 và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó mỗi R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó mỗi R^{10} là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó Y^1 là O; và Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó p là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

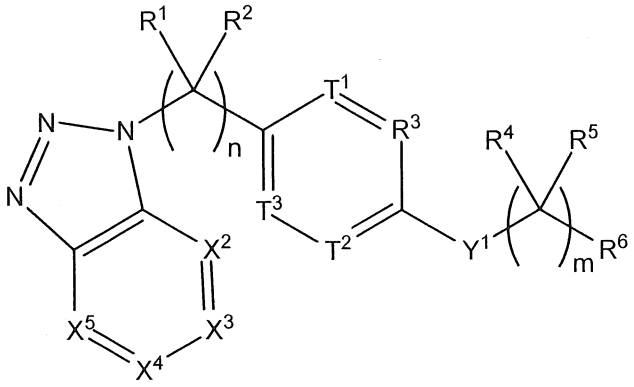
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó n là 1; p là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo; Y^1 là O; Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$; R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (X) trong đó R^5 là H và Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI)



(XI)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

p là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10};

mỗi Y^1 và Y^2 độc lập được chọn từ O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi Z^1 độc lập được chọn từ H, halo hoặc $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, HO-, halo, và H_2N-; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $((C_1\text{-}C_{10})\text{alkyl})_2$amin, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-, COOH-$(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl-, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, R^{14}-$(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-, R^{14}-$(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, R^{14}-$(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, R^{14}-$(C_6\text{-}C_{14})$aryl, R^{14}-$(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, R^{14}-$(C_2\text{-}C_{10})$alkylnyl, R^{14}-$(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, R^{14}-$((C_1\text{-}C_{10})\text{alkyl})_2$amin, và R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, hoặc $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $((C_1\text{-}C_{10})\text{alkyl})_2$amin, $(C_1\text{-}C_3)$alkynylamin, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, COOH-$(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-$(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl-O-, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; và X^4 là CR^7; X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó mỗi R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó mỗi R^{10} là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó Y^1 là O; và Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó p là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó n là 1; p là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo; Y^1 là O; Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$; R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, và R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin;

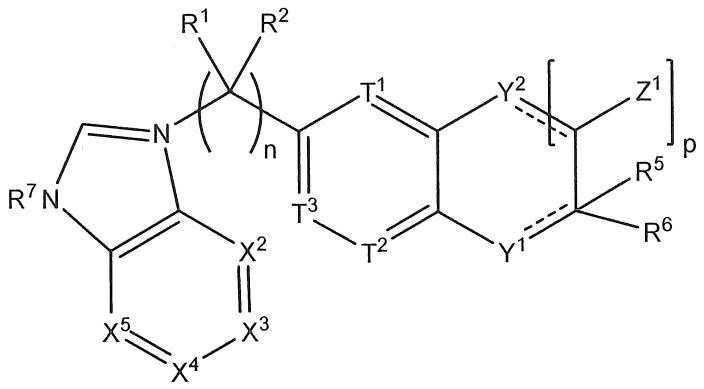
trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-

C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-; và

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XI) trong đó R^5 là H và Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII)



(XII)

trong đó n là 1, 2 hoặc 3;

p là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc NH_2;

T^1 là CR^{10}; T^2 là CR^{10}; T^3 là CR^{10};

mỗi Y^1 và Y^2 độc lập được chọn từ O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$;

mỗi Z^1 độc lập được chọn từ H, halo hoặc (C_1-C_{10})alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, HO-, halo, và H_2N-; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-

C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{14}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{14}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{14}-(C_6-C_{14})aryl, R^{14}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{14}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{14}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{14}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, R^{14}-C(O)-;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, F_2HC-;

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; và X^4 là CR^7; X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là N; X^3 là N; X^4 là CR^7; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là N; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là N; và X^5 là CR^7.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là N; X^4 là CR^7; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là N; và X^5 là N.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó n là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó mỗi R^1 và R^2 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó mỗi R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, và halo.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó mỗi R^{10} là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó Y^1 là O; và Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó p là 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó R^5 là H hoặc (C_1-C_{10})alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó R^5 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, R^{14}-$(C_6\text{-}C_{14})$aryl, R^{14}-$(C_2\text{-}C_9)$heteroarylR^{14}-$(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, F_2HC-;

trong đó mỗi $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, hoặc $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, HO-, halo, H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó n là 1; p là 1; mỗi R^1 và R^2 là H; R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy, và halo; Y^1 là O; Y^2 là O, S, NR^{18}, hoặc $CR^{18}R^{19}$; R^5 là H hoặc $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl; và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, R^{14}-$(C_6\text{-}C_{14})$aryl, R^{14}-$(C_2\text{-}C_9)$heteroarylR^{14}-$(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin;

trong đó mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylamin, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy-, HO-, F_2HC-O-, F_3C-C(O)-, F_3C-, F_2HC-;

trong đó mỗi $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, hoặc $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, HO-, halo, H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XII) trong đó R^5 là H và Y^2 là O.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) trong đó hợp chất được chọn từ:

3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(S)-4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin,

6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(S)-6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(R)-6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(S)-6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(R)-6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-(((2R,3S)-8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-(((2S,3R)-8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-(((2S,3S)-8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-(((2R,3R)-8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(R)-3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(S)-3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-((8-metoxy-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(S)-3-((8-metoxy-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(R)-3-((8-metoxy-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)metanon,

(S)-azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)metanon,

(S)-azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)metanon,

3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(S)-3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(R)-3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin;

(R)-4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin;

(R)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

(S)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

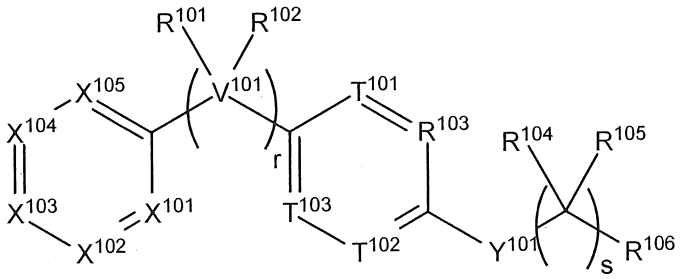
(R)-azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)metanon;

3-((2-(6-(2-flopropan-2-yl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

(S)-3-((2-(6-(2-flopropan-2-yl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, and

(R)-3-((2-(6-(2-flopropan-2-yl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XIII):



(XIII)

trong đó:

V^{101} là C, N, O, hoặc S,

r là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

trong đó khi V^{101} là C, thì r là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5,

trong đó khi V^{101} là N, thì r là 1 và R^{102} không có mặt;

trong đó khi V^{101} là O, r là 1 và R^{101}và R^{102} không có mặt; và

trong đó khi V^{101} là S, r là 1 và R^{101} và R^{102} không có mặt;

s là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi X^{101}, X^{102}, X^{103}, X^{105} và X^{105} độc lập được chọn từ N, NR^{107} hoặc CR^{107},

trong đó mỗi R^{107} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_2$-$C_{10})$alkylnyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylamin, $((C_1$-$C_{10})alkyl)_2$amin, $(C_2$-$C_{10})$alkynylamin, C(O)-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, COOH-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, COOH-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, R^{108}-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, R^{108}-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl, R^{108}-$(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl, R^{108}-$(C_6$-$C_{14})$aryl, R^{108}-$(C_2$-$C_9)$heteroaryl, R^{108}-$(C_2$-$C_{10})$alkylnyl, R^{108}-$(C_1$-$C_{10})$alkylamin, R^{108}-$((C_1$-$C_{10})alkyl)_2$amin, R^{108}-$(C_2$-$C_{10})$alkynylamin, R^{108}-C(O)-, R^{108}-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-C(O)O-, R^{108}-$(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, R^{108}-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, R^{108}-$(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, R^{108}-$(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, R^{108}-$(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, (CH_3)HN-, $(CH_3)_2$N-, $R^{108}R^{109}$N-, $R^{108}R^{109}$N(O)C-, $R^{108}(R^{109}$C(O))N-, $R^{108}R^{109}$NC(O)O-, R^{108}C(O)-, $R^{108}R^{109}$NC(O)R^{108}N-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-OC(O)R^{108}N-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-OC(O)R^{108}N-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-OC(O)R^{108}N-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-OC(O)R^{108}N-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-OC(O)R^{108}N-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, $(CH_3)_2$FC-; NC-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl(O)P-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-S-, $(C_1$-$C_{10})$alkyl-S-$(C_1$-$C_{10})$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-S-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-S-, $(C_2$-$C_9)$heteroalkyl-S-, $(C_2$-

C_9)heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroaryl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)-, (C_3-C_{10})alkyl-S(O)$_2$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)$_2$-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)$_2$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)$_2$-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)$_2$-, $R^{108}R^{109}NS(O)_2$-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)$_2R^{108}$N-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)$_2R^{108}$N-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)$_2R^{108}$N-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-SO_2R^{108}N-, và (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)$_2R^{108}$N-;

trong đó mỗi R^{108} và R^{109} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, $(CH_3)_2$N-, và H_2N-;

hoặc R^{108} và R^{109} được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần;

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-;

mỗi T^{101}, T^{102}, và T^{103} độc lập được chọn từ độc lập được chọn từ N hoặc CR^{110},

trong đó mỗi R^{110} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-

C_{10})alkylnyl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_2-C_{10})alkynylamin, C(O)-, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{110A}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{110A}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{110A}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{110A}-(C_6-C_{14})aryl, R^{110A}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{110A}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{110A}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{110A}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, R^{110A}-(C_2-C_{10})alkynylamin, R^{110A}-C(O)-, R^{110A}-(C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, R^{110A}-(C_1-C_{10})alkoxy-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, R^{110A}-(C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, R^{110A}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, R^{110A}-(C_6-C_{14})aryl-O-, R^{110A}-(C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, $(CH_3)HN$-, $(CH_3)_2N$-, $R^{110A}R^{111}N$-, $R^{110A}R^{111}N(O)C$-, $R^{110A}(R^{111}C(O))N$-, $R^{110A}R^{111}NC(O)O$-, $R^{110A}C(O)$-, $R^{110A}R^{111}NC(O)R^{110A}N$-, ($C_1$-$C_{10}$)alkyl-OC(O)$R^{110A}N$-, ($C_3$-$C_{10}$)xycloalkyl-OC(O)$R^{110A}N$-, ($C_2$-$C_9$)heteroxycloalkyl-OC(O)$R^{110A}N$-, ($C_6$-$C_{14}$)aryl-OC(O)$R^{110A}N$-, ($C_2$-$C_9$)heteroaryl-OC(O)$R^{110A}N$-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, $(CH_3)_2FC$-; NC-, (C_1-C_{10})alkyl(O)P-, (C_1-C_{10})alkyl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14})aryl-S-, (C_2-C_9)heteroalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroaryl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)-, (C_3-C_{10})alkyl-S(O)$_2$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)$_2$-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)$_2$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)$_2$-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)$_2$-, $R^{110A}R^{111}NS(O)_2$-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)$_2R^{110A}N$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)$_2R^{110A}N$-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)$_2R^{110A}N$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-$SO_2R^{110A}N$-, hoặc (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)$_2R^{110A}N$-;

trong đó mỗi R^{110A}và R^{111} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-,

(C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, $(CH_3)_2N$-, H_2N-;

hoặc R^{110A} và R^{111} được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần;

trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, $((C_1-C_{10})alkyl)_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, H_2N-

Y^{101} là O, S, NR^{112}, hoặc $CR^{112}R^{113}$,

trong đó R^{112} không có mặt hoặc mỗi R^{112} và R^{113} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, $((C_1-C_{10})alkyl)_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-;

R^{101} cùng với cacbon mà nó gắn vào để tạo thành cacbonyl và R^{102} không có mặt, hoặc mỗi R^{101} và R^{102} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, $((C_1-C_{10})alkyl)_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và

H_2N-, hoặc R^{101} và R^{102} được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng có từ 3 đến 10 thành phần;

R^{104} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-, hoặc R^{104} và R^{105} có thể được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng có từ 3 đến 10 thành phần;

R^{105} không có mặt hoặc được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-;

R^{106} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_{10})alkylnyl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_2-C_{10})alkynylamin, C(O)-, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl-, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl-, (C_1-C_{10})alkoxy-, R^{114}-(C_1-C_{10})alkyl-, R^{114}-(C_3-C_{10})xycloalkyl, R^{114}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^{114}-(C_6-C_{14})aryl, R^{114}-(C_2-C_9)heteroaryl, R^{114}-(C_2-C_{10})alkylnyl, R^{114}-(C_1-C_{10})alkylamin, R^{114}-((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, R^{114}-(C_2-C_{10})alkynylamin, R^{114}-C(O)-, R^{114}-(C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, R^{114}-(C_1-C_{10})alkoxy-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, R^{114}-(C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, R^{114}-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, R^{114}-(C_6-C_{14})aryl-O-, R^{114}-(C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, xyano, H_2N-, $(CH_3)HN$-, $(CH_3)_2N$-, $R^{114}R^{115}N$-, $R^{114}R^{115}N(O)C$-, $R^{114}(R^{115}C(O))N$-, $R^{114}R^{115}NC(O)O$-, $R^{114}C(O)$-, $R^{114}R^{115}NC(O)R^{114}N$-, ($C_1$-$C_{10}$)alkyl-$OC(O)R^{114}N$-, ($C_3$-$C_{10}$)xycloalkyl-$OC(O)R^{114}N$-, ($C_2$-

C_9)heteroxycloalkyl-OC(O)R^{114}N-, (C_6-C_{14})aryl-OC(O)R^{114}N-, (C_2-C_9)heteroaryl-OC(O)R^{114}N-, F_3C-, F_2HC-, CH_3F_2C-, FH_2C-, CH_3FHC-, $(CH_3)_2FC$-; NC-, (C_1-C_{10})alkyl(O)P-, (C_1-C_{10})alkyl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14})aryl-S-, (C_2-C_9)heteroalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9)heteroaryl-S-, (C_1-C_{10})alkyl-S(O)-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S(O)-, (C_6-C_{14})aryl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S(O)-, (C_2-C_9)heteroaryl-S(O)-, (C_3-C_{10})alkyl-S$(O)_2$-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S$(O)_2$-, (C_6-C_{14})aryl-S$(O)_2$-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S$(O)_2$-, (C_2-C_9)heteroaryl-S$(O)_2$-, $R^{114}R^{115}NS(O)_2$-, (C_1-C_{10})alkyl-S$(O)_2R^{114}$N-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-S$(O)_2R^{114}$N-, (C_6-C_{14})aryl-S$(O)_2R^{114}$N-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-SO_2R^{114}N-, và (C_2-C_9)heteroaryl-S$(O)_2R^{114}$N-;

trong đó mỗi R^{114} và R^{115} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, F_2HC-O-,halo, $(CH_3)_2N$-, H_2N-, F_3C-C(O)-, F_3C-, và F_2HC-;

hoặc R^{114} và R^{115} được lấy cùng nhau để tạo thành vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có 3 đến 10 thành phần;

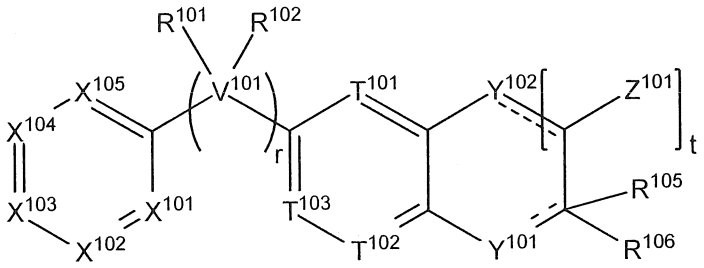
trong đó mỗi (C_1-C_{10})alkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl còn được thế tùy ý bởi một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-,

(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-; và

R^{103} là N hoặc CR^{116},

trong đó R^{116} được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, và H_2N-, hoặc

khi s là 1, R^{116} và R^{104} được lấy cùng với cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành hợp chất theo Công thức (XIV):



(XIV);

trong đó đường nét đứt thể hiện liên kết đôi tùy ý và:

t là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

mỗi Z^{101} độc lập được chọn từ H, halo, (C_1-C_{10})alkyl, (C_2-C_9)heteroalkyl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_2-C_{10})alkynylamin, (C_1-C_{10})alkoxy-, hoặc H_2N-;

Y^{102} là O, S, NR^{117}, hoặc $CR^{117}R^{118}$,

trong đó R^{117} không có mặt hoặc mỗi R^{117} và R^{118} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_{10})alkylamin, ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$amin, (C_1-C_3)alkynylamin, (C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-, COOH-(C_1-C_{10})alkyl, COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy-, (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-, (C_3-C_{10})xycloalkyl-O-, (C_2-

C_9)heteroxycloalkyl-O-, (C_6-C_{14})aryl-O-, (C_2-C_9)heteroaryl-O-, HO-, halo, hoặc H_2N-.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XIII) hoặc Công thức (XIV) trong đó X^1 là N; X^2 là N; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; và/hoặc trong đó X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; và X^7 là CH.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo Công thức (XIII) hoặc Công thức (XIV) trong đó X^1 là N; X^2 là CR^7; X^3 là CR^7; X^4 là CR^7; X^5 là CR^7; X^6 là N; X^7 là CR^7; X^8 là C; và X^9 là C; và/hoặc trong đó X^2 là CH; X^3 là CH; X^4 là CR^7; X^5 là CH; X^7 là CH.

Dược phẩm chứa hợp chất theo Công thức (I) hoặc Công thức (II) .

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1. Biểu đồ thể hiện sự ức chế tăng sinh đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột (BMDMs) được xử lý bằng các chất ức chế CSF-1 và CSF-1R (Nhóm 1)

Hình 2. Biểu đồ thể hiện sự ức chế tăng sinh đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột (BMDMs) được xử lý bằng các chất ức chế CSF-1 và CSF-1R (Nhóm 2)

Hình 3. Biểu đồ thể hiện sự ức chế tăng sinh đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột (BMDMs) được xử lý bằng các chất ức chế CSF-1 và CSF-1R (Nhóm 3)

Hình 4. Biểu đồ thể hiện hoạt tính thực bào của đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột

Hình 5. Biểu đồ thể hiện hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy

Hình 6. Biểu đồ thể hiện hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột sau khi ủ với DMSO hoặc chất ức chế CSF-1R với LPS

Hình 7. Biểu đồ thể hiện hiệu quả của chất ức chế CSF-1R và Laquinimod lên sự tăng sinh của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên sinh không được kích thích

Hình 8. Biểu đồ thể hiện hiệu quả của chất ức chế CSF-1R và Laquinimod lên sự tăng sinh của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên sinh được kích thích bằng CSF-1

Hình 9. Biểu đồ so sánh chuột EAE tiến triển NOD do MOG được xử lý bằng GENZ-882706 và chất dẫn thuốc

Hình 10. Biểu đồ thể hiện biểu hiện gen của Chất đánh dấu không viêm và viêm trong tủy sống từ chuột EAE tiến triển NOD do MOG

Hình 11. Biểu đồ thể hiện việc tạo ra xytokin viêm trong tủy sống sau khi xử lý bằng GENZ-882706

Hình 12. Biểu đồ thể hiện việc tạo ra xytokin điều biến trong tủy sống sau khi xử lý bằng GENZ-882706

Hình 13. Biểu đồ thể hiện tiểu thần kinh đệm, các quần thể bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và tế bào Lympho trong não và tủy sống sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng GENZ-882706

Hình 14. Biểu đồ thể hiện cường độ huỳnh quang trung bình (MFIs) của chất đánh dấu hoạt hóa lên tiểu thần kinh đệm và các quần thể tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong não sau thử thách LPS trong *cơ thể* và điều trị phòng bệnh bằng GENZ-882706

Hình 15. Biểu đồ thể hiện cường độ huỳnh quang trung bình (MFIs) của chất đánh dấu hoạt hóa lên tiểu thần kinh đệm và các quần thể tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong tủy sống sau thử thách LPS trong *cơ thể* và điều trị phòng bệnh bằng GENZ-882706

Hình 16. Biểu đồ thể hiện quần thể tế bào trong máu sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng GENZ-882706

Hình 17. Biểu đồ thể hiện việc điều trị chữa bệnh bằng GENZ-882706 (100mg/kg hoặc 25mg/kg, đỉnh) và Chất ức chế A (150mg/kg, đáy)

Hình 18. Biểu đồ thể hiện cho điểm mô bệnh học của các phần tủy sosongs của chuột EAE tiến triển NOD do MOG được xử lý bằng GENZ-882706, chất dẫn thuốc, và không được xử lý

Hình 19. Biểu đồ thể hiện tiểu thần kinh đệm, các quần thể tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và tế bào Lympho trong não sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng RA10651967

Hình 20. Biểu đồ thể hiện cường độ huỳnh quang trung bình (MFIs) của chất đánh dấu hoạt hóa lên tiểu thần kinh đệm và các quần thể tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong não sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng RA10651967

Hình 21. Biểu đồ thể hiện quần thể tế bào trong máu sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng RA10651967

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế thụ thể yếu tố kích thích tạo quần thể 1 ("Chất ức chế CSF-1R"). Chất ức chế CSF-1R theo sáng chế là các phân tử nhỏ có khả năng thâm nhập hàng rào máu não để vào hệ thần kinh trung ương (CNS). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R và việc sử dụng chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R để điều trị bệnh. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R để điều trị bệnh trung gian bởi miễn dịch, nhưng không giới hạn ở đa xơ cứng, viêm thận lupus, bệnh thấp khớp, và để điều trị bệnh về thần kinh, nhưng không giới hạn ở xơ cột bên teo cơ (ALS) và Bệnh Huntington. Chất ức chế CSF-1R theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế c-FMS, thụ thể tế bào cho yếu tố kích thích tạo quần thể 1 (CSF-1).

Đa xơ cứng là bệnh mất myêlin, viêm, mạn tính của CNS mà gây ra tái phát gián đoạn và hủy hoại thần kinh tiến triển. Các tế bào tiểu thần kinh đệm hoạt hóa và đại thực bào góp phần vào sự hỏng CNS và đóng vai trò đáng kể trong sự tiến triển bệnh và thoái hóa thần kinh trong đa xơ cứng. Các tế bào miễn dịch bẩm sinh được hoạt hóa này có thể tham gia vào sự có mặt kháng nguyên và tạo ra viêm và chất trung gian gây độc thần kinh mà phá hoại các nơron và tế bào thần kinh đệm ít gai. CSF-1R là thụ thể-tyrosin kinaza được biểu hiện trên đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, và tế bào tiểu thần kinh đệm và thể hiện đích tiềm năng cho việc điều biến điều trị chức năng chức năng phản ứng lại kích thích.

Chất ức chế CSF-1R theo sáng chế đặc biệt hữu dụng trong điều trị đa xơ cứng, và đã được chứng minh trong các nghiên cứu *trong ống nghiệm* và *trong cơ thể* tiền lâm sàng: làm giảm xytokin/chemokin viêm và tạo ra nitric oxit, ức chế sự lan rộng và hoạt hóa đại thực bào/tế bào tiểu thần kinh đệm, bảo tồn hoạt tính thực bào của đại thực bào và tế bào

tiểu thần kinh đệm, ức chế xâm nhập CNS trong nhiều mô hình bệnh *trong cơ thể*, bảo vệ chống lại sự mất myêlin ở dịch nuôi cấy phần não chuột, và hiệu quả điều trị ở mô hình bệnh của chuột. Dữ liệu này đề xuất rằng sự ức chế chức năng phản ứng lại kích thích đại thực bào CNS/ tiểu thần kinh đệm qua sự đối vận CSF-1R tạo ra sự bảo vệ thần kinh trong đa xơ cứng bằng cách làm giảm viêm, sự mất myêlin, và mất sợi trục.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R theo Công thức (I) và Công thức (II). Theo một phương án khác của sáng chế, dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R theo Công thức (I) và Công thức (II) được dùng với lượng có hiệu quả để đạt được hiệu quả chữa bệnh. Chuyên gia trong lĩnh vực có khả năng xác định lượng có hiệu quả của dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R theo Công thức (I) và Công thức (II) phụ thuộc vào cá nhân và tình trạng được điều trị.

Theo một phương án của sáng chế, chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R có thể để dùng trong điều trị bệnh trung gian miễn dịch. Theo một phương án khác của sáng chế, chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R có thể để dùng trong điều trị đa xơ cứng. Theo một phương án khác nữa của sáng chế, chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R có thể để dùng trong điều trị viêm thận lupus.

Theo một phương án của sáng chế, chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R có thể để dùng trong điều trị bệnh về thần kinh. Theo một phương án khác của sáng chế, chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R có thể để dùng trong điều trị ALS.

Theo một phương án của sáng chế, chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R can be for use in inhibiting c-FMS, thụ thể tế bào cho yếu tố kích thích tạo quần thể 1 (CSF-1).

Chất ức chế CSF-1R theo sáng chế có thể được dùng một mình hoặc trong dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R hoặc nhiều chất ức chế CSF-1R. Dược phẩm thích hợp có thể bao gồm chất ức chế CSF-1R và một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Dạng mà chất ức chế CSF-1R được dùng, ví dụ, bột, viên nén, viên nang, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ

tương, phụ thuộc một phần vào đường mà nó được dùng. Chất ức chế CSF-1R có thể được dùng, ví dụ, qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm. Tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nguyên liệu vô cơ hoặc hữu cơ chẳng hạn như gelatin, albumin, lactoza, tinh bột, chất làm ổn định, chất làm nóng chảy, chất nhũ tương hóa, muối và chất đệm. Tá dược dược dụng thích hợp cho chế phẩm trong khớp chẳng hạn như dung dịch hoặc huyền phù bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gel hoặc dịch lỏng trơ có trên thị trường.

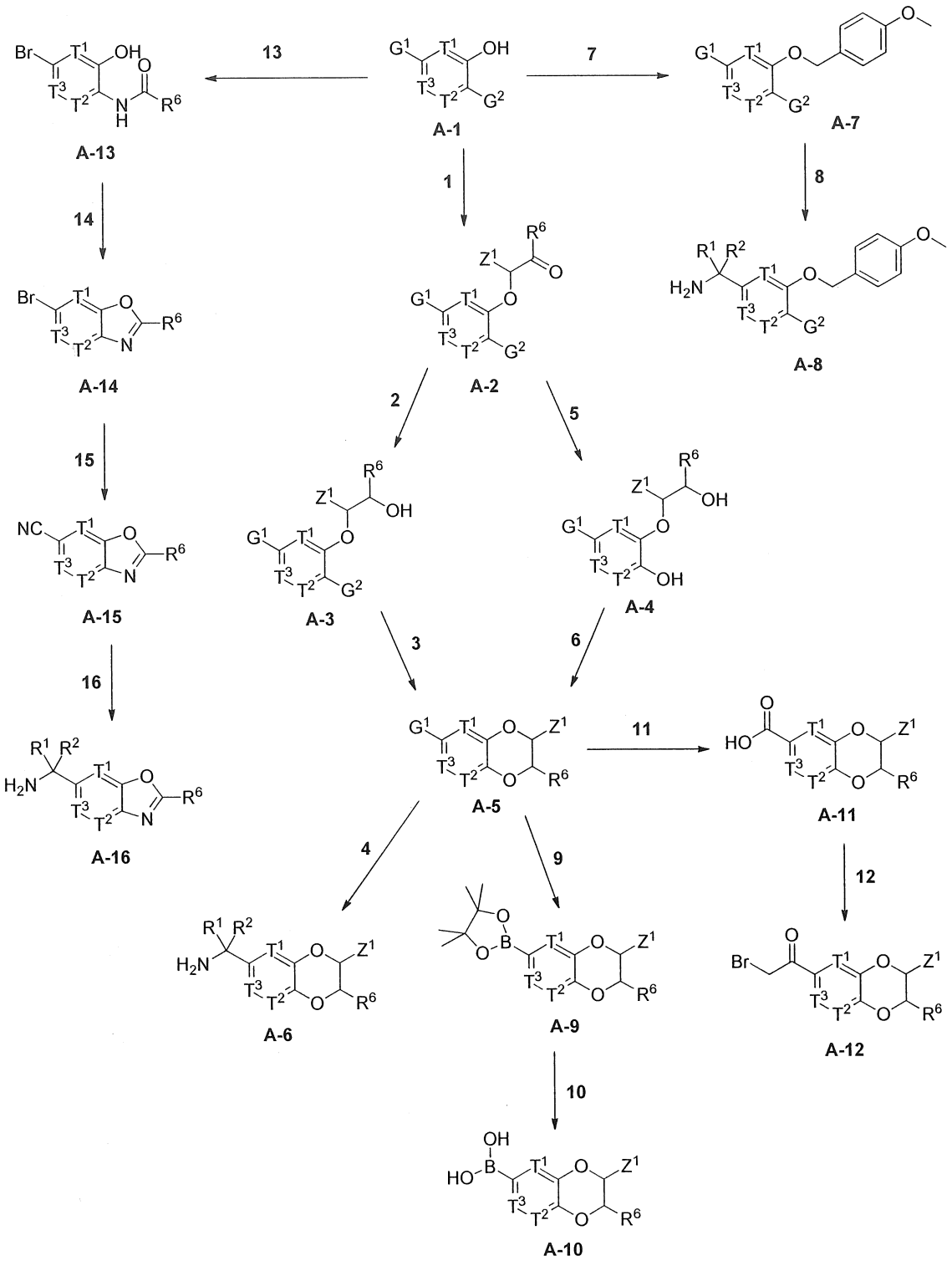
Chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc bổ sung. Thuốc bổ sung được dùng kết hợp với chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R theo sáng chế bao gồm liệu pháp để điều trị bệnh trung gian miễn dịch và bệnh về thần kinh, bao gồm đa xơ cứng, viêm thận lupus và ALS. Thuốc bổ sung có thể được dùng kèm với chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R. Thuốc bổ sung còn có thể được dùng lần lượt với chất ức chế CSF-1R và dược phẩm chứa chất ức chế CSF-1R.

Hiệu quả *trong ống nghiệm* và *trong cơ thể* của chất ức chế CSF-1R và phương pháp điều chế chất ức chế CSF-1R được ưu tiên theo sáng chế được mô tả trong phần Ví dụ.

Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế sẽ được mô tả viện dẫn đến các chế phẩm và sơ đồ, cần hiểu rằng các phương án này chỉ là để ví dụ và chỉ minh họa số lượng nhỏ của nhiều phương án cụ thể có thể mà có thể thể hiện các ứng dụng của nguyên lý của sáng chế. Các thay đổi và cải biến khác nhau sẽ là rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này và được coi là thuộc tinh thần và phạm vi của sáng chế như còn được xác định ở yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về. Mặc dù các hợp chất hoặc phương án khác có thể được dùng trong thực tế hoặc thử nghiệm, một số phương án được ưu tiên nhất định nay được mô tả trong bối cảnh của các điều chế và sơ đồ sau đây.

Sơ đồ 1: Chế phẩm A



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm A, hợp chất A-1 (trong đó T^1, T^2, và T^3 là như được xác định ở trên; và trong đó G^1 là -CN, $-CO_2Me$, $-CONH_2$, hoặc $-CH_2NHBOC$, và G^2 là -F,

-I, hoặc -OBn; hoặc trong đó G^1 là -Br, và G^2 là -Br hoặc –OPMB) được chuyển đổi thành hợp chất tương ứng A-2 bằng cách cho A-1 phản ứng với alpha-haloketon, như bromoketon $R^6(CO)CH(Br)(Z^1)$, trong dung môi cực aprotic, như axetonitril với sự có mặt của bazơ, như xêsi cacbonat, ở nhiệt độ phòng trong 1-24 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm A, hợp chất A-2 (trong đó G^1 là –CN hoặc -$CONH_2$, và G^2 là -F hoặc –I; hoặc trong đó G^1 là -Br, và G^2 là-Br hoặc -OPMB) được chuyển đổi thành hợp chất A-3 bằng cách khử keton của A-2 trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi, như metanol hoặc metanol/tetrahydrofuran, với tác nhân khử, như natri bohydrua, ở 0 °C trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm A, hợp chất A-3 (trong đó G^1 là –CN, và G^2 là -F) được chuyển đổi thành hợp chất A-5 bằng cách tạo vòng A-3 trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, ở 80 °C trong 24 giờ. Tùy ý, trong Phản ứng 3 của Chế phẩm A, hợp chất A-3 (trong đó G^1 là -Br, và G^2 là -Br) được chuyển đổi thành hợp chất A-5 bằng cách tạo vòng A-3 trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, với sự có mặt của chất xúc tác, như đồng(I) iodua, bazơ, như xêsi cacbonat, và phối tử diamin, như N,N-dimetyletylendiamin, ở hồi lưu trong 48 giờ. Tùy ý, trong Phản ứng 3 của Chế phẩm A, hợp chất A-3 (trong đó G^1 là -$CONH_2$, và G^2 là -I) được chuyển đổi thành hợp chất A-5 bằng cách tạo vòng A-3 trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, với sự có mặt của chất xúc tác, như đồng(I) iodua, và bazơ, như natri hydrua, ở 80 °C trong 2 giờ.

Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm A, hợp chất A-5 (trong đó G^1 là -CN hoặc -$CONH_2$) được chuyển đổi thành hợp chất A-6 bằng cách khử A-4 trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, với sự có mặt của tác nhân khử, như phức boran-tetrahydrofuran, ở hồi lưu trong 1-16 giờ, hoặc bằng cách khử A-5 trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, với sự có mặt của tác nhân khử, như lithi nhôm hydrua, khởi đầu ở 0 °C và làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 1-5 giờ. Tùy ý, trong Phản ứng 4 của Chế phẩm A, hợp chất A-5 (trong đó G^1 là -CH_2NHBOC) được chuyển đổi thành hợp chất A-6 bằng cách khử bảo vệ A-5 trong dung môi halogen hóa, như diclometan, với sự có mặt của axit, như trifloaxetic axit, ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tùy ý, trong Phản ứng 4 của Chế phẩm A, hợp chất A-5 (trong đó G^1

là -CO_2Me) được chuyển đổi thành hợp chất A-6 bằng cách thử thứ nhất A-4 trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, với sự có mặt của tác nhân khử, như lithi nhôm hydrua, khởi đầu ở 0 °C trong 1 giờ, chuyển đổi thứ hai thành azit bằng cách cho phản ứng với phosphoryl azit, như diphenylphosphoryl azit, và bazơ, như 1,8-diazabixycloundec-7-en, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ phòng đến hồi lưu trong 1-16 giờ, và khử thứ ba với phosphin, như triphenylphosphin liên kết nền trong hỗn hợp dung môi nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở hồi lưu trong 1-3 giờ.

Trong Phản ứng 5 của Chế phẩm A, hợp chất A-2 (trong đó G^1 là -CO_2Me hoặc -CH_2NHBOC, và G^2 là -OBn) được chuyển đổi thành hợp chất A-4 bằng cách đầu tiên khử bảo vệ dưới điều kiện hydrat hóa trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, với chất xúc tác hỗ trợ chất rắn, như paladi trên cacbon, với sự có mặt của hydro ở nhiệt độ phòng trong 1-5 giờ, và thứ hai, khử với tác nhân khử, như natri bohydrua, trong hỗn hợp dung môi, như hỗn hợp tetrahydrofuran/metanol, ở 0 °C trong 30 phút. Tùy ý, trong Phản ứng 5 của Chế phẩm A, hợp chất A-2 (trong đó G^1 là -Br, và G^2 là -OPMB) được chuyển đổi thành hợp chất A-4 bằng cách đầu tiên khử bảo vệ với axit, như trifloaxetic axit, trong dung môi halogen hóa, như diclometan, ở nhiệt độ phòng trong 1-5 giờ, và thứ hai, khử với tác nhân khử, như natri bohydrua, trong hỗn hợp dung môi, như hỗn hợp tetrahydrofuran/metanol, ở 0 °C trong 30 phút.

Trong Phản ứng 6 của Chế phẩm A, hợp chất A-4 được chuyển đổi thành hợp chất A-5 bằng cách cho phản ứng với phosphin, như triphenylphosphin liên kết nền, cacbon tetrahalogenua, như cacbon tetraclorua, và bazơ, như trietylamin, trong dung môi cực aprotic, như axetonitril, ở hồi lưu trong 1-15 giờ. Tùy ý, trong Phản ứng 6 của Chế phẩm A, hợp chất A-4 được chuyển đổi thành hợp chất A-5 bằng cách cho phản ứng với phosphin, như triphenylphosphin và azodicacboxylat, như bis(2-metoxyetyl) azodicacboxylat trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, từ nhiệt độ phòng đến hồi lưu trong 3-20 giờ.

Trong Phản ứng 7 của Chế phẩm A, hợp chất A-1 (trong đó T^1, T^2, và T^3 là như được xác định ở trên, trong đó G^1 là -CO_2Me, và trong đó G^2 là -OBn) được chuyển đổi thành hợp chất A-7 bằng cách cho A-1 phản ứng với chất phản ứng alkyl hóa, như p-metoxy-

benzyl clorua, trong dung môi cực aprotic, như axetonitril, với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, ở hồi lưu trong 20 giờ.

Trong Phản ứng 8 của Chế phẩm A, hợp chất A-7 được chuyển đổi thành hợp chất A-8 bằng cách cho A-7 phản ứng đầu tiên với bazơ, như lithi hydroxit, trong hỗn hợp dung môi nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở nhiệt độ phòng trong 45 phút, thứ hai phản ứng với amin hoặc muối amin, như amoni clorua, chất phản ứng liên hợp amit, như 1-[bis(dimetylamino)metylen-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat, và bazơ, như trietylamin, trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, ở 50 °C trong 20 giờ, và thứ ba khử trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, với sự có mặt của tác nhân khử, như lithi nhôm hydrua, khởi đầu ở 0 °C đến hồi lưu trong 20 giờ.

Trong Phản ứng 9 của Chế phẩm A, hợp chất A-5 (trong đó G^1 là -Br) được chuyển đổi thành hợp chất A-9 bằng cách cho A-5 phản ứng với hợp chất organoboran, như 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan), với sự có mặt của chất xúc tác, như (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) clorua, và bazơ, như kali axetat, trong dung môi ete, như 1,4-dioxan, ở hồi lưu trong 2 giờ.

Trong Phản ứng 10 của Chế phẩm A, hợp chất A-9 được chuyển đổi thành hợp chất A-10 bằng cách cho A-9 phản ứng với tác nhân oxy hóa, như natri periodat, trong hỗn hợp dung môi nước axit, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước/hydrochloric axit ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 11 của Chế phẩm A, hợp chất A-5 (trong đó G^1 là este, như -CO_2Me) được chuyển đổi thành hợp chất A-11 bằng cách thủy phân A-5 với bazơ, như lithi hydroxit, trong hỗn hợp rượu nước, như hỗn hợp metanol/nước, ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 12 của Chế phẩm A, hợp chất A-11 được chuyển đổi thành hợp chất A-12 bằng cách cho A-11 đầu tiên phản ứng với chất phản ứng clo hóa, như oxalyl clorua, với sự có mặt của chất xúc tác, như dimetylformamit, trong dung môi halogen hóa, như diclometan, ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, thứ hai cho phản ứng với diazoalkan, như (trimetylsilyl)diazometan, trong dung môi aprotic hoặc hỗn hợp dung môi, như hỗn hợp

tetrahydrofuran/axetonitril, ở 0 °C đến nhiệt độ phòng trong 19 giờ, và thứ ba cho phản ứng với axit, như hydrobromic axit nước 48% trong dung môi aprotic hoặc hỗn hợp dung môi, như hỗn hợp tetrahydrofuran/axetonitril, ở 0 °C trong 10 phút.

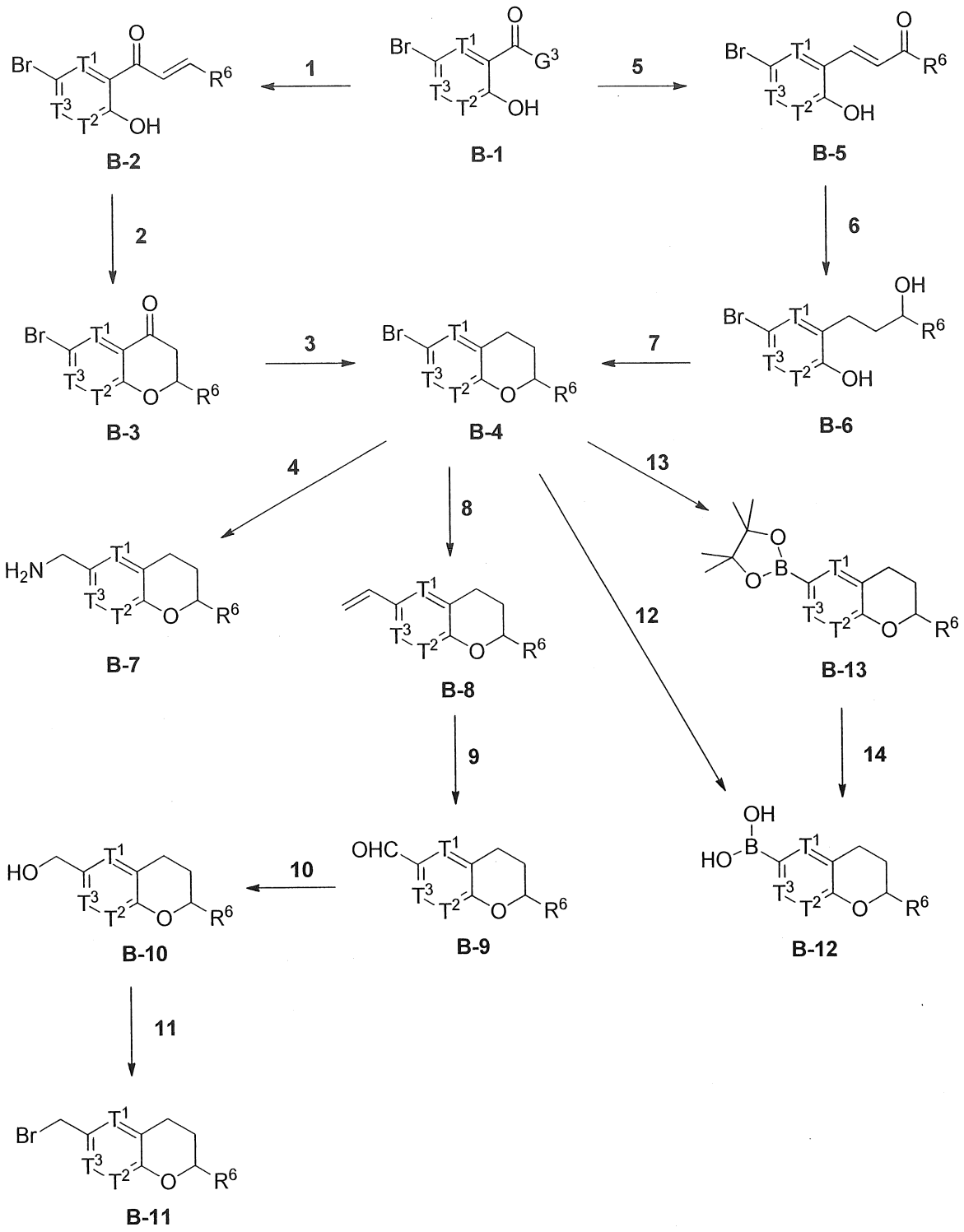
Trong Phản ứng 13 của Chế phẩm A, hợp chất A-1 (trong đó G^1 là Br và G^2 là NH_2) được chuyển đổi thành hợp chất A-13 bằng cách cho A-1 phản ứng với cacboxylic axit, như R^6CO_2H (trong đó R^6 được xác định ở trên), chất phản ứng liên hợp amit, như 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat, và bazơ, như trietylamin, trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ.

Trong Phản ứng 14 của Chế phẩm A, hợp chất A-13 được chuyển đổi thành hợp chất A-14 bằng cách cho A-13 phản ứng với azodicacboxylat, như dietyl azodicacboxylat, và phosphin, như triphenylphosphin, trong dung môi aprotic, như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 15 của Chế phẩm A, hợp chất A-14 được chuyển đổi thành hợp chất A-14 bằng cách cho A-14 phản ứng với muối xyanua, như kẽm (II) xyanua, chất xúc tác, như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, và phối tử, như 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, trong dung môi cực aprotic, như dimetylsulfoxit, ở 100 °C trong 3 giờ.

Trong Phản ứng 16 của Chế phẩm A, hợp chất A-15 được chuyển đổi thành hợp chất A-16 bằng cách cho A-15 phản ứng với tác nhân khử, như Raney niken, với sự có mặt của amoniac và hydro và trong rượu, như metanol, ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ.

Sơ đồ 2: Chế phẩm B



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm B, hợp chất B-1 (trong đó T^1, T^2, và T^3, là như được xác định ở trên, và trong đó G^3 là $-CH_3$) được chuyển đổi thành hợp chất tương ứng B-2

bằng cách cho B-1 phản ứng với hợp chất cacbonyl, như aldehyt $R^6(CHO)$ (trong đó R^6 như được xác định ở trên), trong hỗn hợp rượu nước, như hỗn hợp etanol/nước, với sự có mặt của bazơ, như kali hydroxit, ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm B, hợp chất B-2 được chuyển đổi thành hợp chất B-3 bằng cách tạo vòng hợp chất B-2 trong hỗn hợp rượu nước, như hỗn hợp etanol/nước, với sự có mặt của bazơ, như natri axetat, ở hồi lưu trong 17 giờ.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm B, hợp chất B-3 được chuyển đổi thành hợp chất B-4 bằng cách khử keton của hợp chất B-3 với organosilan, như trietylsilan, trong axit, như trifloaxetic axit, ở 65 °C trong 20 giờ.

Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm B, hợp chất B-4 được chuyển đổi thành hợp chất B-7 bằng cách đầu tiên cho phản ứng với organoboran, như kali vinyltrifloborat, chất xúc tác, như paladi(II) clorua, a phosphin, như triphenylphosphin, và bazơ, như xêsi cacbonat, trong hỗn hợp dung môi ete nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở hồi lưu, thứ hai cho phản ứng với hệ chất phản ứng oxy hóa, như osimi tetraoxit và natri periodat, trong hỗn hợp dung môi ete nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, thứ ba cho phản ứng với an amin hoặc muối amin, như hydroxylaminhydroclorua và bazơ, như natri axetat, trong dung môi rượu, như metanol, ở hồi lưu trong 2 giờ, và thứ tư cho phản ứng với tác nhân khử, như bụi kẽm, trong axit, như axetic axit, ở 40 °C trong 2 h. Tùy ý, trong Phản ứng 4 của Chế phẩm B, hợp chất B-4 được chuyển đổi thành hợp chất B-7 bằng cách đầu tiên cho phản ứng với chất phản ứng xyanua hóa, như kali hexaxyanoferat(II) trihydrat, chất xúc tác, như paladi(II) axetat, bazơ, như natri cacbonat, và dung môi phân cực hoặc hỗn hợp dung môi, như hỗn hợp N-metyl-2-pyrolidon/isopropanol, ở nhiệt độ phòng đến 140 °C, trong 16 giờ, và thứ hai khử với chất xúc tác hỗ trợ chất rắn, như paladi trên cacbon (10%), với sự có mặt của hydro trong hỗn hợp rượu nước axit, như metanol và được cô HCl, ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ.

Trong Phản ứng 5 của Chế phẩm B, hợp chất B-1 (trong đó T^1, T^2, T^3, và Z^1, là như được xác định ở trên, và trong đó G^3 là -H) được chuyển đổi thành hợp chất tương ứng B-5 bằng cách cho B-1 phản ứng với hợp chất cacbonyl, như keton $R^6(CO)CH_3$ (trong đó R^6

như được xác định ở trên) trong rượu, như etanol, với sự có mặt của bazơ, như 10 N natri hydroxit, ở hồi lưu trong 3 giờ.

Trong Phản ứng 6 của Chế phẩm B, hợp chất B-5 được chuyển đổi thành hợp chất B-6 bằng cách đầu tiên cho B-5 phản ứng với hệ chất phản ứng khử, như kẽm và amoni clorua, trong hỗn hợp dung môi ete nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và thứ hai khử gốc cacbonyl với tác nhân khử, như natri bohydrua, trong rượu, như metanol, ở 0 °C trong 15 phút. Tùy ý, trong Phản ứng 6 của Chế phẩm B, hợp chất B-5 được chuyển đổi thành hợp chất B-6 bằng cách cho B-5 phản ứng với hệ chất phản ứng khử, như cô ban(II) clorua và natri bohydrua, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở 0 °C đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ.

Trong Phản ứng 7 của Chế phẩm B, hợp chất B-6 được chuyển đổi thành hợp chất B-7 bằng cách tạo vòng B-6 với axit, như axetic axit băng, ở 110 °C trong 45 phút. Tùy ý, trong Phản ứng 7 của Chế phẩm B, hợp chất B-6 được chuyển đổi thành B-7 bằng cách tạo vòng B-6 với phosphin, như triphenylphosphin, và azodicacboxylat, như bis(2-metoxyetyl) azodicacboxylat, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ phòng đến hồi lưu trong 3-20 giờ.

Trong Phản ứng 8 của Chế phẩm B, hợp chất B-4 được chuyển đổi thành hợp chất B-8 bằng cách cho B-4 phản ứng với hợp chất organoboran, như $(CH_2CH)BF_3K$, với sự có mặt của chất xúc tác, như paladi(II) clorua, a phosphin, như triphenylphosphin, và bazơ, như xêsi cacbonat, trong hỗn hợp dung môi ete nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở hồi lưu trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 9 của Chế phẩm B, hợp chất B-8 được chuyển đổi thành hợp chất B-9 bằng cách oxy hóa B-8 với hệ chất phản ứng oxy hóa, như osimi tetraoxit và natri periodat, trong hỗn hợp dung môi ete nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 10 của Chế phẩm B, hợp chất B-9 được chuyển đổi thành hợp chất B-10 bằng cách cho B-9 phản ứng với tác nhân khử, như natri bohydrua, trong rượu, như metanol, ở 0 °C trong 1 giờ.

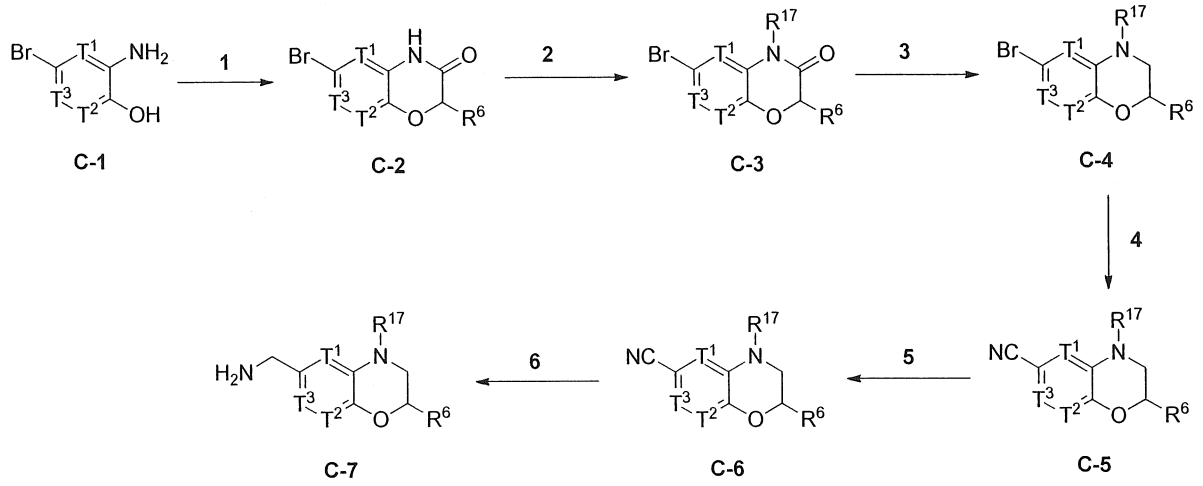
Trong Phản ứng 11 của Chế phẩm B, hợp chất B-10 được chuyển đổi thành hợp chất B-11 bằng cách cho B-10 phản ứng với cacbon tetrahalogenua, như cacbon tetrabromua, với sự có mặt của phosphin, như triphenylphosphin liên kết nền, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở hồi lưu trong 2 giờ.

Trong Phản ứng 12 của Chế phẩm B, hợp chất B-4 được chuyển đổi thành hợp chất B-12 bằng cách cho B-4 phản ứng với chất phản ứng organolithi, như n-butyl lithi, và organoborat, như tri-isopropoxy borat, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở -78 °C đến nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Trong Phản ứng 13 của Chế phẩm B, hợp chất B-4 được chuyển đổi thành hợp chất B-13 bằng cách cho B-4 phản ứng với hợp chất organoboran, như 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan), với sự có mặt của chất xúc tác, như (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) clorua và bazơ, như kali axetat, trong dung môi ete, như 1,4-dioxan, ở hồi lưu trong 2 giờ.

Trong Phản ứng 14 của Chế phẩm B, hợp chất B-13 được chuyển đổi thành hợp chất B-12 bằng cách cho B-13 phản ứng với chất phản ứng oxy hóa, như natri periodat, trong hỗn hợp dung môi ete nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Sơ đồ 3: Chế phẩm C



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm C, hợp chất C-1 (trong đó T^1, T^2, và T^3, là như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất tương ứng C-2 bằng cách cho C-1 phản ứng với alpha-halo este, như bromo este $CH_3O(CO)CH(Br)(R^6)$ (trong đó R^6 như được xác định ở trên), trong dung môi aprotic, như axeton, với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, ở hồi lưu trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm C, hợp chất C-2 được chuyển đổi thành hợp chất C-3 (trong đó R^{17} như được xác định ở trên) bằng cách cho C-2 phản ứng với chất phản ứng alkyl hóa, như metyl iodua (ví dụ, trong đó R^{17} là metyl) với sự có mặt của bazơ, như kali hydroxit, trong dung môi aprotic, như axeton, ở hồi lưu trong 45 phút.

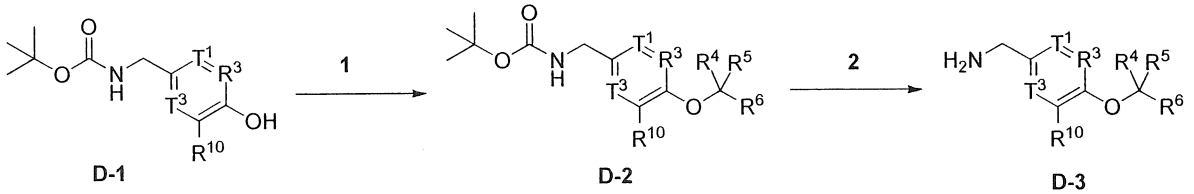
Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm C, hợp chất C-3 được chuyển đổi thành hợp chất C-4 bằng cách cho C-3 phản ứng với tác nhân khử, như phức boran-metyl sulfua, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở 50 °C trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm C, hợp chất C-4 được chuyển đổi thành hợp chất C-5 bằng cách cho C-4 phản ứng với muối xyanua, như kẽm (II) xyanua, và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, ở 80 °C trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 5 của Chế phẩm C, hợp chất C-5 được chuyển đổi thành hợp chất C-6 bằng cách cho C-5 phản ứng với hệ tác nhân khử, như niken(II) clorua hexahydrat và natri bohydrua, và di-t-butyl dicacbonat, trong rượu, như metanol, ở 0 °C đến nhiệt độ phòng trong 4 giờ.

Trong Phản ứng 6 của Chế phẩm C, hợp chất C-6 được chuyển đổi thành hợp chất C-7 bằng cách cho C-6 phản ứng với axit, như hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan, trong dung môi halogen hóa, như diclometan, ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

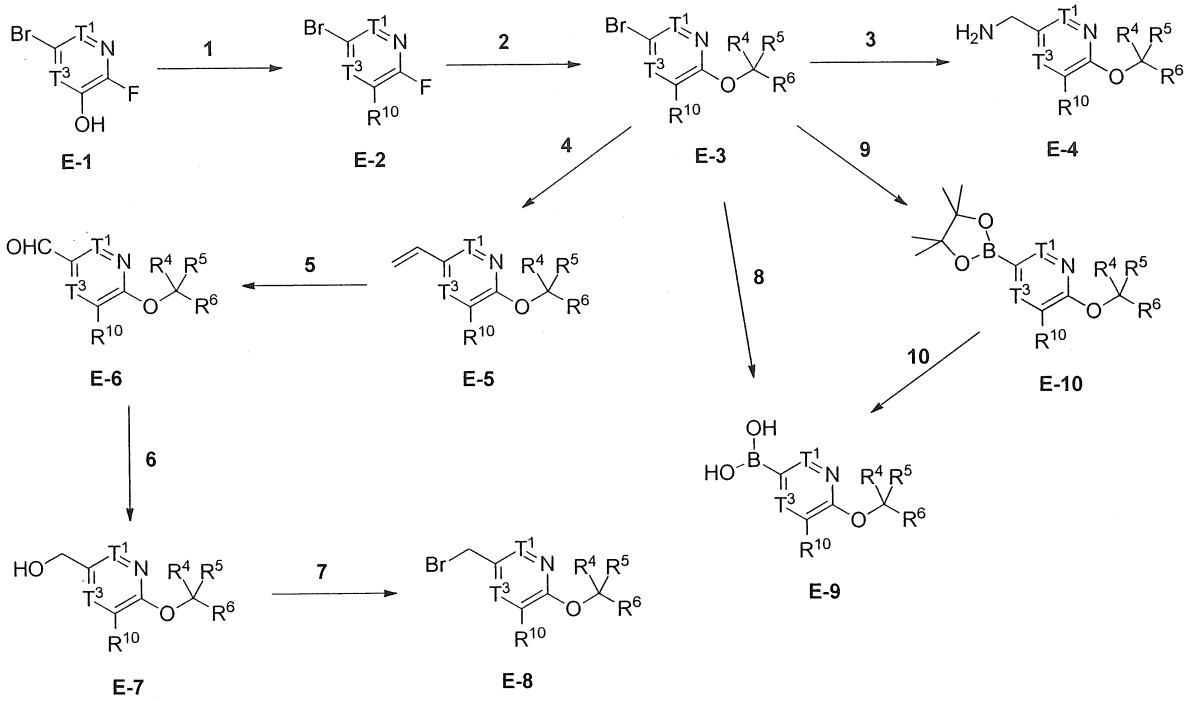
Sơ đồ 4: Chế phẩm D



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm D, hợp chất D-1 (trong đó T^1, T^3, R^3, và $-R^{10}$, là như được xác định ở trên, như $-R^{10}$ là –H, halo, xyano, hoặc (C_1-C_{10})alkoxy-) được chuyển đổi thành hợp chất D-2 bằng cách cho D-1 phản ứng với an alkyl clorua $(R^4)(R^5)(R^6)CCl$ (trong đó R^4, R^5, và R^6 là như được xác định ở trên) trong dung môi cực aprotic, như axetonitril, với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, ở hồi lưu trong 23 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm D, hợp chất D-2 được chuyển đổi thành hợp chất D-3 bằng cách khử bảo vệ D-2 với axit, như trifloaxetic axit, trong dung môi halogen hóa, như diclometan, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Sơ đồ 5: Chế phẩm E



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm E, hợp chất E-1 (trong đó T^1 và T^2 là như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất E-2 (trong đó R^{10} như được xác định ở trên, như (C_1-C_{10})alkyoxy-) bằng cách cho E-1 phản ứng với (C_1-C_{10}) alkyl iodua trong dung môi cực aprotic, như axetonitril, với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, ở hồi lưu trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm E, hợp chất E-2 (trong đó R^{10} như được xác định ở trên, như –H, halo, xyano, hoặc (C_1-C_{10})alkyoxy-) được chuyển đổi thành hợp chất E-3 bằng

cách cho E-2 phản ứng với rượu $(R^4)(R^5)(R^6)COH$ (trong đó R^4, R^5, và R^6 là như được xác định ở trên) trong dung môi cực aprotic, như dimetylsulfoxit, với sự có mặt của bazơ, như natri hydrua, ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm E, hợp chất E-3 được chuyển đổi thành hợp chất E-4 bằng cách cho E-3 đầu tiên, phản ứng với hợp chất organoboron, như kali (N-Boc-aminometyl)trifloborat, chất xúc tác, như chất tiền xúc tác Gen XPhos thứ 2, và bazơ, như xêsi cacbonat, trong hệ dung môi hai pha, như hỗn hợp toluen/nước, ở hồi lưu trong 20 giờ, và thứ hai khử bảo vệ với axit, như trifloaxetic axit, trong dung môi halogen hóa, như diclometan, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm E, hợp chất E-3 được chuyển đổi thành hợp chất E-5 bằng cách cho E-3 phản ứng với hợp chất organoboron, như kali vinyltrifloborat, với sự có mặt của chất xúc tác, như paladi(II) clorua, phosphin, như triphenylphosphin, và bazơ , như xêsi cacbonat, trong hỗn hợp dung môi ete nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở hồi lưu trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 5 của Chế phẩm E, hợp chất E-5 được chuyển đổi thành hợp chất E-6 bằng cách cho E-5 phản ứng với hệ tác nhân oxy hóa, như osimi tetraoxit và natri periodat, trong hỗn hợp dung môi ete nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 6 của Chế phẩm E, hợp chất E-6 được chuyển đổi thành hợp chất E-7 bằng cách cho E-6 phản ứng với tác nhân khử, như natri bohydrua, trong rượu, như metanol, ở 0 °C trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 7 của Chế phẩm E, hợp chất E-7 được chuyển đổi thành hợp chất E-8 bằng cách cho E-7 phản ứng với cacbon tetrahalogenua, như cacbon tetrabromua, với sự có mặt của phosphin, như triphenylphosphin liên kết nền, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở hồi lưu trong 2 giờ.

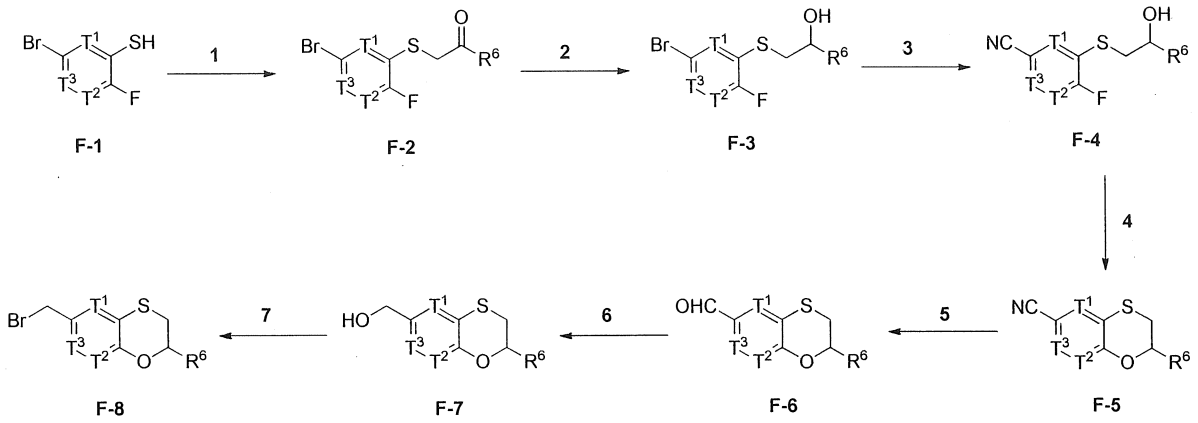
Trong Phản ứng 8 của Chế phẩm E, hợp chất E-3 được chuyển đổi thành hợp chất E-9 bằng cách cho E-3 phản ứng với chất phản ứng organolithi, như n-butyl lithi, và an

organoborat, như tri-isopropoxy borat, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở -78 °C đến nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Trong Phản ứng 9 của Chế phẩm E, hợp chất E-3 được chuyển đổi thành hợp chất E-10 bằng cách cho E-3 phản ứng với hợp chất organoboron, như 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan), với sự có mặt của chất xúc tác, như (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) clorua và bazơ, như kali axetat, trong dung môi ete, như 1,4-dioxan, ở hồi lưu trong 2 giờ.

Trong Phản ứng 10 của Chế phẩm E, hợp chất E-10 được chuyển đổi thành hợp chất E-9 bằng cách cho E-10 phản ứng với tác nhân oxy hóa, như natri periodat, trong hỗn hợp dung môi ete nước, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Sơ đồ 6: Chế phẩm F



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm F, hợp chất F-1 (trong đó T^1, T^2, và T^3, là như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất F-2 bằng cách cho F-1 phản ứng với alpha-haloketon, như bromo keton $R^6(CO)CH_2Br$ (trong đó R^6 như được xác định ở trên), với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, ở 0 °C đến nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm F, hợp chất F-2 được chuyển đổi thành hợp chất F-3 bằng cách cho F-2 phản ứng với tác nhân khử, như natri bohydrua, trong rượu, như metanol, ở 0 °C trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm F, hợp chất F-3 được chuyển đổi thành hợp chất F-4 bằng cách cho F-3 phản ứng với muối xyanua, như kẽm (II) xyanua, với sự có mặt của chất xúc tác, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, ở 90 °C trong 4 giờ.

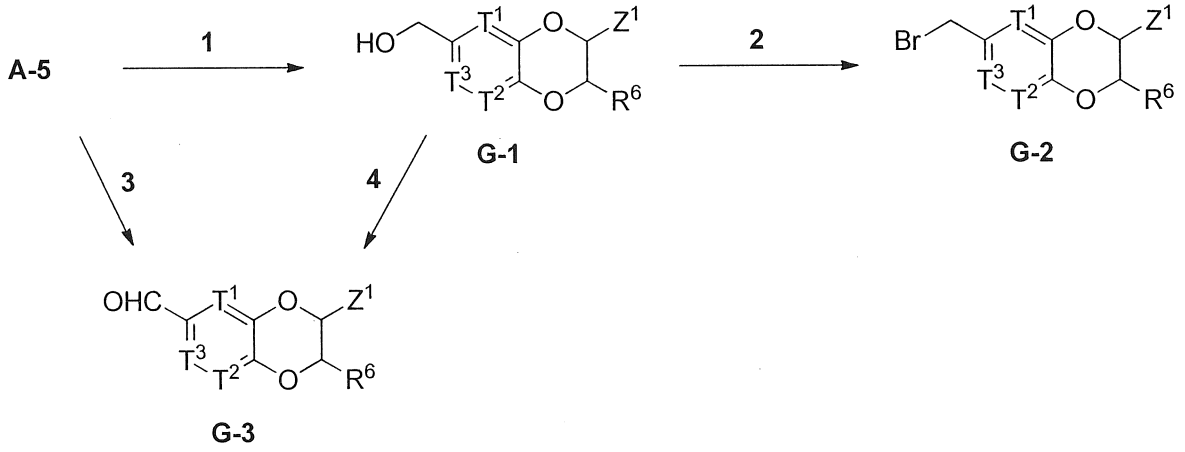
Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm F, hợp chất F-4 được chuyển đổi thành hợp chất F-5 bằng cách tạo vòng F-4 với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, ở 80 °C trong 24 giờ.

Trong Phản ứng 5 của Chế phẩm F, hợp chất F-5 được chuyển đổi thành hợp chất F-6 bằng cách cho F-5 phản ứng với tác nhân khử, như lithi nhôm hydrua, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở 0 °C trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 6 của Chế phẩm F, hợp chất F-6 được chuyển đổi thành hợp chất F-7 bằng cách cho F-6 phản ứng với tác nhân khử, như natri bohydrua, trong rượu, như metanol, ở 0 °C trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 7 của Chế phẩm F, hợp chất F-7 được chuyển đổi thành hợp chất F-8 bằng cách cho F-7 phản ứng với cacbon tetrahalogenua, như cacbon tetrabromua, với sự có mặt của phosphin, như triphenylphosphin liên kết nền, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở hồi lưu trong 2 giờ.

Sơ đồ 7: Chế phẩm G



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm G, hợp chất A-5 (trong đó T^1, T^2, T^3, R^6, và Z^1, là như được xác định ở trên, và trong đó G^1 là $–CO_2Me$) được chuyển đổi thành hợp chất G-1

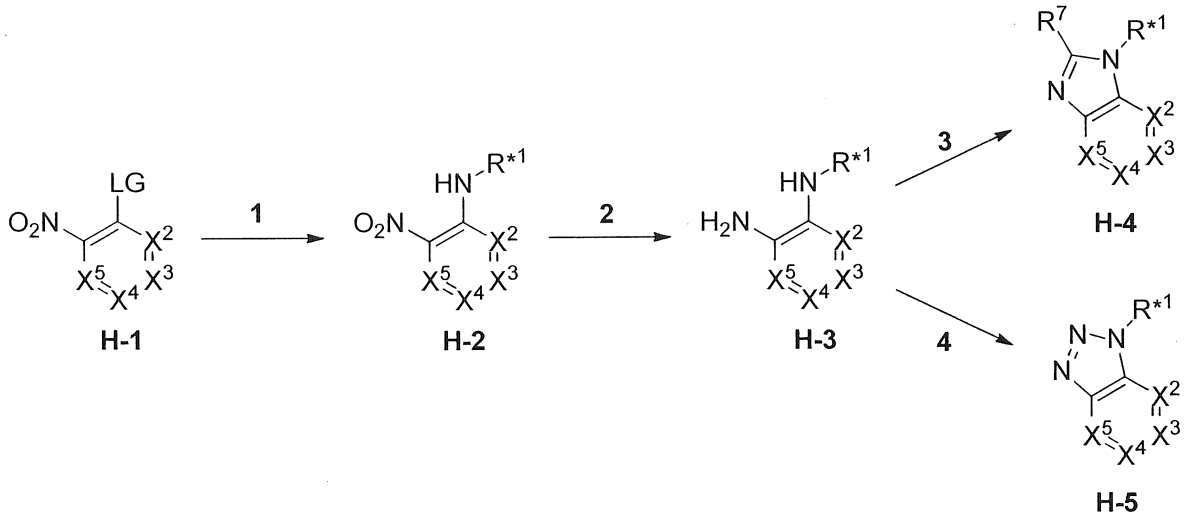
bằng cách cho A-5 phản ứng với tác nhân khử, như lithi nhôm hydrua, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở 0 °C trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm G, hợp chất G-1 được chuyển đổi thành hợp chất G-2 bằng cách cho G-1 phản ứng với cacbon tetrahalogenua, như cacbon tetrabromua, với sự có mặt của phosphin, như triphenylphosphin liên kết nền, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở hồi lưu trong 2 giờ.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm G, hợp chất A-5 (trong đó T^1, T^2, T^3, R^6, và Z^1, là như được xác định ở trên, và trong đó G^1 is Br) được chuyển đổi thành hợp chất G-3 bằng cách cho A-5 phản ứng với chất phản ứng organolithi, như n-butyl lithi, sau đó dimetylformamit trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở -78 °C đến nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm G, hợp chất G-1 được chuyển đổi thành hợp chất G-3 bằng cách cho G-1 phản ứng với chất phản ứng oxy hóa, như periodinan Dess-Martin, trong dung môi halogen hóa, như diclometan, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hoặc tùy ý bằng cách cho G-1 phản ứng với chất phản ứng oxy hóa, như manganeza(IV)oxit, trong dung môi halogen hóa, như diclometan, ở nhiệt độ phòng trong 22 giờ.

Sơ đồ 8: Chế phẩm H



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm H, hợp chất H-1 (trong đó X^2, X^3, X^4, và X^5, là như được xác định ở trên; và trong đó LG thể hiện nhóm rời chuyển, như -F hoặc -Cl) được

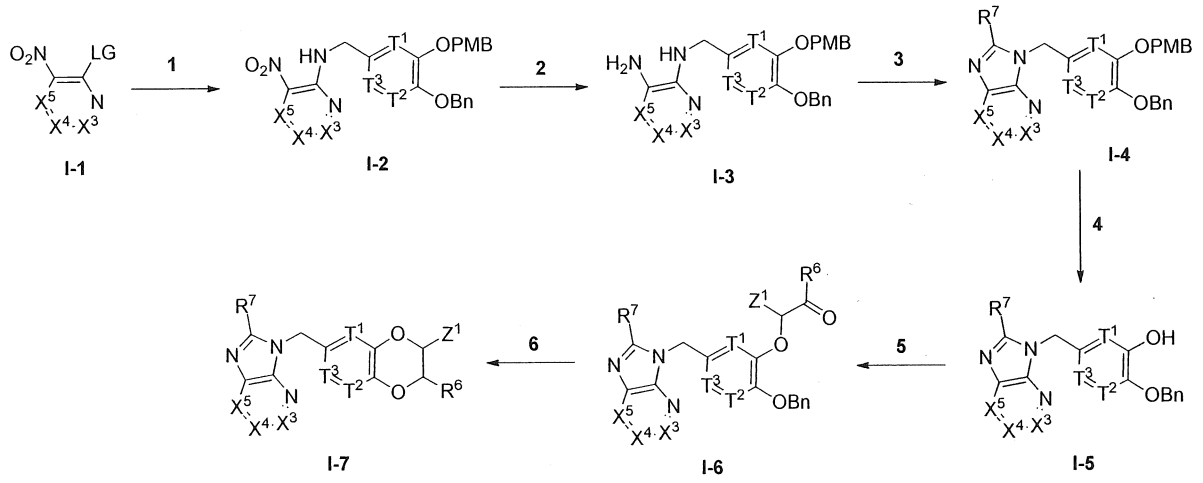
chuyển đổi thành hợp chất H-2 bằng cách cho H-1 phản ứng với amin $R^{*1}NH_2$ (trong đó $R^{*1}NH_2$ thể hiện, ví dụ, hợp chất A-6, A-8, B-7, C-7, D-3, hoặc E-4 như được xác định ở trên) với sự có mặt của bazơ, như diisopropyletylamin, trong axetonitril ở hồi lưu trong 2-16 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm H, hợp chất H-2 được chuyển đổi thành hợp chất H-3 bằng cách cho H-2 phản ứng với hệ tác nhân khử, như zinc và amoni clorua, trong hỗn hợp ete nước/rượu, như hỗn hợp tetrahydrofuran/metanol/nước, ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hoặc tùy ý, cho H-2 phản ứng với tác nhân khử, như sắt, trong axit, như axetic axit, ở 100 °C trong 30 phút.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm H, hợp chất H-3 được chuyển đổi thành hợp chất H-4 bằng cách cho H-3 phản ứng với orthoeste $(EtO)_3CR^7$ (trong đó R^7 như được xác định ở trên), như trietyl orthoformat, với sự có mặt của axit, như p-toluensulfonic axit, trong rượu, như etanol, ở hồi lưu trong 1-4 giờ.

Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm H, hợp chất H-3 được chuyển đổi thành hợp chất H-5 bằng cách cho H-3 phản ứng với natri nitrit với sự có mặt của axit, như axetic axit, ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ.

Sơ đồ 9: Chế phẩm I



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm I, hợp chất I-1 (trong đó X^3, X^4, và X^5, là như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất I-2 (trong đó X^3, X^4, X^5, T^1, T^2, và T^3, là

như được xác định ở trên) bằng cách cho I-1 phản ứng với amin hợp chất A-8 (trong đó mỗi R^1 và R^2 độc lập thể hiện H, và G^2 là –OBn, như được xác định ở trên) với sự có mặt của bazơ, như diisopropyletylamin, trong dung môi cực aprotic, như axetonitril, ở hồi lưu trong 2-16 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm I, hợp chất I-2 được chuyển đổi thành hợp chất I-3 bằng cách cho I-2 phản ứng với hệ tác nhân khử, như kẽm và amoni clorua, trong hỗn hợp ete nước/rượu, như tetrahydrofuran/hỗn hợp metanol/nước, ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

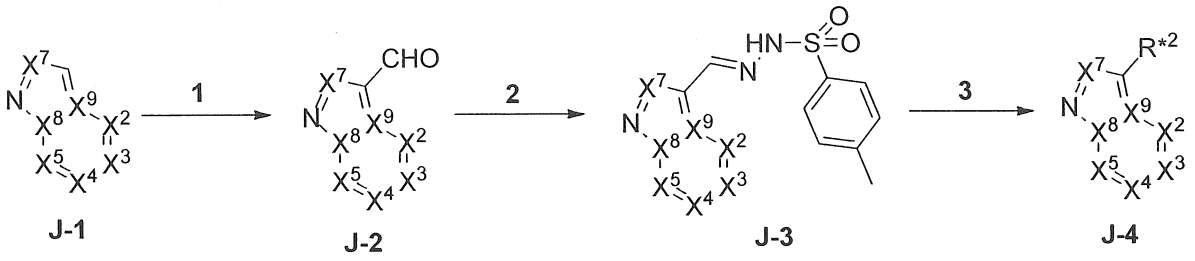
Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm I, hợp chất I-3 được chuyển đổi thành hợp chất I-4 bằng cách cho I-3 phản ứng với orthoeste $(EtO)_3CR^7$ (trong đó R^7 như được xác định ở trên), như trietyl orthoformat, với sự có mặt của axit, như p-toluensulfonic axit, trong rượu, như etanol, ở hồi lưu trong 1-4 giờ.

Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm I, hợp chất I-4 được chuyển đổi thành hợp chất I-5 bằng cách cho I-4 phản ứng với axit, như axetic axit băng, ở 110 °C trong 20 giờ.

Trong Phản ứng 5 của Chế phẩm I, hợp chất I-5 được chuyển đổi thành hợp chất I-6 bằng cách cho I-5 phản ứng với alpha-haloketon, như bromoketon $R^6(CO)CH(Br)(Z^1)$, trong dung môi cực aprotic, như axetonitril với sự có mặt của bazơ, như xêsi cacbonat, ở nhiệt độ phòng trong 1-24 giờ.

Trong Phản ứng 6 của Chế phẩm I, hợp chất I-6 được chuyển đổi thành hợp chất I-7 bằng cách đầu tiên khử bảo vệ dưới điều kiện hydrat hóa trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, với chất xúc tác hỗ trợ chất rắn, như paladi trên cacbon, với sự có mặt của hydro ở nhiệt độ phòng trong 1-5 giờ, và thứ hai, khử với tác nhân khử, như natri bohydrua, trong hỗn hợp dung môi, như hỗn hợp tetrahydrofuran/metanol, ở 0 °C trong 30 phút, và thứ ba cho phản ứng với a phosphin, như triphenylphosphin liên kết nền, cacbon tetrahalogenua, như cacbon tetraclorua, bazơ, như trietylamin, trong axetonitril, ở hồi lưu trong 1-15 giờ.

Sơ đồ 10: Chế phẩm J

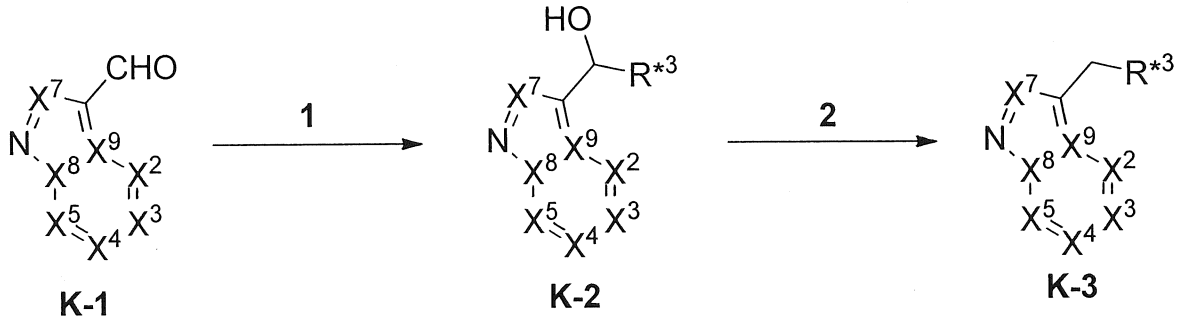


Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm J, hợp chất J-1 (trong đó X^3, X^4, X^5, X^7, và X^8, là như được xác định ở trên, như trong đó X^2 và X^8 độc lập là C hoặc N và X^9 là C) được chuyển đổi thành hợp chất J-2 bằng cách cho J-1 phản ứng với chất phản ứng formyl hóa, như phosphorous oxyclorua trong dimetylformamit, ở 0 °C đến nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm J, hợp chất J-2 được chuyển đổi thành hợp chất J-3 bằng cách cho J-2 phản ứng với sulfonyl hydrazit, như p-toluensulfonyl hydrazit, trong dung môi ete, như 1,4-dioxan, ở 100 °C trong 2 giờ.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm J, hợp chất J-3 được chuyển đổi thành hợp chất J-4 bằng cách cho J-3 phản ứng với hợp chất boronic axit $R^{*2}B(OH)_2$ (trong đó $R^{*2}B(OH)_2$ thể hiện, ví dụ, hợp chất A-10, B-12, hoặc E-9 như được xác định ở trên) với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, trong dung môi ete, như 1,4-dioxan, ở 100 °C trong 16 giờ.

Sơ đồ 11: Chế phẩm K

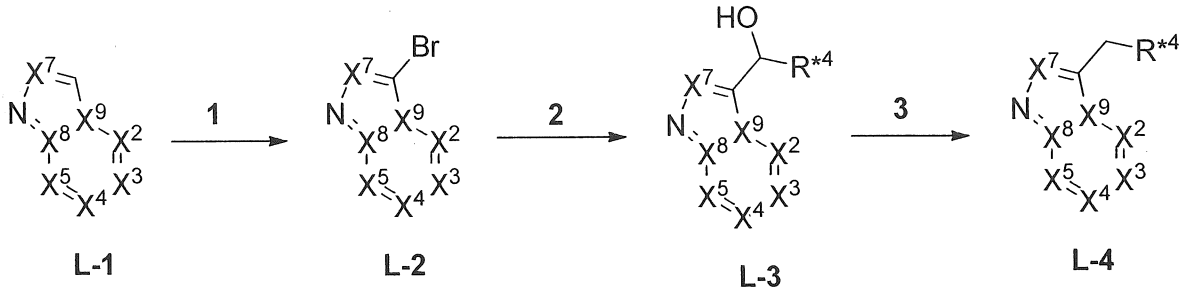


Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm K, hợp chất K-1 (trong đó X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, và X^8, là như được xác định ở trên, như trong đó X^2 và X^8 độc lập là C hoặc N và X^9 là C) được chuyển đổi thành hợp chất K-2 bằng cách cho K-1 phản ứng với bromua hợp chất $R^{*3}Br$ (trong đó $R^{*3}Br$ thể hiện, ví dụ, hợp chất A-5 (trong đó G^1 là Br), B-4, C-4, E-2, hoặc

E-3 như được xác định ở trên) với sự có mặt của bazơ, như n-butyl lithi, trong tetrahydrofuran ở -78 °C trong 30 phút.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm K, hợp chất K-2 được chuyển đổi thành hợp chất K-3 bằng cách cho K-2 phản ứng với organosilan, như trietylsilan, trong axit, như trifloaxetic axit, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Sơ đồ 12: Chế phẩm L

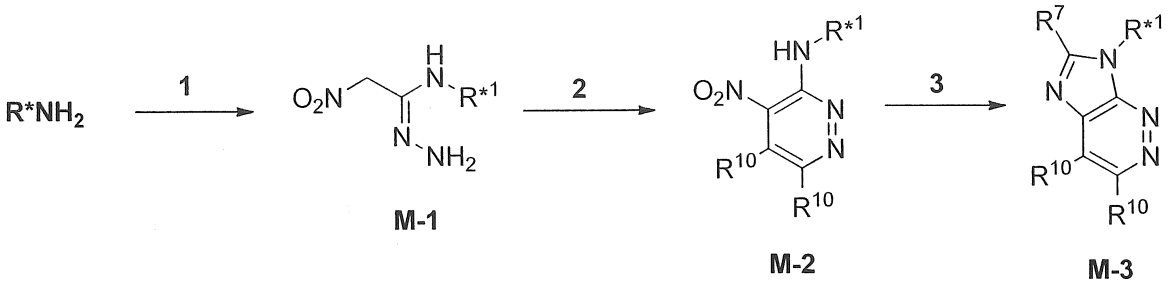


Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm L, hợp chất L-1 (trong đó X^2, X^3, X^4, X^5, và X^7, là như được xác định ở trên, như trong đó X^2 và X^8 độc lập là C và X^9 là C hoặc N, hoặc như trong đó X^2 và X^8 độc lập là C hoặc N và X^9 là C) được chuyển đổi thành hợp chất L-2 bằng cách cho L-1 phản ứng với chất phản ứng brom hóa, như N-bromosucxinimit, trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, ở 0 °C đến nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm L, hợp chất L-2 được chuyển đổi thành hợp chất L-3 bằng cách đầu tiên cho L-2 phản ứng với chất phản ứng hữu cơ kim loại, như etyl magie bromua, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và thứ hai cho phản ứng với aldehyt hợp chất $R^{*4}CHO$ (trong đó $R^{*4}CHO$ thể hiện, ví dụ, hợp chất B-9, E-6, F-6, hoặc G-3, như được xác định ở trên) ở nhiệt độ phòng trong 0,5-3 giờ.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm L, hợp chất L-3 được chuyển đổi thành hợp chất L-4 bằng cách cho L-3 phản ứng với organosilan, như trietylsilan, trong axit, như trifloaxetic axit, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Sơ đồ 13: Chế phẩm M

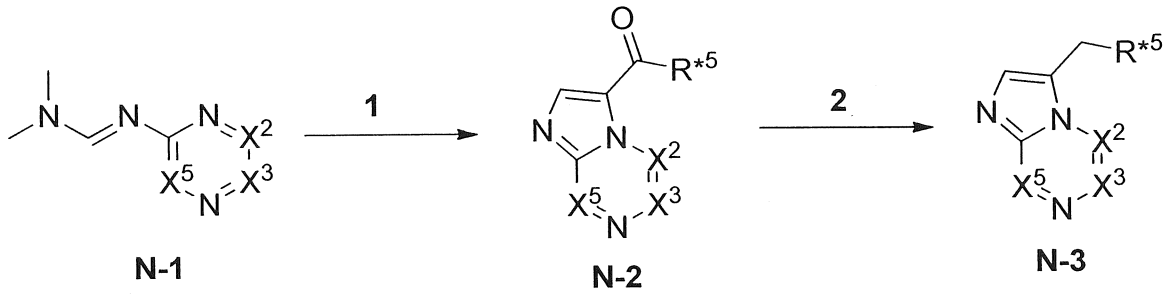


Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm M, hợp chất amin R^*NH_2 (trong đó $R^{*1}NH_2$ thể hiện, ví dụ, hợp chất A-6, A-8, B-7, C-7, D-3, hoặc E-4 như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất M-1 bằng cách đầu tiên cho $R^{*1}NH_2$ phản ứng với 1,1-bis(metylthio)-2-nitroetylen trong rượu, như etanol, ở hồi lưu trong 19 giờ, và thứ hai cho phản ứng với hydrazin, như hydrazin hydrat, trong rượu, như etanol, ở hồi lưu trong 2,5 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm M, hợp chất M-1 được chuyển đổi thành hợp chất M-2 (trong đó mỗi R^{10} độc lập như được xác định ở trên) bằng cách cho M-1 phản ứng với hợp chất 1,2-dicacbonyl, như gyloxal, với sự có mặt của bazơ, như natri cacbonat, trong hỗn hợp rượu ete nước, như tetrahydrofuran/hỗn hợp etanol/nước, ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm M, hợp chất M-2 được chuyển đổi thành hợp chất M-3 bằng cách đầu tiên cho phản ứng với M-1 với tác nhân khử, như iron, trong axit, như axetic axit băng, ở 125 °C trong 10 phút, và thứ hai cho phản ứng với orthoeste $(EtO)_3CR^7$ (trong đó R^7 như được xác định ở trên), như trietyl orthoformat, với sự có mặt của axit, như p-toluensulfonic axit, trong rượu, như etanol, ở hồi lưu trong 1 giờ.

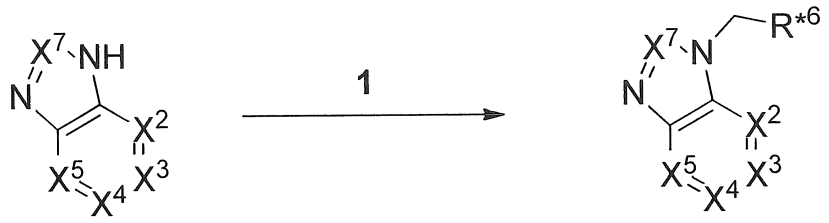
Sơ đồ 14: Chế phẩm N



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm N, hợp chất N-1 (trong đó X^2, X^3, và X^5, là như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất N-2 bằng cách cho N-1 phản ứng với alpha-bromo keton hợp chất $BrCH_2(CO)R^{*5}$ (trong đó $BrCH_2(CO)R^{*5}$ thể hiện, ví dụ, hợp chất A-12 như được xác định ở trên) trong dung môi cực aprotic, như axetonitril, ở hồi lưu trong 42 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm N, hợp chất N-2 được chuyển đổi thành hợp chất N-3 bằng cách đầu tiên cho phản ứng với N-2 với tác nhân khử, như natri bohydrua, trong rượu, như metanol, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và thứ hai phản ứng với organosilan, như trietylsilan, trong axit, như trifloaxetic axit, ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ.

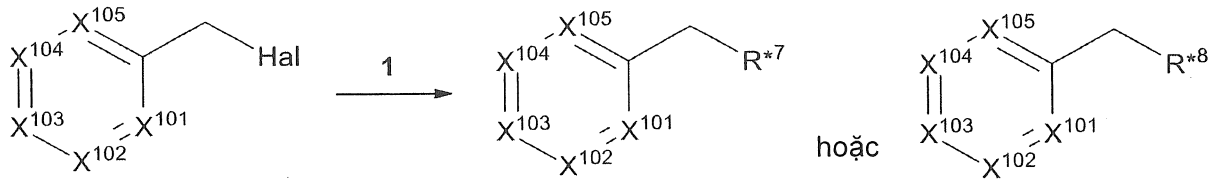
Sơ đồ 15: Chế phẩm O



O-1 O-2

Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm O, hợp chất O-1 (trong đó X^2, X^3, X^4, X^5, và X^7, là như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất O-2 bằng cách cho O-1 phản ứng với azodicacboxylat, như bis(2-metoxyetyl) azodicacboxylat, phosphin, như triphenylphosphin, và hợp chất rượu $HOCH_2R^{*6}$ (trong đó $HOCH_2R^{*6}$ thể hiện, ví dụ, hợp chất B-10, E-7, F-7, hoặc G-1, như được xác định ở trên) trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hoặc tùy ý, bằng cách cho O-1 phản ứng với (tributylphosphoranyliden)axetonitril và hợp chất rượu $HOCH_2R^{*6}$ (trong đó $HOCH_2R^{*6}$ thể hiện, ví dụ, hợp chất B-10, E-7, F-7, hoặc G-1, như được xác định ở trên), trong dung môi thơm, như toluen ở 100 °C trong 1 giờ.

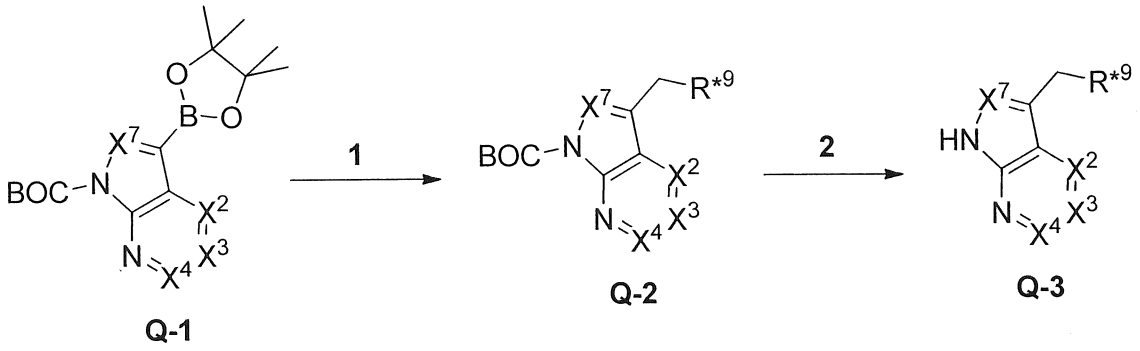
Sơ đồ 16: Chế phẩm P



P-1 P-2 P-3

Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm P, hợp chất P-1 (trong đó X^{101}, X^{102}, X^{103}, X^{104}, và X^{105}, là như được xác định ở trên, như trong đó X^{102}, X^{103}, hoặc X^{104}, độc lập là N; và trong đó Hal thể hiện a halogen) được chuyển đổi thành hoặc là hợp chất P-2 bằng cách cho P-1 phản ứng với chất xúc tác, như chất tiền xúc tác Gen XPhos paladi thứ hai, bazơ, như kali phosphat, và hợp chất organoborat, như (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolyl)-R^{*7} (trong đó (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolyl)-R^{*7} thể hiện, ví dụ, hợp chất A-9, B-13, hoặc E-10, như được xác định ở trên) trong hỗn hợp dung môi ete, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước, ở 80 °C trong 15 giờ, hoặc tùy ý được chuyển đổi thành hợp chất P-3 bằng cách cho P-1 phản ứng với chất xúc tác, như chất tiền xúc tác Gen XPhos paladi thứ 2, bazơ, như kali phosphat, và hợp chất boronic axit $(HO)_2BR^{*8}$ (trong đó $(HO)_2BR^{*8}$ thể hiện, ví dụ, hợp chất A-10, B-12, hoặc E-9, như được xác định ở trên, tương ứng) trong hỗn hợp dung môi ete, như hỗn hợp tetrahydrofuran/nước ở 80 °C trong 15 giờ.

Sơ đồ 17: Chế phẩm Q



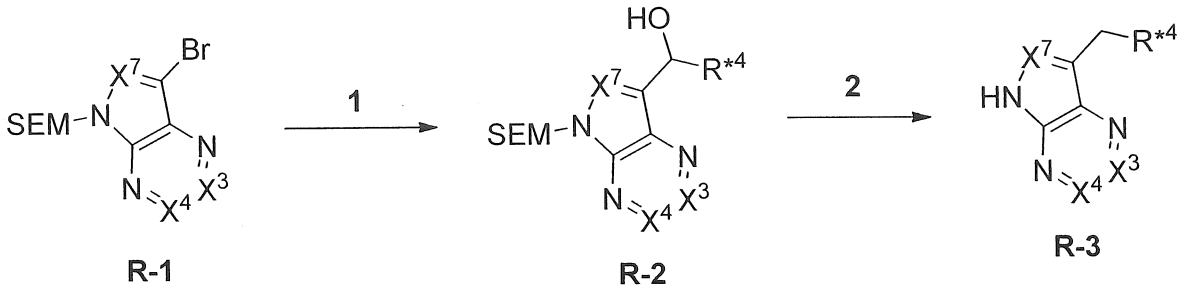
Q-1 Q-2 Q-3

Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm Q, hợp chất Q-1 (trong đó X^2, X^3, X^4, và X^7, là như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất Q-2 bằng cách cho Q-1 phản ứng với chất xúc tác, như paladi(II) axetat, phosphin, như trixyclohexylphosphin, bazơ, như kali phosphat, và hợp chất bromua $BrCH_2R^{*9}$ (trong đó $BrCH_2R^{*9}$ thể hiện, ví dụ, hợp chất B-

11, E-8, F-8, hoặc G-2 như được xác định ở trên) trong hỗn hợp dung môi hai pha, như hỗn hợp toluen/nước, ở hồi lưu trong 18 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm Q, hợp chất Q-2 được chuyển đổi thành hợp chất Q-3 bằng cách cho Q-2 phản ứng với axit, như trifloaxetic axit, trong dung môi halogen hóa, như diclometan ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

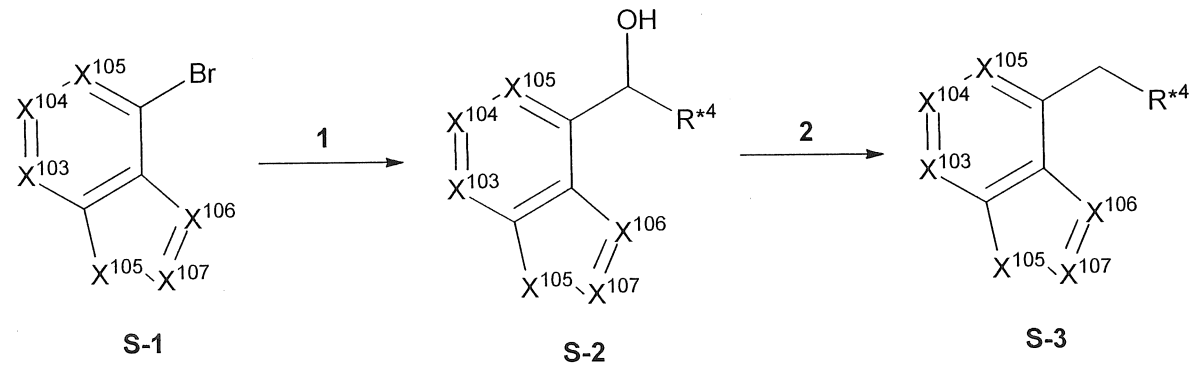
Sơ đồ 18: Chế phẩm R



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm R, hợp chất R-1 (trong đó X^3, X^4, và X^7, là như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất R-2 bằng cách đầu tiên cho R-1 phản ứng với chất phản ứng hữu cơ kim loại, như etyl magie bromua, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và thứ hai cho phản ứng với hợp chất aldehyt $R^{*4}CHO$ (trong đó $R^{*4}CHO$ thể hiện, ví dụ, hợp chất B-9, E-6, F-6, hoặc G-3, như được xác định ở trên) ở nhiệt độ phòng trong 0,5-3 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm R, hợp chất R-2 được chuyển đổi thành hợp chất R-3 bằng cách cho R-2 phản ứng với organosilan, như trietylsilan, trong axit, như trifloaxetic axit, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

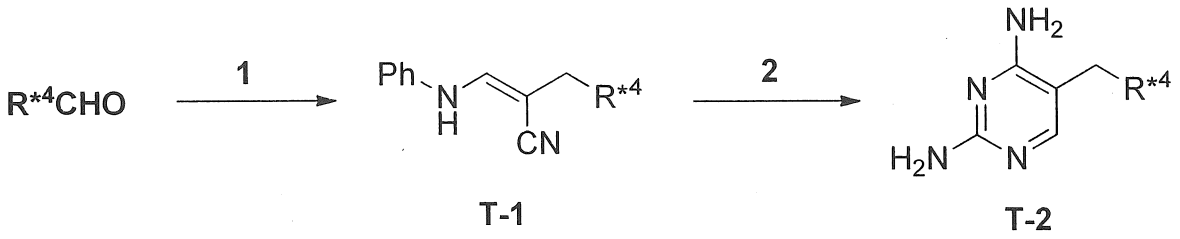
Sơ đồ 19: Chế phẩm S



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm S, hợp chất S-1 (trong đó X^{103}, X^{104}, X^{105}, X^{106}, X^{107}, và X^{108}, là như được xác định ở trên, như trong đó X^{103} là N và X^{108} là NR^{117}, như trong đó R^{117} là H) được chuyển đổi thành hợp chất S-2 bằng cách đầu tiên cho S-1 phản ứng với đương lượng mol thứ nhất của chất phản ứng hữu cơ kim loại, như n-butyl lithi, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở -78 °C trong 30 phút, thứ hai cho phản ứng với đương lượng mol thứ hai của chất phản ứng hữu cơ kim loại, như t-butyl lithi, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở -78 °C trong 15 phút, và thứ ba cho phản ứng với hợp chất aldehyt $R^{*4}CHO$ (trong đó $R^{*4}CHO$ thể hiện, ví dụ, hợp chất B-9, E-6, F-6, hoặc G-3, như được xác định ở trên) ở -78 °C đến nhiệt độ phòng trong 40 phút.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm S, hợp chất S-2 được chuyển đổi thành hợp chất S-3 bằng cách cho S-2 phản ứng với organosilan, như trietylsilan, trong axit, như trifloaxetic axit, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Sơ đồ 20: Chế phẩm T

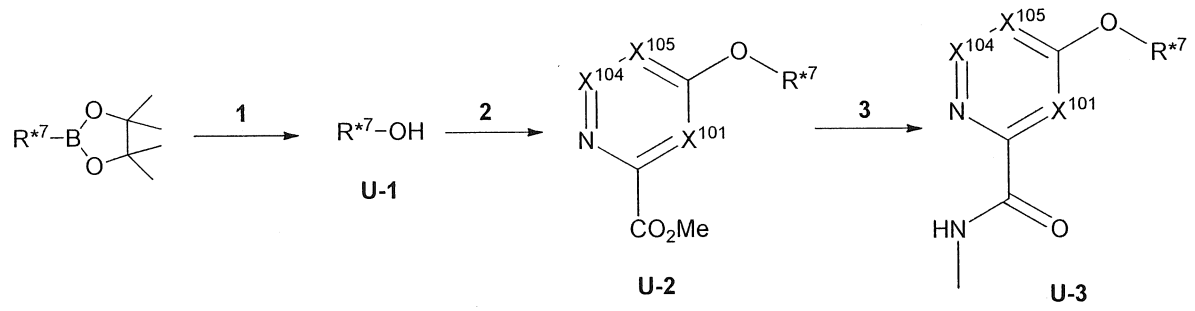


T-1 T-2

Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm T, hợp chất aldehyt R*4CHO (trong đó R*4CHO thể hiện, ví dụ, hợp chất B-9, E-6, F-6, hoặc G-3, như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất T-1 bằng cách cho R*4CHO phản ứng với 3-(phenylamino)propannitril với sự có mặt của bazơ, như natri metoxit, trong dung môi cực aprotic, như dimetylsulfoxit, ở 95 °C trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm T, hợp chất T-1 được chuyển đổi thành hợp chất T-2 bằng cách cho T-2 phản ứng với guanidin hydroclorua với sự có mặt của bazơ, như kali t-butoxit, trong rượu, như etanol, ở 70 °C trong 48 giờ.

Sơ đồ 21: Chế phẩm U



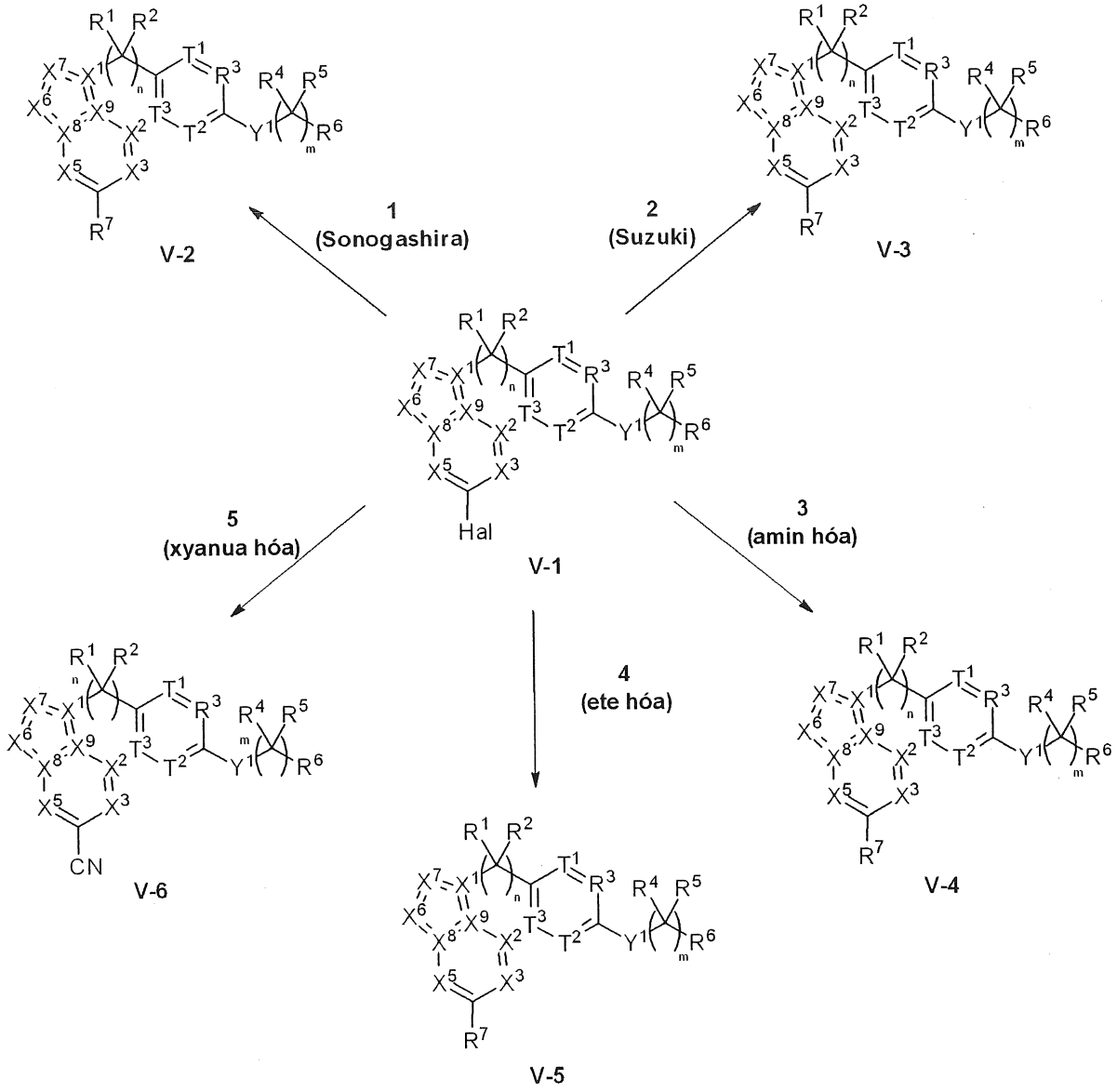
U-1 U-2 U-3

Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm U, hợp chất organoborat, như (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolyl)-R*7 (trong đó (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolyl)-R*7 thể hiện, ví dụ, hợp chất A-9, B-13, hoặc E-10, như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất rượu U-1 (R*7-OH) bằng cách cho (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolyl)-R*7 phản ứng với natri borat-hydrat trong hỗn hợp tetrahydrofuran/nước ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm U, hợp chất rượu U-1 (R^{*7}-OH) được chuyển đổi thành hợp chất U-2 (trong đó X^{101}, X^{104}, và X^{105}, là như được xác định ở trên) bằng cách cho U-1 (R^{*7}-OH) phản ứng với metyl 4-clopicolinat với sự có mặt của natri hydrua in dimetylsulfoxit ở nhiệt độ phòng đến 100 °C trong 5 giờ.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm U, hợp chất U-2 được chuyển đổi thành hợp chất U-3 bằng cách cho U-2 phản ứng với amin, như metyl amin, với sự có mặt của natri xyanua trong etanol ở 125 °C trong 30 phút.

Sơ đồ 22: Chế phẩm V



Liên hợp Sonogashira: Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm V, hợp chất V-1 (trong đó X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, T^1, T^2, T^3, Y^1, n, và m, là như được xác định ở trên, và Hal là I, Br, hoặc Cl) được chuyển đổi thành hợp chất V-2 (trong đó R^7 là $(C_2\text{-}C_{10})$alkylnyl, $(C_2\text{-}C_{10})$alkynylamin, $R^8\text{-}(C_2\text{-}C_{10})$alkylnyl, hoặc $R^8\text{-}(C_2\text{-}C_{10})$alkynylamin, như được xác định ở trên) bằng cách cho V-1 phản ứng với alkyn, hệ chất xúc tác, như đồng(I) iodua và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua, và amin, như piperidin ở 100 °C trong lò vi sóng trong 30 phút.

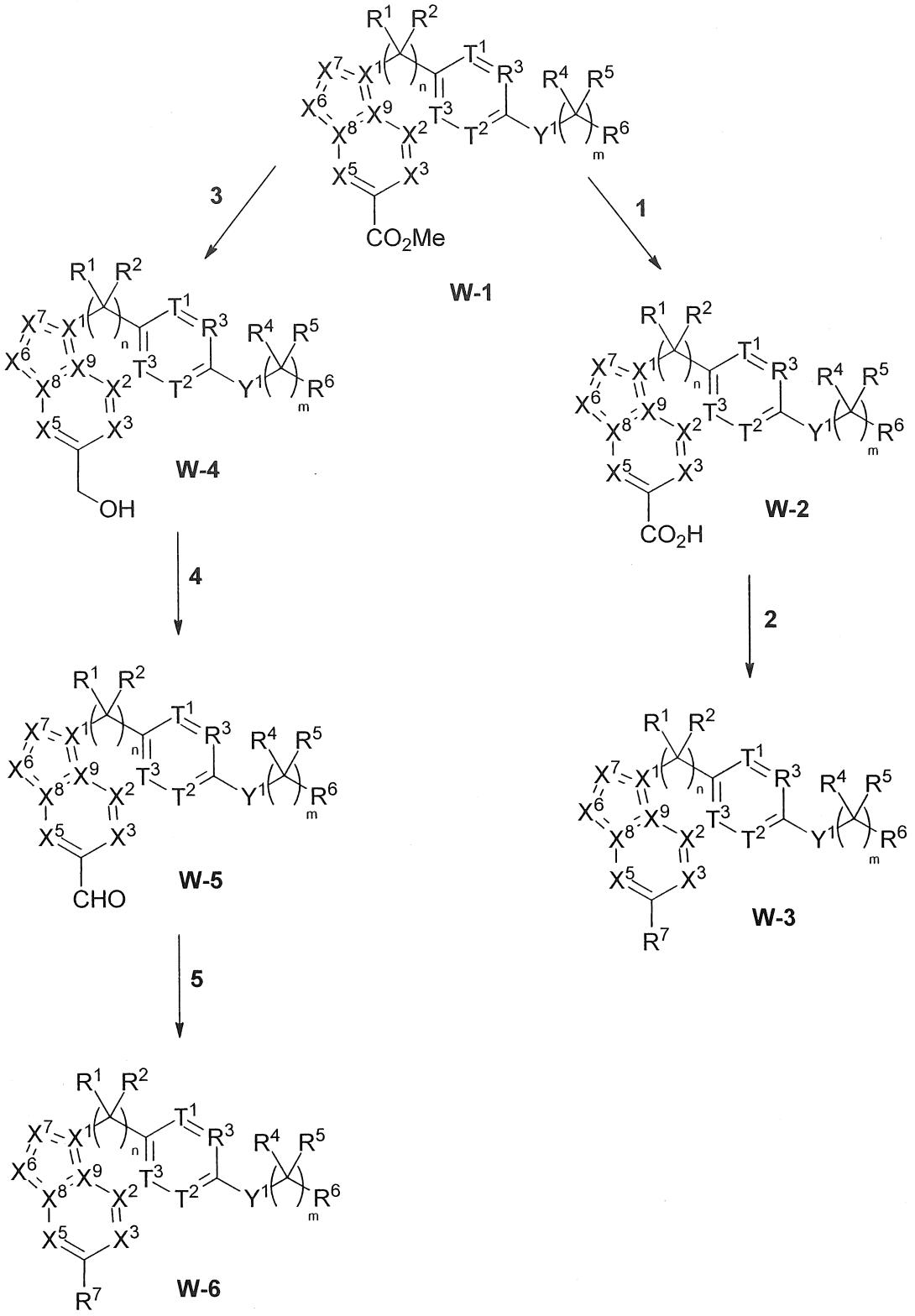
Liên hợp Suzuki: Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm V, hợp chất V-1 (trong đó X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, T^1, T^2, T^3, Y^1, n, và m, là như được xác định ở trên, và Hal à I, Br, hoặc Cl) được chuyển đổi thành hợp chất V-3 (trong đó R^7 là $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{14})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $R^8\text{-}(C_1\text{-}C_{10})$alkyl-, $R^8\text{-}(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $R^8\text{-}(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, $R^8\text{-}(C_6\text{-}C_{14})$aryl, hoặc $R^8\text{-}(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, như được xác định ở trên) bằng cách cho V-1 phản ứng với hợp chất organoboron, chất xúc tác, như paladi(II) axetat, phối tử, như trixyclohexylphosphin, bazơ, như kali phosphat tribasic, trong hỗn hợp dung môi hai pha, như hỗn hợp toluen/nước, ở hồi lưu trong 1-18 giờ.

Phản ứng liên hợp amin hóa: Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm V, hợp chất V-1 (trong đó X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, T^1, T^2, T^3, Y^1, n, và m, là như được xác định ở trên, và Hal là I, Br, hoặc Cl) được chuyển đổi thành hợp chất V-4 (trong đó R^7 là H_2N-, $(CH_3)HN$-, hoặc $(CH_3)_2N$-, hoặc R^8R^9N-, như được xác định ở trên) bằng cách cho V-1 phản ứng với amin bậc nhất hoặc bậc hai, chất xúc tác, như chất tiền xúc tác BrettPhos thế hệ thứ 3, phối tử, như RuPhos, bazơ, như natri t-butoxit, trong dung môi ete, như 1,4-dioxan, ở 100 °C trong 1-16 giờ, hoặc tùy ý được chuyển đổi thành V-4 bằng cách cho V-1 phản ứng với amin bậc một hoặc bậc hai, chất xúc tác, như đồng(I) iodua, phối tử, như L-prolin, bazơ, như kali cacbonat, trong dung môi cực aprotic, như dimetylsulfoxit, ở 150 °C trong 1-16 giờ, hoặc tùy ý được chuyển đổi thành V-4 bằng cách cho V-1 phản ứng với dị vòng thơm, như 1-H-imidazol, chất xúc tác, như đồng(I) iodua, phối tử diamin, như N,N'-dimetyl-1,2-xyclohexanediamin, bazơ, như kali cacbonat, trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, ở 135 °C trong 3-16 giờ.

Phản ứng liên hợp ete hóa: Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm V, hợp chất V-1 (trong đó X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, T^1, T^2, T^3, Y^1, n, và m, là như được xác định ở trên, và Hal là I, Br, hoặc Cl) được chuyển đổi thành hợp chất V-5 (trong đó R^7 là $(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, R^8-$(C_1$-$C_{10})$alkoxy-, $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, $(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, R^8-$(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl-O-, R^8-$(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl-O-, R^8-$(C_6$-$C_{14})$aryl-O-, hoặc R^8-$(C_2$-$C_9)$heteroaryl-O-, như được xác định ở trên) bằng cách cho V-1 phản ứng với rượu, chất xúc tác, như đồng(I)iodua, phối tử, như 1,10-phenanthrolin, bazơ, như xêsi cacbonat, trong dung môi phân cực, như rượu hoặc dimetylsulfoxit, ở 110 °C trong 1-20 giờ, hoặc tùy ý được chuyển đổi thành V-5 bằng cách cho V-1 phản ứng với rượu, chất xúc tác, như RockPhos thế hệ thứ 3 , bazơ, như xêsi cacbonat, trong dung môi không phân cực, như toluen, ở 100 °C trong 5-20 giờ.

Phản ứng xyanua hóa: Trong Phản ứng 5 của Chế phẩm V, hợp chất V-1 (trong đó X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, T^1, T^2, T^3, Y^1, n, và m, là như được xác định ở trên, và Hal là I, Br, hoặc Cl) được chuyển đổi thành hợp chất V-6 bằng cách cho V-1 phản ứng với muối xyanua, như kẽm (II)xyanua, chất xúc tác, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), trong dung môi cực aprotic, như dimetylformamit, ở 100 °C trong 3 giờ.

Sơ đồ 23: Chế phẩm W



Trong Phản ứng 1 của Chế phẩm W, hợp chất W-1 (trong đó X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, T^1, T^2, T^3, Y^1, n, và m, là như được xác định ở trên) được chuyển đổi thành hợp chất W-2 bằng cách cho W-1 phản ứng với bazơ, như lithi hydroxit monohydrat, trong hỗn hợp rượu ete nước, như nước/hỗn hợp tetrahydrofuran/metanol, ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

Trong Phản ứng 2 của Chế phẩm W, hợp chất W-2 được chuyển đổi thành hợp chất W-3 (trong đó R^7 là $R^8R^9N(O)C$-, như được xác định ở trên) bằng cách cho W-2 phản ứng với amin, chất phản ứng liên hợp amit, như O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium tetrafloborat, và bazơ, như diisopropyletylamin, trong dung môi halogen hóa, như diclometan, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Trong Phản ứng 3 của Chế phẩm W, hợp chất W-1 được chuyển đổi thành hợp chất W-4 bằng cách cho W-1 phản ứng với tác nhân khử, như lithi nhôm hydrua, trong dung môi ete, như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Trong Phản ứng 4 của Chế phẩm W, hợp chất W-4 được chuyển đổi thành hợp chất W-5 bằng cách cho W-4 phản ứng với chất phản ứng oxy hóa, như manganeza(IV) oxit, trong dung môi halogen hóa, như diclometan, ở nhiệt độ phòng trong 22 giờ.

Trong Phản ứng 5 của Chế phẩm W, hợp chất W-5 được chuyển đổi thành hợp chất W-6 (trong đó R^7 là (C_2-C_9)heteroaryl hoặc R^8-(C_2-C_9)heteroaryl, như được xác định ở trên) bằng cách cho W-5 phản ứng với hợp chất 1,2-dicacbonyl, như glyoxal, và muối amin, như amoni axetat, trong dung môi cực aprotic, như N-metyl-2-pyrolidon, ở 120 °C trong 16 giờ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "**amino**" có nghĩa là nhóm chức có nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử hydro. "Amino" thường có thể được sử dụng ở đây để mô tả amin bậc nhất, bậc hai, hoặc bậc ba, và chuyên gia trong lĩnh vực sẽ có thể dễ dàng xác định được nhận dạng của nó xét đến bối cảnh trong đó thuật ngữ này được sử dụng theo sáng chế. Thuật ngữ "**amin**" hoặc "**nhóm amin**"hoặc "**nhóm amoni**" có nghĩa là nhóm chức chứa nguyên tử nitơ được dẫn xuất từ amoniac (NH_3). Nhóm amin tốt hơn là amin bậc một, có nghĩa là nitơ được liên kết với hai nguyên tử hyđro và một nhóm thế chứa nhóm alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế hoặc nhóm béo hoặc thơm. Nhóm amin có thể là

amin bậc hai, có nghĩa là nitơ được liên kết với một nguyên tử hydro và hai nhóm thế bao gồm nhóm alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế hoặc nhóm béo hoặc thơm, như được xác định ở trên. Nhóm amin có thể là amin bậc ba có nghĩa là nitơ được liên kết với ba nhóm thế bao gồm nhóm alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế hoặc nhóm béo hoặc thơm. Nhóm amin cũng có thể là amin bậc bốn có nghĩa là nhóm amin được chỉ định được liên kết với nhóm thứ tư, tạo ra nhóm amoni tích điện dương.

Cần hiểu rằng amin bất kỳ hoặc tất cả các amin trong sáng chế này có thể là ở dạng amin tự do (tức là, dưới dạng $-NH_2$ đối với amin bậc một) hoặc ở dạng được proton hóa với anion dược dụng (tức là, dưới dạng $-NH_3^+ Y^-$ đối với amin bậc một, trong đó Y^- là anion dược dụng).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "**nhóm amit**" có nghĩa là nhóm chức bao gồm nhóm cacbonyl được liên kết với nitơ. "**Nhóm cacbonyl**" có nghĩa là nhóm chức bao gồm nguyên tử cacbon được liên kết đôi với nguyên tử oxy, được thể hiện bởi (C=O).

Thuật ngữ "**alkan**" có nghĩa là hydrocacbon bão hòa, được liên kết bằng liên kết đơn. Alkan có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. "**Xycloalkan**" là vòng hydrocacbon bão hòa được liên kết bằng liên kết đơn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "**(C_1-C_{10})alkyl**" có nghĩa là hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc mạch vòng cơ bản chứa 1 đến 10 nguyên tử cacbon và số tương đương của nguyên tử hydro. Thông thường nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ một đến mười cacbon, hoặc nhiều hơn thường là từ một đến năm cacbon. Nhóm (C_1-C_{10})alkyl ví dụ bao gồm metyl (được biểu diễn bằng $-CH_3$), etyl (được biểu diễn bằng $-CH_2-CH_3$), n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, v.v. Các nhóm (C_1-C_{-10})alkyl khác sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "**(C_2-C_9)heteroalkyl**" có nghĩa là hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc mạch vòng cơ bản chứa 2 đến 10 nguyên tử, trong đó 2 đến 9 trong số các nguyên tử là cacbon và (các) nguyên tử còn lại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Nhóm (C_2-C_9)heteroalkyl ví dụ sẽ trở nên rõ ràng với chuyên gia trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "**(C_3-C_{10})xycloalkyl**" có nghĩa là nhóm hydrocacbon bão hòa không thơm, tạo thành ít nhất một vòng cơ bản chứa 3 đến 10 nguyên tử cacbon và số tương đường của nguyên tử hydro. Nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng lẻ của nhóm xycloalkyl đa vòng có thể có sự kết nối khác nhau, ví dụ, được dung hợp, được bắc cầu, spiro, v.v., ngoài sự thế liên kết cộng hóa trị. Nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, norbornanyl, bixyclo-octanyl, octahyđro-pentalenyl, spiro-đecanyl, xyclopropyl được thế bằng xyclobutyl, xyclobutyl được thế bằng xyclopentyl, xyclohexyl được thế bằng xyclopropyl, v.v. Các nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl khác sẽ trở nên rõ ràng với chuyên gia trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "**(C_2-C_9)heteroxycloalkyl**" có nghĩa là nhóm không thơm có 3 đến 10 nguyên tử mà tạo thành ít nhất một vòng, trong đó 2 đến 9 trong số các nguyên tử trên vòng là cacbon và (các) nguyên tử trên vòng còn lại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng lẻ của nhóm heteroxycloalkyl đa vòng này có thể có sự kết nối khác nhau, ví dụ, được dung hợp, được bắc cầu, spiro, v.v., ngoài sự thế liên kết cộng hóa trị. Nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl ví dụ bao gồm pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, azetidinyl, oxiranyl, metylendioxyl, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, piperizin-2-onyl, piperizin-3-onyl, chromanyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 2-azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanyl, 7-azabixyclo[2.2.2]heptanyl, octahydro-1H-indolyl, v.v. NhÓM (C_2-C_9)heteroxycloalkyl is thường gắn vào cấu trúc chính qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử

nitơ. Các nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl khác sẽ trở nên rõ ràng với chuyên gia trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "**nhóm béo**"hoặc "**béo**" có nghĩa là nhóm không thơm chứa cacbon và hydro, và tùy ý có thể bao gồm một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc ba. Nói cách khác, nhóm béo là nhóm bất kỳ có chứa cacbon và hyđro mà không chứa nhóm chức thơm. Nhóm béo có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng và thường chứa từ khoảng một đến khoảng 24 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "**nhóm aryl**" có thể được dùng hoán đổi với "**aryl**," "**vòng aryl**," "**thơm**," "**nhóm thơm**," và "**vòng thơm**." Nhóm aryl bao gồm nhóm thơm vòng cacbon, thường có từ sáu đến mười bốn nguyên tử vòng cacbon. Nhóm aryl cũng bao gồm nhóm heteroaryl, mà thường có từ năm đến mười bốn nguyên tử vòng với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "**(C_6-C_{14})aryl**" có nghĩa là nhóm chức thơm có 6 đến 14 nguyên tử cacbon mà tạo thành ít nhất một vòng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "**(C_2-C_9)heteroaryl**" có nghĩa là nhóm chức thơm có 5 đến 10 nguyên tử mà tạo thành ít nhất một vòng, trong đó 2 đến 9 trong số các nguyên tử trên vòng là cacbon và (các) nguyên tử trên vòng còn lại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Nhóm (C_2-C_9)heteroaryl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng lẻ của nhóm heteroaryl đa vòng này có thể có sự kết nối khác nhau, ví dụ, được dung hợp, v.v., ngoài sự thế liên kết cộng hóa trị. Nhóm (C_2-C_9)heteroaryl ví dụ bao gồm furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, xinolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl,

quinazolinyl và benzoxazinyl, v.v. Nhóm (C_2-C_9)heteroaryl thường gắn vào cấu trúc chính qua nguyên tử cacbon, tuy nhiên, chuyên gia trong lĩnh vực sẽ nhận ra khi một số nguyên tử khác nhất định, ví dụ, nguyên tử dị vòng, có thể được gắn vào cấu trúc chính. Các nhóm (C_2-C_9)heteroaryl khác sẽ trở nên rõ ràng với chuyên gia trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "**alkynyl**" có nghĩa là nhóm chức chứa cacbon liên kết ba, được đại diện bởi (C_2-C_{10})alkynyl-.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "**alkylamin**" có nghĩa là (C_1-C_{10})alkyl chứa nhóm amin bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba ở vị trí của một nguyên tử hydro, được đại diện bởi (C_1-C_{10})alkyl amin và ((C_1-C_{10})alkyl)$_2$ amin.

Thuật ngữ "**alkynylamin**" có nghĩa là nhóm (C_2-C_{10}) chứa cacbon liên kết ba và nhóm amin, được đại diện bởi (C_2-C_{10})alkynylamin.

Thuật ngữ "**alkoxy**" có nghĩa là (C_1-C_{10})alkyl liên kết với oxy, được đại diện bởi (C_1-C_{10})alkyl-O- hoặc (C_1-C_{10})alkoxy-. Thuật ngữ "**alkoxyalkyl**" có nghĩa là (C_1-C_{10})alkyl liên kết với oxy liên kết với (C_1-C_{10})alkyl khác, được đại diện bởi (C_1-C_{10})alkyl-O-(C_1-C_{10})alkyl- hoặc (C_1-C_{10})alkoxy-(C_1-C_{10})alkyl-.

Thuật ngữ "**alkyl este**" có nghĩa là (C_1-C_{10})alkyl chứa nhóm este ở vị trí của một nguyên tử hydro, được thể hiện bởi-O(O)C-(C_1-C_{10})alkyl.

Thuật ngữ "**alkyl axit**" có nghĩa là (C_1-C_{10})alkyl chứa nhóm cacboxylic axit ở vị trí của một nguyên tử hydro, được thể hiện bởi (C_1-C_{10})alkyl-COOH.

Thuật ngữ "**axit béo**" có nghĩa là axit của hydrocacbon không thơm, được đại diện bởi (C_1-C_{10})alkyl-COOH và (C_3-C_{10})xycloalkyl-COOH.

Thuật ngữ "**dicacbonyl**" đề cập đến phân tử hữu cơ chứa hai hoặc nhiều nhóm cacbonyl liền nhau. Nhóm cacbonyl, được biểu diễn bằng C=O, có thể là, ví dụ, alđehyt, keton, và các nhóm khác có nguyên tử oxy được liên kết đôi với nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở glyoxal, metylglyoxal, đimetyl glyoxal, và 3-đeoxyglucoson.

Thuật ngữ "**halo**" hoặc "**Hal**" có nghĩa là ion flo (F), clo (Cl), brom (Br), iodine (I), hoặc astatin (At).

Thuật ngữ "**metoxy**" có nghĩa là (C_1)alkyl chứa oxy ở vị trí của một nguyên tử hydro, được thể hiện bởi –(O)CH_3.

Thuật ngữ "**polyol**" có nghĩa là rượu chứa nhóm hydroxyl (-OH) đa.

"**Được thế**" có nghĩa là việc thế cacbon trong nhóm alkyl, dị vòng hoặc aryl với một hoặc nhiều phần tử thế không phải là cacbon. Phần tử thế không phải là cacbon được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

"**Không được thế**" có nghĩa là nhóm bao gồm chỉ hydro và cacbon.

Vòng có từ 3 đến 10 cạnh dùng để chỉ vòng đóng; vòng có từ 3 đến 10 cạnh này có thể là không vòng, thơm hoặc dị vòng.

Thuật ngữ "**anion dược dụng**" có nghĩa là anion mà thích hợp trong sử dụng dược. Anion dược dụng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở halogenua, cacbonat, bicacbonat, sulfat, bisulfat, hyđroxit, nitrat, persulfat, phosphat, sulfit, axetat, ascorbat, benzoat, xitrat, đihyđro xitrat, hyđro xitrat, oxalat, sucxinat, tartrat, taurocholat, glycocholat, và cholat.

Tất cả dược dụng muối, tiền chất thuốc, chất hỗ biến, hydrat và solvat của hợp chất được bộc lộ ở đây cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây mà bản chất là bazơ thường có khả năng tạo thành nhiều loại muối khác nhau với các axit vô cơ và/hoặc hữu cơ khác nhau. Mặc dù muối này thường là dược dụng để dùng cho động vật và còn người, thường mong muốn trong thực tiễn để phân lập ban đầu hợp chất từ hỗn hợp phản ứng thành muối không dược dụng và sau đó biến đổi đơn giản muối không dược dụng trở lại hợp chất bazơ tự do bằng cách xử lý bằng chất phản ứng kiềm, và biến đổi tiếp bazơ tự do thành muối cộng axit dược dụng. Muối cộng axit của hợp chất bazơ có thể được điều chế sẵn bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý hớp chất bazơ bằng lượng cơ bản tương đương của axit khoáng hoặc hữu cơ được chọn trong môi trường dung môi nước hoặc trong dung môi

hữu cơ thích hợp như, ví dụ, metanol hoặc etanol. Khi làm bay hơi từ từ dung môi, thu được muối rắn mong muốn.

Axit mà có thể dùng để điều chế muối cộng axit dược dụng của hợp chất bazơ là axit mà có thể tạo thành muối cộng axit không độc, tức là, muối chứa anion dược lý dụng, như muối clorua, bromua, iodua, nitrat, sulfat hoặc bisulfat, phosphat hoặc axit phosphat, axetat, lactat, xitrat hoặc axit xitrat, tartrat hoặc bitartrat, sucxinat, maleat, fumarat, gluconat, saccharat, benzoat, metansulfonat và pamoat [tức là, 1,1'-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naphthoat)].

Các hợp chất được bộc lộ ở đây mà bản chất là axit, ví dụ, chứa gốc COOH hoặc tetrazol, thường có khả năng tạo thành nhiều loại muối khác nhau với các bazơ vô cơ và/hoặc hữu cơ khác nhau. Mặc dù muối này thường là được dụng để dùng cho động vật và con người, thường mong muốn trong thực tiễn để phân lập ban đầu hợp chất từ hỗn hợp phản ứng thành muối không dược dụng và chuyển đổi đơn giản muối không dược dụng trở lại thành hợp chất axit tự do bằng cách xử lý bằng chất phản ứng axit, và biến đổi tiếp axit tự do thành muối cộng bazơ dược dụng. Muối cộng bazơ này có thể được điều chế sẵn bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý các hợp chất axit tương đương bằng dung dịch nước chứa cation dược lý dụng mong muốn, và sau đó làm bay hơi dung dịch tạo thành đến khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm. Tùy ý, chúng còn có thể được điều chế bằng cách trộn lẫn các dung dịch alkanol bậc thấp của hợp chất axit và alkoxit kim loại kiềm mong muốn cùng nhau, và sau đó làm bay hơi dung dịch tạo thành đến khô theo cùng cách như trên. Trong cả hai trường hợp, lượng theo hệ số tỷ lượng của các chất phản ứng tốt hơn là được dùng để đảm bảo việc hoàn thành phản ứng và sản lượng sản phẩm tối đa của muối rắn mong muốn.

Các bazơ mà có thể dùng để điều chế muối cộng bazơ dược dụng của hợp chất bazơ là các bazơ mà có thể tạo thành muối cộng bazơ không độc, tức là, muối chứa cation dược lý dụng, như, cation kim loại kiềm (ví dụ, kali và natri), alkaline earth metal cations (ví dụ, canxi và magiê), amoni hoặc muối cộng amin tan trong nước khác như N-metylglucamin-(meglumin), alkanolamoni bậc thấp và các bazơ khác này của amin hữu cơ.

Hợp chất đánh dấu đồng vị cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Như được sử dụng ở đây, "hợp chất đánh dấu đồng vị " đề cập đến hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm muối và tiền chất thuốc dược của chúng, chúng được mô tả ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên. Các ví dụ của các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phosphorơ, flo và clo, như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl, tương ứng.

Bằng cách đánh dấu đồng vị các hợp chất được bộc lộ ở đây, hợp chất có thể hữu dụng trong thử nghiệm phân bổ thuốc và/hoặc mô chất nền. Hợp chất đánh dấu triti hóa (^{3}H) và cacbon-14 (^{14}C) là được đặc biệt ưu tiên do chúng dễ điều chế và phát hiện. Ngoài ra, việc thế bằng chất đồng vị nặng hơn như đơtơri (^{2}H) có thể thu được một số lợi ích chữa bệnh nhất định thu được từ khả năng chuyển hóa cao hơn, ví dụ tăng chu kỳ bán rã trong cơ thể hoặc giảm các yêu cầu liều dùng và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Hợp chất đánh dấu đồng vị được bộc lộ ở đây, bao gồm muối và tiền chất thuốc dược của chúng, có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp trong lĩnh vực.

Chất đồng phân lập thể (ví dụ, đồng phân cis và trans) và tất cả các đồng phân quang học của hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, đồng phân đối hình R và S), cũng như các hỗn hợp triệt quang, đồng phân không đối quang và khác của các đồng phân này là trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất, muối, tiền chất thuốc, hydrat, và solvat được bộc lộ ở đây có thể tồn tại ở một vài dạng hỗ biến, bao gồm dạng enol và imin, và dạng keto và enamin và các đồng phân hình học và các hỗn hợp của chúng. Chất hỗ biến tồn tại là hỗn hợp của bộ chất hỗ biến trong dung dịch. Ở dạng rắn, thông thường một chất hỗ biến chiếm ưu thế. Ngay cả khi một chất hỗ biến có thể được mô tả, tất cả các chất hỗ biến đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Các đồng phân atropisomer cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Các đồng phân atropisomer đề cập đến hợp chất mà có thể được tách thành rotationally restricted isomers.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất được bộc lộ ở đây và ít nhất một chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng có thể là bất kỳ chất mang này đã biết trong lĩnh vực bao gồm chất mang được mô tả trong, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985). Dược phẩm của hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được điều chế bởi các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực bao gồm, ví dụ, trộn lẫn ít nhất một hợp chất được bộc lộ ở đây với chất mang dược dụng.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể được dùng ở động vật hoặc người. Do đó, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được phối chế thành dược phẩm để dùng qua đường miệng, trong miệng, ngoài ruột (ví dụ, trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da), tiếp xúc, trực tràng hoặc trong mũi hoặc ở dạng thích hợp để dùng bằng cách xông hoặc bơm khí.

Hợp chất được bộc lộ ở đây có thể còn được phối chế để phân phối duy trì theo phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Các ví dụ của các chế phẩm này có thể tìm thấy trong Sáng chế Mỹ 3,119,742, 3,492,397, 3,538,214, 4,060,598, và 4,173,626.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thểở dạng, ví dụ, viên nén hoặc viên nang được điều chế bằng phương pháp thông thường bằng (các) tá dược dược dụng như tác nhân liên kết (ví dụ, tinh bột ngô tạo gelatin sơ bộ, polyvinylpyrolidon hoặc hydroxypropyl metylxenluloza); chất độn (ví dụ, lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi phosphat); lubricant (ví dụ, magie stearat, bột tan hoặc silic oxit); chất phân rã (ví dụ, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột natri glycolat); và/hoặc tác nhân thấm ướt (ví dụ, natri lauryl sulphat). Viên nén có thể được bao bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vựcc. Chế phẩm chất lỏng để dùng qua đường miệng có thểở dạng, ví dụ, dung dịch, xirô hoặc huyền phù, hoặc chúng có thể được thể hiện là sản phẩm khô để thiết lập với nước hoặc chất dẫn thuốc thích hợp khác trước khi sử dụng. Chế phẩm chất lỏng này có thể là được điều chế bằng phương pháp thông thường bằng (các) phụ gia được dụng như tác nhân tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol xirô, metyl xenluloza hoặc chất béo ăn được được hydro hóa); tác nhân tạo huyền phù (ví dụ, lexithin hoặc keo); chất dẫn thuốc không nước (ví dụ, dầu quả hạnh, este dầu hoặc rượu etyl); và/hoặc chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc sorbic axit).

Để cho dùng trong miệng, chế phẩm có thểở dạng viên nén hoặc viên thuốc hình thoi được phối chế theo cách thông thường.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được phối chế để dùng ngoài ruột bằng cách tiêm, bao gồm sử dụng các kỹ thuật thông hoặc truyền thông thường. Chế phẩm để tiêm có thể được thể hiện ở dạng liều dùng đơn vị, ví dụ, trong ống thuốc tiêm hoặc trong các hộp đa liều, với chất bảo quản được thêm. Chế phẩm có thểở dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong dầu hoặc chất dẫn thuốc nước, và có thể chứa tác nhân phối chế như tác nhân tạo huyền phù, tạo ổn định và/hoặc phân rã đã biết bởi chuyên gia trong lĩnh vực. Tùy ý, thành phần hoạt tính có thể là ở dạng bột để hoàn nguyên với chất dẫn thuốc thích hợp, ví dụ, nước không pyrogen vô trùng, trước khi sử dụng.

Để dùng tiếp xúc, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được phối chế thành thuốc mỡ hoặc kem.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể còn được phối chế thành chế phẩm trực tràng như thuốc chẹn hoặc thuốc xổ duy trì, ví dụ, chứa bazơ thuốc đạn thông thường như bơ cacao hoặc glyxerit khác.

Để dùng trong mũi hoặc dùng bằng cách xông, các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được phân phối thông thường dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù từ hộp bơm phun được ép hoặc bơm bởi người bệnh hoặc là hình thức phun sol khí từ hộp nén hoặc ống phun, bằng việc sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí nén, đơn vị liều dùng có thể được xác định bằng cách trang bị van để phân phối lượng được điều chỉnh. Hộp nén hoặc ống phun có thể chứa dung dịch hoặc huyền phù của hợp chất được bộc lộ ở đây. Viên nang và hộp (được làm, ví dụ, từ gelatin) để dùng trong máy xông hoặc khí cụ bơm có thể được phối chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất được bộc lộ ở đây và nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Liều đề xuất của hợp chất theo sáng chế để dùng qua đường miệng, ngoài ruột hoặc trong miệng cho người trưởng thành trung bình để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh liên quan đến CSF-1R là khoảng 0,1 mg đến khoảng 2000 mg. Theo một số phương án nhất

định, liều đề xuất là từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 200 mg thành phần hoạt tính mỗi liều đơn vị. Không kể lượng liều đề xuất, việc dùng hợp chất có thể xảy ra, ví dụ, 1 đến 4 lần mỗi ngày.

Chế phẩm sol khí để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng đề cập ở trên ở người trưởng thành trung bình tốt hơn là được bố trí sao cho mỗi liều điều chỉnh hoặc "hơi" của sol khí chứa khoảng 20mg đến khoảng 10.000mg, tốt hơn là, khoảng 20mg đến khoảng 1000mg hợp chất theo sáng chế. Toàn bộ liều hàng ngày với sol khí nằm trong khoảng từ khoảng 100mg đến khoảng 100 mg. Theo một số phương án nhất định, toàn bộ liều hàng ngày với sol khí thường nằm trong khoảng từ khoảng 100mg đến khoảng 10 mg. Việc dùng có thể là vài lần mỗi ngày, ví dụ 2, 3, 4 hoặc 8 lần, lấy ví dụ, 1, 2 hoặc 3 liều mỗi lần.

Chế phẩm kết hợp sol khí để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng đề cập ở trên ở người trưởng thành trung bình tốt hơn là được bố trí sao cho mỗi liều điều chỉnh hoặc "hơi" sol khí chứa từ khoảng 0,01 mg đến khoảng 1000 mg kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án nhất định, mỗi liều điều chỉnh hoặc “hơi” sol khí chứa khoảng 0,01 mg đến khoảng 100 mg kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án nhất định, mỗi liều điều chỉnh hoặc “hơi” sol khí chứa khoảng 1 mg đến khoảng 10 mg kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế. Việc dùng có thể là vài lần mỗi ngày, ví dụ 2, 3, 4 hoặc 8 lần, lấy ví dụ, 1, 2 hoặc 3 liều mỗi lần.

Dược phẩm và phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bao gồm cho dùng tiền chất thuốc của ít nhất một hợp chất được bộc lộ ở đây cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

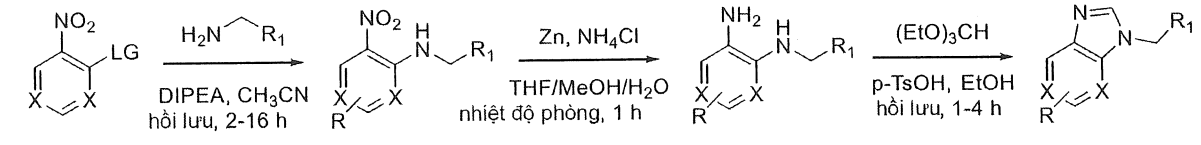
Ví dụ không giới hạn của chất ức chế CSF-1R thích hợp theo Công thức (I) và Công thức (II) được thể hiện trong các Ví dụ dưới đây. Cần hiểu rằng bất kỳ hoặc tất cả amin của các cấu trúc thể hiện trong chất ức chế theo Công thức (I) và Công thức (II) được thể hiện trong các Ví dụ dưới đây có thể là ở dạng amin tự do hoặc ở dạng được proton hóa với anion dược dụng. Anion dược dụng được ưu tiên bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở halogenua, cacbonat, bicacbonat, sulfat, bisulfat, hyđroxit, nitrat, persulfat, phosphat, sulfit, axetat, ascorbat, benzoat, xitrat, đihyđro xitrat, hyđro xitrat, oxalat, sucxinat, tartrat, taurocholat, glycocholat, và cholat. Anion dược dụng được ưu tiên nhất bao gồm clorua,

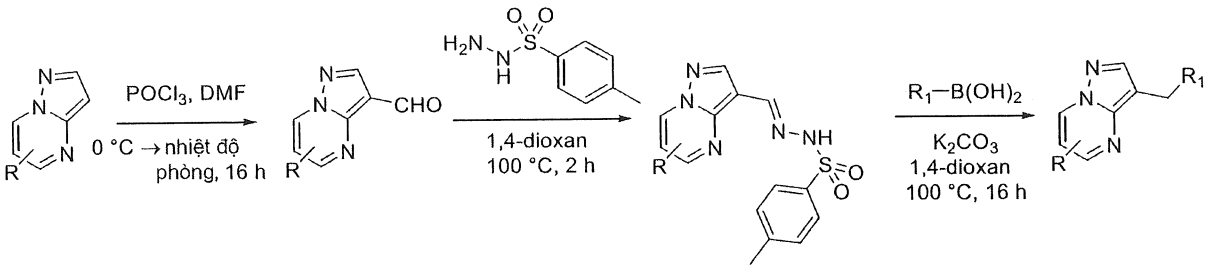
cacbonat, và bicacbonat. Cũng cần hiểu rằng bất kỳ hoặc tất cả chất ức chế CSF-1R theo Công thức (I) và Công thức (II) có thể là raxemat hoặc đồng phân đối hình của raxemat.

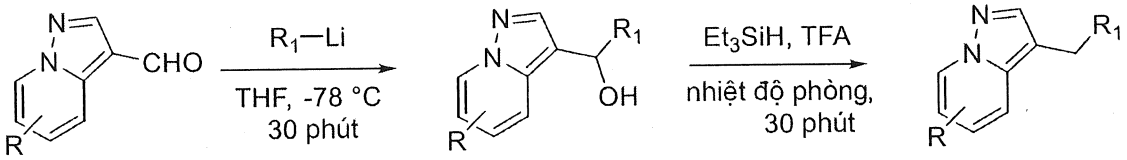
Ví dụ thực hiện sáng chế

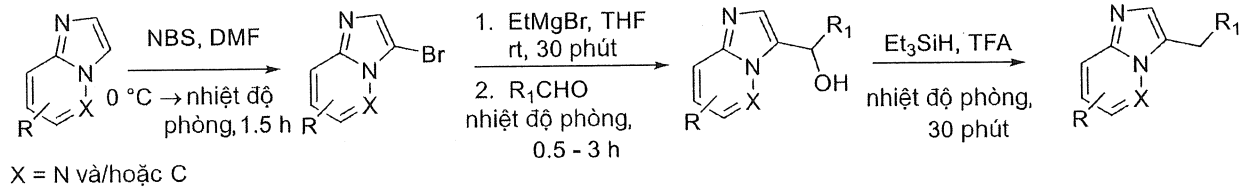
Ví dụ 1: Phương pháp tổng hợp

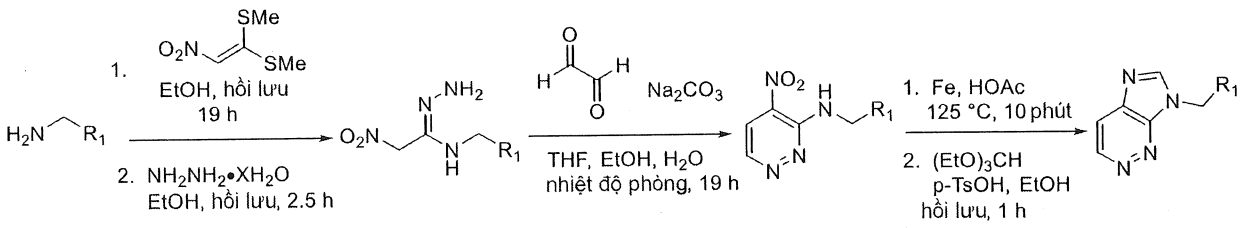
Các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả bằng cách viện dẫn đến các chế phẩm và sơ đồ được thể hiện dưới đây; cần hiểu rằng các phương án này chỉ nhằm ví dụ và đơn thuần là minh họa số lượng nhỏ của nhiều phương án cụ thể có thể mà có thể thể hiện ứng dụng các nguyên tắc của sáng chế. Các thay đổi và cải biến về chế phẩm, sơ đồ và ví dụ là rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực tạo ra lợi ích của sáng chế.

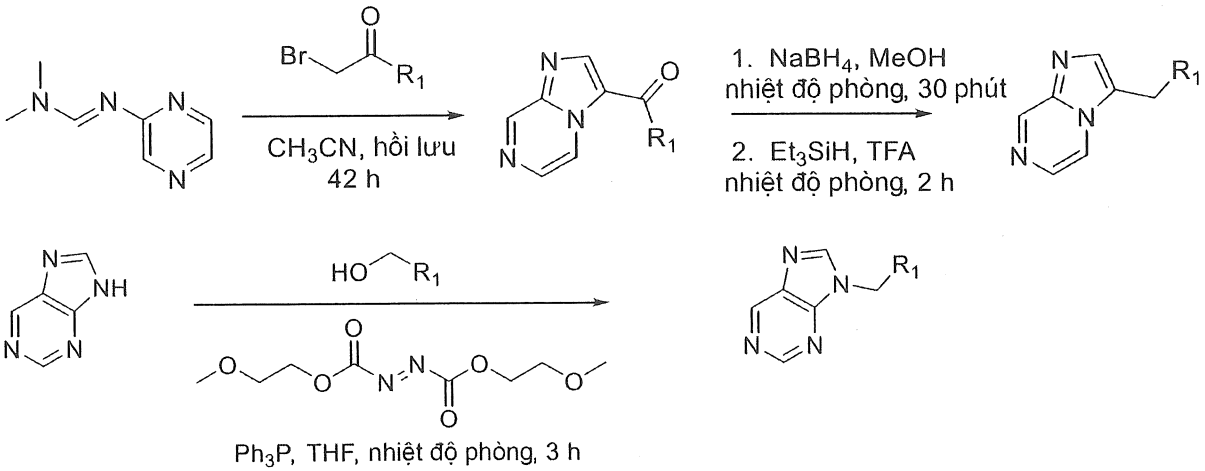


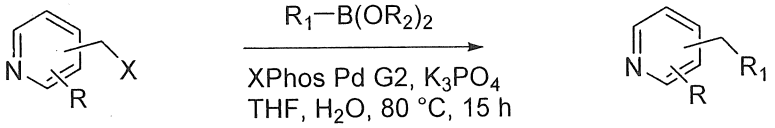


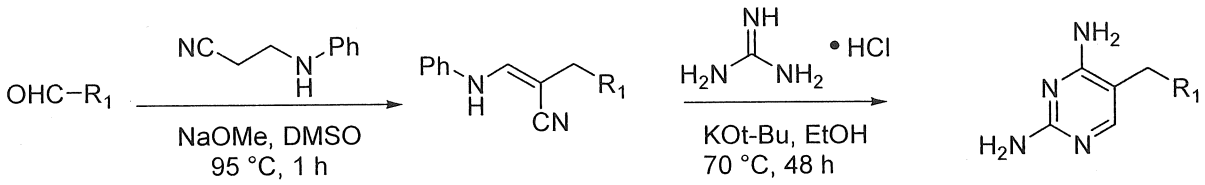


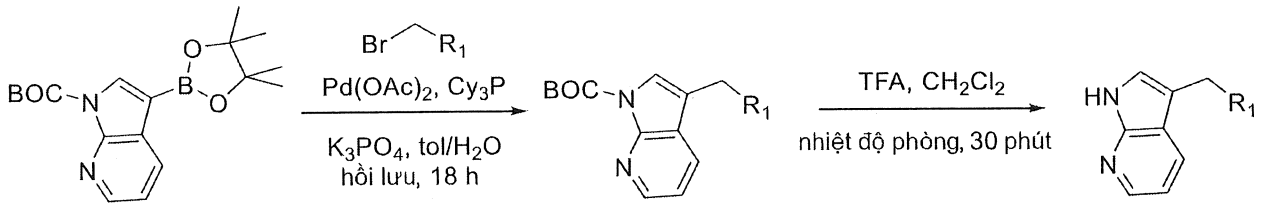


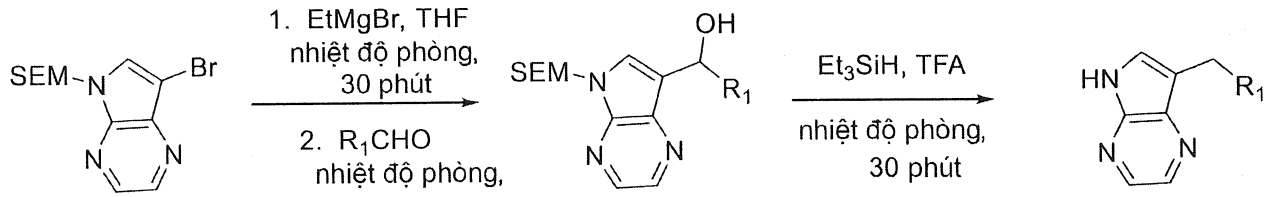


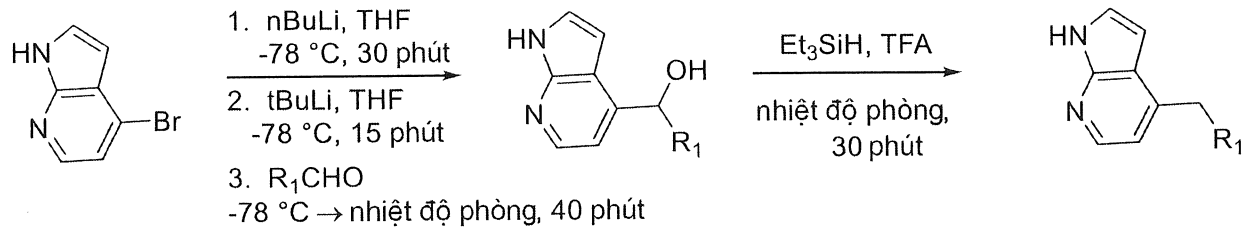

Br
R1
CH3CN, hồi lưu
42 h
1. NaBH4, MeOH
nhiệt độ phòng, 30 phút
2. Et3SiH, TFA
nhiệt độ phòng, 2 h
HO
R1
Ph3P, THF, nhiệt độ phòng, 3 h


R1—B(OR2)2
XPhos Pd G2, K3PO4
THF, H2O, 80 °C, 15 h


OHC—R1
NC
Ph
N
H
NaOMe, DMSO
95 °C, 1 h
NH
H2N
NH2
• HCl
KOt-Bu, EtOH
70 °C, 48 h
NH2


BOC
Br
R1
Pd(OAc)2, Cy3P
K3PO4, tol/H2O
hồi lưu, 18 h
TFA, CH2Cl2
nhiệt độ phòng, 30 phút


SEM
Br
1. EtMgBr, THF
nhiệt độ phòng,
30 phút
2. R1CHO
nhiệt độ phòng,
0.5 - 3 h
OH
Et3SiH, TFA
nhiệt độ phòng,
30 phút


HN
Br
1. nBuLi, THF
-78 °C, 30 phút
2. tBuLi, THF
-78 °C, 15 phút
3. R1CHO
-78 °C → nhiệt độ phòng, 40 phút
OH
Et3SiH, TFA
nhiệt độ phòng,
30 phút

Ví dụ dưới đây thể hiện hợp chất có Công thức (I) và Công thức (XIII) được tổng hợp theo các sơ đồ trên.

Ví dụ 1- 1: Tổng hợp 4-(1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 1- 1: Điều chế 4-iodo-3-(2-(4-metoxyphenyl)-2-oxoetoxy)benzamit

Hỗn hợp khuấy của 3-hydroxy-4-iodobenzamit (1,90 g, 7,23 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (20 mL) được thêm 2-bromo-1-(4-metoxyphenyl)etan-1-on (1,80 g, 7,86 mmol) và kali cacbonat (2,00 g, 14,47 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước muối (50 ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 50 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (silica gel, 5% metanol trong chất tách rửa diclometan) thu được 1,60 g (55%) 4-iodo-3-(2-(4-metoxyphenyl)-2-oxoetoxy)benzamit là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 1- 2: Điều chế 3-(2-hydroxy-2-(4-metoxyphenyl)etoxy)-4-iodobenzamit

Thêm từ từ vào hỗn hợp khuấy của 4-iodo-3-(2-(4-metoxyphenyl)-2-oxoetoxy)benzamit (1,60 g, 3,89 mmol) trong metanol (25 mL) ở 0 °C natri bohydrua (0,158 g, 4,18 mmol). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ 0 °C. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước muối (50 ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 50 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (silica gel, 5% metanol trong chất tách rửa diclometan) thu được 1,50 g (94%) 3-(2-hydroxy-2-(4-metoxyphenyl)etoxy)-4-iodobenzamit là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 1- 3: Điều chế 2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxamit

Hỗn hợp khuấy của 3-(2-hydroxy-2-(4-metoxyphenyl)etoxy)-4-iodobenzamit (0,78 g, 1,88 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (15 mL) được thêm natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,23 g, 5,75 mmol) và đồng(I) iodua (0,36 g, 1,88 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 80 ° C. Sau 2 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc

qua Xêlit. Cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (silica gel, 1-2% metanol trong chất tách rửa diclometan) thu được 0,41 g (76%) 2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxamit là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 1- 4: Điều chế (2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hỗn hợp khuấy của 2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxamit (0,43 g, 1,51 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được thêm phức chất boran-tetrahydrofuran 1,0 M (30 mL, 30 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được dừng bằng cách thêm từ từ metanol (20 mL). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp này. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (silica gel, 10% metanol trong chất tách rửa diclometan) thu được 0,32 g (75%) (2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 1- 5: Điều chế 4-iodo-*N*-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-nitroanilin

Hỗn hợp khuấy của (2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (0,25 g, 0,92 mmol) trong axetonitril (25 mL) được thêm 2-flo-4-iodo-1-nitrobenzen (0,27 g, 1,01 mmol) và kali cacbonat (0,26 mg, 1,85 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 1 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (silica gel, 10% metanol trong chất tách rửa diclometan) thu được 0,24 g (50 %) 4-iodo-*N*-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-nitroanilin là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 1- 6: Điều chế 4-iodo-N^1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)benzen-1,2-diamin

Huyền phù khuấy của 4-iodo-*N*-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-nitroanilin (0,26 g, 0,51 mmol) trong etanol (20 mL) và nước (5 mL) được thêm bột sắt (0,14 g, 2,52 mmol) và amoni clorua (0,13 g, 2,52 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 1 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ

trong phòng và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (alumin trung tính, 5% metanol trong chất tách rửa diclometan) thu được 0,23 g (91%) 4-iodo-N^1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)benzen-1,2-diamin là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 1- 7: Điều chế 5-iodo-1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Hỗn hợp khuấy của 4-iodo-N^1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)benzen-1,2-diamin (0,22 g, 0,42 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (30 mL) được thêm trietyl orthoformat (0,46 g, 3,09 mmol) và p-toluensulfonic axit monohydrat (0,038 g, 0,22 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được pha loãng với nước (150 mL), và chất kết tủa thu được được cô lập bằng cách lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (alumin trung tính, 2% metanol trong chất tách rửa diclometan) thu được 0,20 g (93%) 5-iodo-1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 1- 8: Điều chế 4-(1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hỗn hợp khuấy của 5-iodo-1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,17 g, 0,34 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL) được thêm 2-metylbut-3-yn-2-amin (0,057 g, 0,68 mmol), đồng(I) iodua (0,026 g, 0,14 mmol), piperidin (0,15 g, 1,70 mmoL), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,048 g, 0,068 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 60 °C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 30 phút, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (prep-HPLC) thu được 0,029 g (19%) 4-(1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 3H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,07 – 5,05 (m, 1H), 4,32 – 4,30 (m, 1H), 4,03 – 3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,54 (s, 6H) ppm; (M+1) = 454.

Ví dụ 1- 2: Tổng hợp 4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 2- 1: Điều chế 5-iodo-*N*-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-nitropyridin-2-amin

Hỗn hợp khuấy của (2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (0,51 g, 1,87 mmol, Ví dụ 1-1-4) trong axetonitril (10 mL) được thêm 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (0,64 g, 2,25 mmol) và diisopropyletylamin (0,60 g, 4,68 mmol). Hỗn hợp màu vàng sáng thu được được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 5 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (40 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 25 ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, 0-33% chất tách rửa etyl axetat/hexan) thu được 0,81 g (84%) 5-iodo-*N*-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-nitropyridin-2-amin là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 2- 2: Điều chế 5-iodo-N^2-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin

Hỗn hợp khuấy của 5-iodo-*N*-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-nitropyridin-2-amin (0,81 g, 1,57 mmol) trong axit axetic (15 mL) được thêm bột sắt (0,61 g, 10,96 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C, và khi hỗn hợp ấm, màu vàng sáng ban đầu tối dần thành nâu xám. Sau 45 phút, huyền phù màu nâu xám được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat (50 mL). Huyền phù thu được được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của etyl axetat bổ sung (30 mL). Dịch lọc được rửa bằng nước muối (1 x 25 mL) và dung dịch natri hydroxit 1N (3 x 25 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 0,77 g (100%) 5-iodo-N^2-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin là chất rắn màu nâu.

Ví dụ 1- 2- 3: Điều chế 6-iodo-3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Huyền phù khuấy của 5-iodo-N^2-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin (0,77 mg, 1,57 mmol) trong etanol (15 mL) được thêm trietyl orthoformat (0,70 g, 4,70 mmol), và p-toluensulfonic axit monohydrat (0,014 g, 0,078 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Sau 30 phút, dung dịch màu nâu được để nguội đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (40 ml) và chiết bằng điclometan (2 x 30 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, 1-5% 2M amoniac trong chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,54 g (70%) 6-iodo-3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 2- 4: Điều chế 4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hỗn hợp khuấy của 6-iodo-3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,10 g, 0,20 mmol), trong piperidin (3,5 mL) được thêm 2-metylbut-3-yn-2-amin (0,021 g, 0,24 mmol), đồng(I) iodua (0,008 g, 0,040 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,014 g, 0,020 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C trong lò vi sóng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch amoni hydroxit 5N (30 mL) và được chiết với diclometan (3 x 25 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, 1-5% 2M amoniac trong chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,060 g (66%) 4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin là chất rắn màu trắng đục: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 6,96 – 6,92 (m, 3H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,04 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,77 (br s, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 455.

Ví dụ 1- 2- 5: Phân tách không đối xứng 4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin triệt quang được đưa qua tinh chế điều chế SFC (cột LUX-3 21,2 x 250 mm, chất biến đổi 50% metanol/0,2% dietylamin, tốc độ lưu lượng 45 g/phút, áp suất 100 bar, nồng độ mẫu 20 mg/mL) để thu được các đồng phân đối hình riêng (cấu hình tuyệt đối không được chỉ định).

Ví dụ 1- 3: Tổng hợp 3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của 6-iodo-3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,19 g, 0,38 mmol, Ví dụ 1-2-3) trong dimetyl sulfoxit (3,5 mL) được thêm 1-metylpiperazin (0,046 g, 0,46 mmol), L-prolin (0,011 g, 0,091 mmol), kali cacbonat (0,18 g, 1,33 mmol), và đồng(I) iodua (0,009 g, 0,047 mmol). Huyền phù màu vàng sáng thu được được gia nhiệt đến 150 °C. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với 3N dung dịch amoni hydroxit (15 mL). Chiết hỗn hợp bằng điclometan (3 x 20 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 15 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 1-10%) thu được 0,048 g (27%) 3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng đục: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 6,79 – 7,00 (m, 5H), 5,33 (s, 2H), 5,03 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,19 – 3,33 (m, 4H), 2,57 – 2,70 (m, 4H), 2,38 (s, 3H) ppm (M+1) = 472.

Ví dụ 1- 4: Tổng hợp 3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của 6-iodo-3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,15 g, 0,30 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (3 mL) và nước (0,3 mL) được thêm 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,076 g, 0,36 mmol), xêsi cacbonat (0,30 g, 0,91 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,035 g, 0,030 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 100 °C. Sau 7 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat. Hỗn hợp được lọc qua Xêlit, và cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/heptan 90%) thu được chất dầu màu be được tinh thể hóa tại chỗ. Chất rắn màu be được xử lý với axetonitril và nước, và chất kết tủa thu được được cô lập bằng cách lọc để tạo ra 0,050 g (37%) 3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 – 8,19 (m, 2H), 7,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,02 – 6,93 (m, 3H), 6,90 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,12 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

Ví dụ 1- 5: Tổng hợp 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 5- 1: Điều chế 4-iodo-3-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzamit

Hỗn hợp khuấy của 3-hydroxy-4-iodobenzamit (1,36 g, 5,16 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (20 mL) được thêm kali cacbonat (1,95 g, 14,08 mmol) và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon (1,08 g, 4,69 mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến 80 °C. Sau 2 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (100 mL). Chiết hỗn hợp bằng điclometan (2 x 40 ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (40 mL) và nước muối (40 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/heptan 0-100%) thu được 0,89 g, (46%) 4-iodo-3-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzamit là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 5- 2: Điều chế 3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)-4-iodobenzamit

Hỗn hợp khuấy của 4-iodo-3-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzamit (0,89 g, 2,15 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) và nước (5 mL) được thêm natri bohydrua (0,16 g, 4,30 mmol). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng Sau 16 h, hỗn hợp được dừng với dung dịch amoni clorua bão hòa (30 mL). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 25 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 0,89 g (100%) 3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)-4-iodobenzamit là chất rắn màu trắng đục.

Ví dụ 1- 5- 3: Điều chế 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxamit

Hỗn hợp khuấy của 3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)-4-iodobenzamit (0,93 g, 2,24 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (15 mL) được thêm natri hydrua (60% dispersion, 0,27 g, 6,71 mmol). Phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó đồng(I) iodua (0,43 g, 2,24 mmol) được thêm. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80 °C. Sau 3 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (75 mL). Chiết hỗn hợp bằng điclometan (3 x 25 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, chất tách rửa metanol/diclometan 1-10%) thu được 0,40 g (63%) 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxamit là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 5- 4: Điều chế (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hỗn hợp khuấy của 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-cacboxamit (0,40 g, 1,40 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được thêm phức chất boran-tetrahydrofuran 1,0 M (5,6 mL, 5,60 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Sau 2 h, hỗn hợp được để nguội đến 0 °C. Metanol (5 mL) được thêm từ từ để dừng phản ứng, và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 1 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được hòa tan trong trong tetrahydrofuran (20 mL) và dung dịch hydrochloric axit 1N (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 2 h, hỗn hợp

được để nguội đến nhiệt độ phòng, và độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 7 bằng cách thêm dung dịch natri hydroxit 1N. Hỗn hợp trung tính được chiết với diclometan (3 x 25 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để thu được 0,38 g (100%) (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin là chất dầu.

Ví dụ 1- 5- 5: Điều chế 5-iodo-*N*-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-nitropyridin-2-amin

Hỗn hợp khuấy của (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (0,38 g, 1,40 mmol) trong axetonitril (10 mL) được thêm 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (0,48 g, 1,67 mmol) và diisopropyletylamin (0,54 g, 4,19 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp màu vàng thu được đến hồi lưu. Sau 4 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (40 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 25 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, 0-33% chất tách rửa etyl axetat/hexan) thu được 0,35 g (48%) 5-iodo-*N*-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-nitropyridin-2-amin là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 5- 6: Điều chế 5-iodo-N^2-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin

Huyền phù khuấy của 5-iodo-*N*-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-nitropyridin-2-amin (0,35 g, 0,67 mmol) trong axit axetic (8 mL) được thêm bột sắt (0,26 g, 4,71 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C, và khi hỗn hợp ấm, màu vàng sáng ban đầu tối dần thành nâu xám. Sau 45 phút, huyền phù màu nâu xám được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat (50 mL). Huyền phù thu được được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của etyl axetat bổ sung (25 mL). Dịch lọc được rửa bằng nước muối (1 x 25 mL) và dung dịch natri hydroxit 1N (3 x 25 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 0,30 g (91%) 5-iodo-N^2-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin là chất rắn màu cam.

Ví dụ 1- 5- 7: Điều chế 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Huyền phù khuấy của 5-iodo-N^2-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin (0,300 g, 0,61 mmol) trong etanol (10 mL) được thêm trietyl orthoformat (0,27 g, 1,84 mmol) và p-toluensulfonic axit monohydrat (0,006 g, 0,031 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 30 phút, dung dịch màu nâu được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (40 mL). Chiết hỗn hợp bằng điclometan (3 x 25 ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, 1-5% 2M amoniac trong chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,30 g (98%) 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 5- 8: Điều chế 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hỗn hợp khuấy của 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,22 g, 0,45 mmol) trong piperidin (3,5 mL) được thêm 2-metylbut-3-yn-2-amin (0,047 g, 0,53 mmol), đồng(I) iodua (0,017 mg, 0,089 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,031 mg, 0,044 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C trong lò vi sóng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch amoni hydroxit 5N (30 mL) và được chiết với diclometan (3 x 25 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel 12 g, 1-5% 2M amoniac trong chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,16 g (79%) 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin, còn gọi là GENZ-882706 và RA03546849, là chất rắn màu trắng đục: : ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,87 – 6,96 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 8,3, 2,1

Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,07 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,6, 8,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,80 (br s, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 456.

Ví dụ 1- 5- 9: Phân tách không đối xứng 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin triệt quang được đưa qua tinh chế điều chế SFC (Cột Chiralcel OJ 21,2 x 250 mm, 25% etanol/0,2% chất biến đổi dietylamin, tốc độ lưu lượng 75 g/phút) để thu được các đồng phân đối hình riêng.

Ví dụ 1- 6: Tổng hợp 3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-5-7) và 1-metylpiperazin như được mô tả trong Ví dụ 1-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,87 – 6,95 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,07 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,14 – 3,30 (m, 4H), 2,60 – 2,70 (m, 4H), 2,38 (s, 3H) ppm; (M+1) = 473.

Ví dụ 1- 7: Tổng hợp 3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacbonitril

Dung dịch của 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,10 g, 0,20 mmol, Ví dụ 1-5-7) trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 mL) được khử khí sử dụng nitơ. Hỗn hợp được xử lý với tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,023 g, 0,019 mmol) và kẽm xyanua (0,014 g, 0,12 mmol) và được gia nhiệt đến 100 °C trong bình bịt kín. Sau 3 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và nước, và các pha được tách.

Pha nước được chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 70% chất tách rửa etyl axetat/hexan) sau đó nghiền nhỏ vật liệu cô lập với axeton/hexan thu được 0,054 g (68%) 3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacbonitril là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,91 – 8,76 (m, 2H), 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,78 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 5,21 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).

Ví dụ 1- 8: Tổng hợp 6-(azetidin-1-yl)-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,11 g, 0,22 mmol, Ví dụ 1-5-7) trong 1,2-dimetoxyetan (3 mL) được thêm paladi(II) axetat (0,003 mg, 0,013 mmol) và (*R*)-1-[(S_P)-2-(dixyclohexylphosphino)feroxenyl]etyldixyclohexylphosphin (0,007 g, 0,012 mmol). Dung dịch màu vàng thu được được xử lý với azetidin (0,025 g, 0,44 mmol) và natri t-butoxit rắn (0,042 g, 0,44 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C trong bình bịt kín. Sau 20 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) thu được 0,043 g (46%) 6-(azetidin-1-yl)-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,00 – 6,76 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 5,20 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,92 – 3,74 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,37 – 2,27 (m, 2H) ppm; (M+1) = 430.

Ví dụ 1- 9: Tổng hợp 6-xyclopropyl-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,11 g, 0,21 mmol, Ví dụ 1-5-7), [1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (0,016 g, 0,021 mmol), xêsi cacbonat (0,21 g, 0,66 mmol) và xyclopropylboronic axit (0,028 g, 0,33 mmol) được thêm 1,2-dimetoxyetan (3 mL) và nước (0,3 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 100 °C trong bình bịt kín. Sau 4 giờ, các phần bổ sung của chất xúc tác và boronic axit được thêm, và hỗn hợp được khuấy. Sau tổng số 7 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat. Hỗn hợp được lọc qua đệm ngắn của silica gel và Xêlit, và cặn được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) sau đó bằng HPLC điều chế (10-90% axetonitril/0,1% trifloaxetic axit trong nước) thu được 0,012 g (10%) 6-xyclopropyl-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (muối trifloaxetat) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 2H), 7,00 – 6,98 (m, 1H), 6,92 – 6,90 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,21 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,05 – 0,96 (m, 2H), 0,83 – 0,75 (m, 2H) ppm; (M+1) = 415.

Ví dụ 1- 10: Tổng hợp 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Hỗn hợp khuấy của 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,23 g, 0,45 mmol, Ví dụ 1-5-7) trong 1,4-dioxan (3 mL) được thêm morpholin (0,062 g, 0,70 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′- triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′ -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (0,012 g, 0,013 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-di-*i*-propoxy-1,1'-biphenyl (0,006 g, 0,013 mmol), và natri t-butoxit (62,38 mg, 629,64 µmol). Bình được bịt kín, và chất bên trong được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến 110 °C. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (50 mL). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 30 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 24 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) 0,066 g (32%) 4-(3-((2-(6-

metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,21 – 8,17 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,07 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 – 3,90 (m, 4H), 3,20 – 3,14 (m, 4H) ppm; (M+1) = 460.

Ví dụ 1- 11: Tổng hợp 6-metoxy-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (0,26 g, 0,52 mmol, Ví dụ 1-5-7) trong metanol (3,0 mL) được thêm đồng(I) iodua (0,010 g, 0,052 mmol), 1,10-phenanthrolin (0,019 g, 0,10 mmol), và xêsi cacbonat (0,34 g, 1,05 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110 °C trong bình bịt kín. Sau 20 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với dung dịch amoni hydroxit 5 N (50 mL) và diclometan (50 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết với diclometan (2 x 30 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 24 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) thu được 0,17g chất rắn màu trắng (bị nhiễm 1,10-phenanthrolin). Vật liệu được hòa tan trong diclometan (30 mL) và được rửa bằng dung dịch hydrochloric axit 1N (2 x 30 mL). Pha nước kết hợp được làm bazơ bằng dung dịch natri hydroxit 1N (~ 60 mL), và hỗn hợp màu trắng sữa thu được được chiết với dietyl ete (3 x 15 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra chất dầu không màu. Vật liệu được hòa tan lại trong dietyl ete (15 mL) và được nghiền bằng sóng âm để tạo ra kết tủa. Chất rắn được cô lập bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra 0,090 g (43%) 6-metoxy-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 2H), 6,93 – 6,88 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,07 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* =

11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H) ppm: (M+1) = 405.

Ví dụ 1- 12: Tổng hợp 4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 12- 1: Điều chế *t*-butyl (4-(benzyloxy)-3-hydroxybenzyl)carbamat

Dung dịch khuấy của 3-hydroxy-4-benzyloxybenzaldehyt (4,05 g, 16,86 mmol) và *t*-butyl carbamat (3,02 g, 25,29 mmol) trong axetonitril (100 mL) được để nguội đến 0 °C trong khi trietylsilan (5,94 g, 50,57 mmol) và trifloaxetic axit (3,88 g, 33,71 mmol) được thêm. Dung dịch màu vàng thu được được để khuấy ở 0 °C trong 15 phút, và sau đó hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 3 h, các phần bổ sung của *t*-butyl carbamat (1,00 g), trietylsilan (5,94 g) và trifloaxetic axit (3,88 g) được thêm, và hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 20 h, hỗn hợp được cô, và cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150 mL). Hỗn hợp được chiết với dietyl ete (3 x 75 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1N (2 x 50 mL), dung dịch hydrochloric axit 1N (2 x 50 mL), và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 120 g cột vàng silica gel, 0-10% chất tách rửa etyl axetat/diclometan) tạo ra chất rắn màu trắng. Nghiền mịn vật liệu với heptan thu được 2.25 g (41%) *t*-butyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxybenzylcarbamat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 12- 2: Điều chế *t*-butyl (4-(benzyloxy)-3-((1-(4-metoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)benzyl)carbamat

Hỗn hợp khuấy của *t*-butyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxybenzylcarbamat (1,25 g, 3,79 mmol) trong axetonitril (40 mL) được thêm xêsi cacbonat (1,86 g, 5,69 mmol) và 2-bromo-1-(4-metoxyphenyl)propan-1-on (0,97 g, 3,79 mmol). Sau 2 h, hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với etyl axetat (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, 10-30% chất tách rửa etyl axetat/heptan) thu được 1,35 g (72%) *t*-butyl 4-

(benzyloxy)-3-((1-(4-metoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)benzylcarbamat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 12- 3: Điều chế *t*-butyl (4-hydroxy-3-((1-hydroxy-1-(4-metoxyphenyl)propan-2-yl)oxy)benzyl)carbamat

Hỗn hợp khuấy của *t*-butyl 4-(benzyloxy)-3-((1-(4-metoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)benzylcarbamat (1,35 g, 2,75 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được thêm 10% paladi trên cacbon (ướt) (0,89 g, 0,84 mmol). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Sau hút chân không cuối cùng, khí quyển được thay bằng hydro qua bóng. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 h, bình được hút chân không, và khí quyển được thay bằng nitơ. Hỗn hợp được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của tetrahydrofuran (50 mL). Dịch lọc được pha loãng với metanol (10 mL), và dung dịch màu vàng được xử lý với natri bohydrua (0,13 g, 3,43 mmol) (bốc hơi và tỏa nhiệt nhẹ được thấy). Sau 90 phút, hỗn hợp được xử lý với nước (2 mL) và được cô. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (75 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (75 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 1,18 g (>100%) *t*-butyl 4-hydroxy-3-((1-hydroxy-1-(4-metoxyphenyl)propan-2-yl)oxy)benzylcarbamat là chất dầu không màu.

Ví dụ 1- 12- 4: Điều chế *t*-butyl ((2-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)carbamat

Hỗn hợp khuấy của *t*-butyl 4-hydroxy-3-((1-hydroxy-1-(4-metoxyphenyl)propan-2-yl)oxy)benzylcarbamat (1,11 g, 2,75 mmol) và triphenylphosphin (0,98 g, 3,71 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được thêm dung dịch của bis(2-metoxyetyl) azodicacboxylat (0,90 g, 3,71 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) qua 3 phút. Dung dịch màu vàng thu được được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 3 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat (75 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 50 mL), dung dịch hydrochloric axit 1N (50 mL), dung dịch natri hydroxit 1N (50 mL), và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột vàng silica gel, 10-25% chất tách rửa etyl axetat/heptan) thu được

0,50 g (47%) *t*-butyl ((2-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)carbamat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 12- 5: Điều chế (2-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hỗn hợp khuấy của *t*-butyl ((2-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)carbamat (0,50 g, 1,30 mmol) trong diclometan (10 mL) được thêm trifloaxetic axit (5,0 mL, 64,64 mmol). Sau 30 phút, dung dịch được cô, và cặn được hòa tan trong dung dịch amoni hydroxit 5N (20 mL). Hỗn hợp bazơ được chiết với diclometan (2 x 30 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 0,36 g (97%) (2-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin là chất dầu không màu.

Ví dụ 1- 12- 6: Điều chế 4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (2-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-5 đến Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,46 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 6,96 – 6,80 (m, 5H), 5,36 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,08 (dq, *J* = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm: (M+1) = 469.

Ví dụ 1- 13: Tổng hợp 6-metoxy-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 13- 1: Điều chế (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)propan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-12-2 đến Ví dụ 1-12-5.

Ví dụ 1- 13- 2: Điều chế 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-5 đến Ví dụ 1-5-7.

Ví dụ 1- 13- 3: Điều chế 6-metoxy-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: (~55:45 *trans*/*cis*) ^{1}H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,23 – 8,20 (m, 1H), 8,16 – 8,12 (m, 1H), 8,00 – 7,96 (m, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 6,93 – 6,72 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 5,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H, *cis* đồng phân), 4,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H, *trans* đồng phân), 4,51 – 4,43 (m, 1H, *cis* đồng phân), 4,13 – 4,04 (m, 1H, *trans* đồng phân), 3,99 – 3,88 (m, 9H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H, *trans* đồng phân), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H, *cis* đồng phân) ppm; (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 14: Tổng hợp 4-(3-((2-(2,4-diclophenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 14- 1: Điều chế 3-(2-(2,4-diclophenyl)-2-oxoetoxy)-4-flobenzonitril

Thêm nhỏ giọt vào huyền phù khuấy và làm nguội (0 °C) của 4-flo-3-hydroxybenzonitril (5,00 g, 36,47 mmol) và kali cacbonat (10,08 g, 72,93 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (80 mL) dung dịch của 2-bromo-1-(2,4-diclophenyl)etanon (9,77 g, 36,47 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (10 mL) qua 3 phút. Sau 15 phút, bể làm lạnh được loại ra, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 90 phút, hỗn hợp được làm nguội lại đến 0 °C trong khi nước được thêm để tạo ra kết tủa. Chất rắn được cô lập bằng cách lọc, được rửa bằng nước sau đó hexan, và được làm khô để tạo ra 11,80 g (97%) 3-(2-(2,4-diclophenyl)-2-oxoetoxy)-4-flobenzonitril là chất rắn màu be.

Ví dụ 1- 14- 2: Điều chế 3-(2-(2,4-diclophenyl)-2-hydroxyetoxy)-4-flobenzonitril

Metanol (80 mL) được để nguội đến 0 °C trong khi natri bohydrua (2,45 g, 64,76 mmol) được thêm từ từ. Sau khi hoàn thành thêm, hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở 0 °C trước khi 3-(2-(2,4-diclophenyl)-2-oxoetoxy)-4-flobenzonitril (7,00 g, 21,60 mmol) được thêm từ từ. Chất kể tủa tạo thành gần cuối khi thêm, thì phần bổ sung của metanol được thêm (70 mL). Huyền phù thu được được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được làm nguội lại đến 0 °C trước khi 0.dung dịch hydrochloric axit 1N (20 mL) được thêm. Hỗn hợp được chiết sử dụng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được cô. Chất rắn thô được nghiền mịn với diclometan, được lọc, và sau đó được rửa bằng hexan. Nghiền mịn thứ hai với diclometan/rửa bằng hexan thu được 5,90 g (84%) 3-(2-(2,4-diclophenyl)-2-hydroxyetoxy)-4-flobenzonitril là chất rắn màu trắng đục.

Ví dụ 1- 14- 3: Điều chế 2-(2,4-diclophenyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-cacbonitril

Huyền phù khuấy của kali cacbonat (6,25 g, 45,22 mmol) và 3-(2-(2,4-diclophenyl)-2-hydroxyetoxy)-4-flobenzonitril (5,90 g, 18,09 mmol) trong N,N-dimetylformamit (60 mL) được gia nhiệt đến 80 °C. Sau 24 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng trong khi nước và etyl axetat được thêm. Các pha được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Vật liệu thô được nghiền mịn với metanol và được lọc để tạo ra 2,75 g chất rắn màu trắng. Cô dịch lọc, và cặn được tinh chế (CombiFlash, cột silica gel, 10-20% chất tách rửa etyl axetat/heptan) để thu được 0,73 g chất rắn màu trắng bổ sung. Tổng số 3,48 g (63%) 2-(2,4-diclophenyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-cacbonitril thu được.

Ví dụ 1- 14- 4: Điều chế (2-(2,4-diclophenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 2-(2,4-diclophenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonitril (3,48 g, 11,37 mmol) trong tetrahydrofuran (60 mL) được thêm dung dịch hydrua nhôm lithi 2,4M trong ete (9,5 mL, 22,80 mmol) qua xi lanh. Hỗn hợp được để khuấy ở 0 °C. Sau 30 phút, bể làm lạnh được loại ra, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 4 giờ, hỗn hợp được làm nguội lại đến 0 °C và được

pha loãng với Et_2O. Hỗn hợp được dừng bằng cách thêm từ từ nước (0,87 mL), dung dịch natri hydroxit 1N (0,87 mL), và nước (2,6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. Huyền phù màu trắng thu được được lọc qua Xêlit, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Cô dịch lọc để tạo ra 3,53 g (93%) (2-(2,4-diclophenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin là chất dầu không màu mà được tinh thể hóa tại chỗ.

Ví dụ 1- 14- 5: Điều chế 4-(3-((2-(2,4-diclophenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (2-(2,4-diclophenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin, 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin, và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-5 đến Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,10 – 6,81 (m, 3H), 5,42 (q, J = 2,6 Hz, 3H), 4,44 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 3,61 – 3,31 (m, 1H), 1,65 (s, 4H) ppm; (M+1) = 493.

Ví dụ 1- 15: Tổng hợp 2,2,2-triflo-*N*-((6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)metyl)axetamit

Ví dụ 1- 15- 1: Điều chế 6-(hydroxymetyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-cacbonitril

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-formyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-cacbonitril như được mô tả trong Ví dụ 1-14-2.

Ví dụ 1- 15- 2: Điều chế 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-cacbonitril

Hỗn hợp khuấy của 6-(hydroxymetyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-cacbonitril (1,16 g, 6,06 mmol) trong toluen (17 mL) được thêm 2-(tributylphosphoranyliden)axetonitril (1,46 g, 6,06 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, 6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (1,00 g, 5,05 mmol) được thêm vào hỗn hợp, và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 90 °C. Sau 6 h, hỗn hợp được để

nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 80% chất tách rửa etyl axetat/hexan) thu được 0,82 g (44%) 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-cacbonitril là chất bọt màu trắng đục.

Ví dụ 1- 15- 3: Điều chế 6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-cacbonitril

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-cacbonitril và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-4.

Ví dụ 1- 15- 4: (6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-cacbonitril như được mô tả trong Ví dụ 1-14-4.

Ví dụ 1- 15- 5: Điều chế 2,2,2-triflo-*N*-((6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)metyl)axetamit

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của (6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)metanamin (0,030 g, 0,079 mmol) trong diclometan (2 mL) được thêm trietylamin (0,022 mL, 0,15 mmol) sau đó trifloaxetic anhydrua (0,007 mL, 0,079 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C. Sau 15 phút, bể làm lạnh được loại ra, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được pha loãng với diclometan (10 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Các pha được tách ra, và chiết pha nước bằng điclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 5% chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,038 g (8%) 2,2,2-triflo-*N*-((6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)metyl)axetamit là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 – 8,17 (m, 2H), 7,96

(s, 1H), 7,00 – 6,77 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 4,38 – 4,20 (m, 2H), 3,94 (dd, *J* = 11,6, 6,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H) ppm; (M+1) = 473.

Ví dụ 1- 16: Tổng hợp 6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-5-7) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,76 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 5,07 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 – 3,73 (m, 2H), 3,36 (s, 3H) ppm; (M+1) = 460.

Ví dụ 1- 17: Tổng hợp 2-metyl-4-(3-((2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)but-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế in 8 steps từ 3-hydroxy-4-iodobenzamit, 2-bromo-1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on, 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin, và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-1 đến Ví dụ 1-5-8: . ^{1}H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 5,14 (dd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,53 (s, 6H); (M+H) = 429.

Ví dụ 1- 18: Tổng hợp 4-(3-(1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 18- 1: Điều chế metyl 4-(benzyloxy)-3-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzoat

Hỗn hợp khuấy của metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxybenzoat (3,37 g, 13,05 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (20 mL) được thêm kali cacbonat (2,71 g, 19,57 mmol) và 2-

bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon (3,00 g, 13,05 mmol). Phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 16 h, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và nước. Các pha được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 0-50% chất tách rửa etyl axetat/heptan) thu được 3,81 g (72%) metyl 4-(benzyloxy)-3-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzoat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 18- 2: Điều chế metyl 4-(benzyloxy)-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)benzoat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ metyl 4-(benzyloxy)-3-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzoat như được mô tả trong Ví dụ 1-14-2.

Ví dụ 1- 18- 3: Điều chế metyl 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)benzoat

Hỗn hợp khuấy của metyl 4-(benzyloxy)-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)benzoat (3,53 g, 8,62 mmol) được thêm 10 % paladi trên cacbon (0,92 g, 0,86 mmol). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Sau hút chân không cuối cùng, khí quyển được thay bằng hydro qua bóng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 65 °C. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng, bình được hút chân không, và khí quyển được thay bằng nitơ. Hỗn hợp được lọc qua Xêlit, và phần lọc được cô để thu được 2,39 g (87%) metyl 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)benzoat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 18- 4: Điều chế metyl 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ metyl 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)benzoat như được mô tả trong Ví dụ 1-12-4.

Ví dụ 1- 18- 5: Điều chế 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylic axit

Hỗn hợp khuấy của metyl 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat (1,69 g, 5,61 mmol) trong 1:4 nước / metanol (25 mL) được thêm lithi hydroxit (1,41 g, 56,10 mmol). Phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 16 h, hỗn hợp được cô, và cặn được hòa tan trong trong nước. Độ pH được điều chỉnh đến ~5 với dung dịch hydrocloric axit cô đặc, dẫn đến hình thành chất kết tủa. Hỗn hợp được lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra 1,56 g (97%) 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylic axit là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 18- 6: Điều chế *N*-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-*N*-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxamit

Hỗn hợp khuấy của 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylic axit (1,56 g, 5,43 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (15 mL) được thêm 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (4,26 g, 10,86 mmol), *N*,*O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,08 g, 10,86 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (3,86 mL, 21,70 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 phút, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và nước. Các pha được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 40 mL) và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 1,51 g (84%) *N*-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-*N*-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxamit vật liệu mong muốn là chất bán rắn không màu.

Ví dụ 1- 18- 7: Điều chế 1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etan-1-on

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của *N*-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-*N*-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxamit (1,51 g, 4,57 mmol) trong tetrahydrofuran (40 mL) được thêm metylmagie bromua 3,0M trong dung dịch ete (3,0 mL, 9,00 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C. Sau 30 phút, hỗn hợp được dừng với nước và được pha loãng với etyl axetat. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 1,16 g (87%) 1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etan-1-on là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 18- 8: Điều chế (*E*/*Z*)-1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etan-1-on oxim

Hỗn hợp khuấy của 1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etanon (1,16 g, 4,07 mmol) trong metanol (10 mL) được thêm natri axetat (1,67 g, 20,33 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,30 g, 4,97 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60 °C. Sau 2 h, dung dịch được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Cặn được pha loãng với nước dẫn đến hình thành chất kết tủa. Chất rắn được cô lập bằng cách lọc, và bánh lọc được làm khô để thu được 1,16 g (95%) (E/Z)-1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etan-1-on oxim là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 18- 9: Điều chế 1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etan-1-amin

Hỗn hợp khuấy của (*E*/*Z*)-1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etanon oxim (1,16 g, 3,86 mmol) trong axetic axit băng (20 mL) được thêm bột kẽm (3,03 g, 46,4 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 40 °C. Sau 2 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat và nước. Các pha được tách (pha hữu cơ được bỏ đi), và pha nước được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 1N. Pha nước trung tính được chiết với etyl axetat (2 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 0,29 g (26%) 1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etan-1-amin là chất dầu màu nâu.

Ví dụ 1- 18- 10: Điều chế 4-(3-(1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ 1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etan-1-amin, 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin, và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-5 đến Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,97 (q, *J* = 7,1 Hz,

1H), 5,08 (dt, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 11,6, 8,8, 0,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,96 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,33 – 1,17 (m, 2H), 0,92 – 0,84 (m, 1H); (M+H) = 470.

Ví dụ 1- 19: Tổng hợp 3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 19- 1: Điều chế 2-(benzyloxy)-4-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-(aminometyl)-2-(benzyloxy)phenol và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-2-1 đến Ví dụ 1-2-3.

Ví dụ 1- 19- 2: Điều chế 2-(2-(benzyloxy)-4-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenoxy)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(benzyloxy)-4-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol và 2-bromo-1-(4-(diflometoxy)phenyl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-1-1.

Ví dụ 1- 19- 3: Điều chế 2-(4-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)phenoxy)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)etan-1-ol

Hỗn hợp khuấy của 2-(2-(benzyloxy)-5-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenoxy)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)etanon (0,45g, 0,70 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) được thêm nhỏ giọt dung dịch lithi nhôm hydrua 2,0M trong tetrahydrofuran (0,44 mL, 0,88 mmol). Sau 25 phút, hỗn hợp được pha loãng với ete (50 mL) và được dừng bằng cách thêm 5 giọt nước và 3 giọt dung dịch natri hydroxit 50%. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút và sau đó được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 0,37 g (>100%) 2-(4-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)phenoxy)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)etan-1-ol là chất dầu màu cam.

Ví dụ 1- 19- 4: Điều chế 3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của 2-(4-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)phenoxy)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)etan-1-ol (0,32 g, 0,62 mmol) trong axit axetic (5 mL) được thêm dung dịch hydrocloric axit 37 % khối lượng (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 70 °C. Sau 20 phút, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH ~6 bằng cách thêm dung dịch natri hydroxit 2N, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra hỗn hợp thô, mà chứa hợp chất tiêu đề và hợp chất trung gian không tạo vòng. Hỗn hợp thô được hòa tan trong 1,4-dioxan (25 mL) và được xử lý với triphenylphosphin liên kết nền (0,43 g, 1,30 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (1,0 mL, 5,85 mmol), và cacbon tetraclorua (0,30 mL, 3,11 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 120 °C. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc với sự trợ giúp của diclometan. Cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) thu được sản phẩm tinh chế một phần mà được đưa tiếp vào tinh chế HPLC để tạo ra 0,006 g (2%) 3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất dầu: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,15 – 8,03 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 6,98 – 6,82 (m, 3H), 6,52 (t, *J* = 73,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 11,6, 8,8 Hz, 1H)ppm; (M+1) = 410.

Ví dụ 1- 20: Tổng hợp 6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-((2-(2-flo-4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin

Ví dụ 1- 20- 1: Điều chế 2-(benzyloxy)-4-((6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)phenol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(benzyloxy)-4-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol (Ví dụ 1-19-1) và 1,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-4.

Ví dụ 1- 20- 2: Điều chế 2-(2-(benzyloxy)-4-((6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenoxy)-1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(benzyloxy)-4-((6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)phenol và 2-bromo-1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-1-1.

Ví dụ 1- 20- 3: Điều chế 2-(2-(benzyloxy)-4-((6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenoxy)-1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etan-1-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(2-(benzyloxy)-4-((6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenoxy)-1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-5-2.

Ví dụ 1- 20- 4: Điều chế 6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-((2-(2-flo-4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin

Hỗn hợp khuấy của 2-(2-(benzyloxy)-4-((6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenoxy)-1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etan-1-ol (0,14 g, 0,24 mmol) trong metanol (4 mL) được thêm từ từ dung dịch nước hydrobromic axit 48% (8 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 50 °C. Sau 25 phút, hỗn hợp được pha loãng với (50 mL) và diclometan (50 mL). Hỗn hợp hai pha được làm trung tính bằng cách thêm natri bicacbonat rắn (pH thu được ~7-8). Pha hữu cơ được tách. Pha nước được chiết với cloform. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) thu được 0,055 g (47%) 6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-((2-(2-flo-4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,67 – 6,63 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,35 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 11,4, 8,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,41 (s, 3H) ppm; (M+1) = 486.

Ví dụ 1- 21: Tổng hợp 6-bromo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Ví dụ 1- 21- 1: Điều chế 5-bromo-2-((4-metoxybenzyl)oxy)phenol

Hỗn hợp khuấy của 5-bromo-2-((4-metoxybenzyl)oxy)benzaldehyt (1,00 g, 3,11 mmol) trong diclometan (30 mL) được thêm 3-cloperoxybenzoic axit (1,40 g, 6,23 mmol). Sau 16 h, hỗn hợp được chia phần giữa diclometan và dung dịch natri metabisulfit bão hòa. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan trong metanol (20 mL) và dung dịch natri hydroxit 1M (1 mL) được thêm. Hỗn hợp trở lại màu vàng ngay lập tức. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được chia phần giữa nước và etyl axetat. dung dịch hydrocloric axit 1M (2 mL) được thêm, và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và để tạo ra 0.94 g (98%) 5-bromo-2-((4-metoxybenzyl)oxy)phenol là chất lỏng màu vàng.

Ví dụ 1- 21- 2: Điều chế 2-(5-bromo-2-((4-metoxybenzyl)oxy)phenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-bromo-2-((4-metoxybenzyl)oxy)phenol như được mô tả trong Ví dụ 1-18-1.

Ví dụ 1- 21- 3: Điều chế 2-(5-bromo-2-hydroxyphenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on

Hỗn hợp khuấy của 2-(5-bromo-2-((4-metoxybenzyl)oxy)phenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon (1,00 g, 2,18 mmol) trong diclometan (10 mL) được thêm trifloaxetic axit (5 mL). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô, và cặn được chia phần giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 0-50% chất tách rửa etyl axetat/diclometan) thu được 0,68 g (91%) 2-(5-bromo-2-hydroxyphenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon là gôm màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 21- 4: Điều chế 5-(6-bromo-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 2-(5-bromo-2-hydroxyphenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1-14-2 (khử keton) và Ví dụ 1-12-4 (vòng hóa).

Ví dụ 1- 21- 5: Điều chế (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit

Dung dịch khuấy và làm lạnh (-78 °C) của 5-(6-bromo-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin (100,0 mg, 310,4 µmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) được thêm dung dịch *n*-butyllithi 2,5M trong hexan (0,19 mL, 0,47 mmol). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở -78 °C. Sau 5 phút, triisopropyl borat (0,22 mL, 0,93 mmol) được thêm. Hỗn hợp được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, nước được thêm, và hỗn hợp được pha loãng thêm với etyl axetat. Hai pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa metanol/etyl axetat 0-20%) thu được 0,053 g (60%) (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 21- 6: Điều chế 6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-carbaldehyt

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (9,00 g, 43,13 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (90 mL) được thêm nhỏ giọt phosphorous oxyclorua (20,06 g, 129,53 mmol) trong khoảng thời gian 3 phút. Sau 30 phút, bể làm lạnh được loại ra, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 h, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm từ từ dung dịch natri cacbonat bão hòa. Hỗn hợp bazơ thu được được chiết với diclometan (x 3). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Cặn được tạo huyền phù trong diclometan và heptan, và vật liệu chất rắn được gom bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra 7,10 g (73%) 6-bromopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 21- 7: Điều chế (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit

Hỗn hợp khuấy của 6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-carbaldehyt (7,10 g, 31,6 mmol) trong 1,4-dioxan (200 mL) được thêm 4-metylbenzensulfonylhydrazit (6,10 g, 31,6 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 100 °C. Sau 2 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Cặn được tạo huyền phù trong etyl axetat/hexan, và chất rắn được cô lập bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra 12,50 g (99%) (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit là chất rắn màu cam.

Ví dụ 1- 21- 8: Điều chế 6-bromo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hỗn hợp khuấy của (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit (0,050 g, 0,17 mmol), in 1,4-dioxan (10 mL) được thêm *N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit (0,069 mg, 0,17 mmol), và kali cacbonat (0,048 g, 0,34 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 100 °C. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 0-50% chất tách rửa etyl axetat/hexan) thu được 0,028 g (36%) 6-bromo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin là chất rắn màu be: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (ddd, *J* = 8,7, 6,4, 2,5 Hz, 1H), 6,90 – 6,75 (m, 4H), 5,05 (td, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,29 (dt, *J* = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,10 – 3,92 (m, 6H) ppm; (M+1) = 453.

Ví dụ 1- 22: Tổng hợp 3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Ví dụ 1- 22- 1: Điều chế (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)metanol

Dung dịch khuấy và làm lạnh (-78 °C) của 5-(6-bromo-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin (0,21 g, 0,66 mmol, Ví dụ 1-21-4) trong tetrahydrofuran (3 mL) được thêm dung dịch *n*-butyllithi 2,5M trong hexan (0,29 mL, 0,73

mmol). Sau 5 phút, pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-carbaldehyt (0,097 g, 0,66 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm. Sau 30 phút, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được chia phần giữa nước và etyl axetat. Hai pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. . Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/diclometan) thu được 0,068 g (26%) (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)metanol là chất rắn màu be.

Ví dụ 1- 22- 2: Điều chế 3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Dung dịch khuấy của (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)metanol (0,065 g, 0,17 mmol) trong trifloaxetic axit (3 mL) được thêm trietylsilan (0,082 mL, 0,50 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp được chia phần giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Natri bicacbonat rắn bổ sung được thêm đến khi hỗn hợp được trung hòa. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 0-50% chất tách rửa etyl axetat/diclometan) thu được 0,047 g (76%) 3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin là gôm dính không màu: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dt, J = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 8,9, 1,3 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,9, 6,6, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 – 6,66 (m, 4H), 5,07 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 3H), 3,95 (s, 3H) ppm; (M+1) = 374.

Ví dụ 1- 23: Tổng hợp 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 23- 1: Điều chế 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt

Dung dịch khuấy và làm lạnh (-78 °C) của 5-(6-bromo-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin (0,13 g, 0,40 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) được thêm dung dịch *n*-butyllithi 2,7M trong hexan (0,30 ml, 0,81 mmol). Hỗn hợp thu được được để khuấy -78 °C . Sau 15 phút, *N*,*N*-dimetylformamit (0,094 ml, 1,21 mmol) được thêm, và hỗn hợp được để khuấy ở -78 °C. Sau 30 phút, bể làm lạnh được loại ra, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (5 mL). Hỗn hợp được chiết với dietyl ete/etyl axetat (1:1, 2 x 50 mL), và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 0,10 g (91%) 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt là chất dầu.

Ví dụ 1- 23- 2: Điều chế 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin (7,30 g, 47,54 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (100 mL) được thêm *N*-bromosucxinimit (8,55 g, 47,54 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở 0 °C. Sau 1 h, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp được pha loãng với nước và etyl axetat. Các pha được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel, 5-40% chất tách rửa etyl axetat/diclometan) thu được 5,32 g (48%) 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 23- 3: Điều chế (7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Hỗn hợp khuấy của 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin (0,11 g, 0,46 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL) được thêm dung dịch etylmagie bromua 3M trong ete (0,18 mL, 0,55 mmol). Lưu ý tỏa nhiệt vừa phải khi thêm, và the resulting dark suspension được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, dung dịch của 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt (0,10 g, 0,37 mmol, Ví dụ 1-23-1) trong tetrahydrofuran (2 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng qua ống thông dò. Sau 80 phút, hỗn hợp được gia nhiệt đến ~ 50 °C. Sau 15 phút, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ

phòng và được dừng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (0,020 mL). Hỗn hợp được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) thu được 0,025 g (16%) (7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol là chất dầu.

Ví dụ 1- 23- 4: Điều chế 7-clo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-22-2.

Ví dụ 1- 23- 5: Điều chế 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Huyền phù của 7-clo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (0,020 g, 0,049 mmol) và xêsi cacbonat (0,048 g, 0,15 mmol) trong axetonitril (5 mL) được khử khí dưới khí nitơ trong 2 phút. Hỗn hợp được xử lý với bis(axetonitril)paladi(II) clorua (0,002 g, 0,007mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,007 g, 0,015 mmol) và 2-metylbut-3-yn-2-amin (0,041 g, 0,49 mmol). Hỗn hợp được khử khí lại dưới khí nitơ trong 2 phút. Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến 105 °C trong bình bịt kín. Sau 45 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) thu được 0,011 g (49%) 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin là chất rắn: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,03 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 456.

Ví dụ 1- 24: Tổng hợp *N*-etyl-4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinamit

Ví dụ 1- 24- 1: Điều chế 4-(clometyl)-N-etylpicolinamit hydroclorua

Hỗn hợp khuấy của *N*-etyl-4-(hydroxymetyl)picolinamit (0,20 g, 1,11 mmol) trong diclometan (3 mL) được thêm thionyl clorua (0,24 mL, 3,33 mmol). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, hỗn hợp được cô, và cặn được tạo huyền phù trong dietyl ete (20 mL)/hydrochloric axit 1M trong dietyl ete (1 mL). Sau 1 h, hỗn hợp được cô để tạo ra 0,25 g (96%) 4-(clometyl)-*N*-etylpicolinamit hydroclorua là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 24- 2: Điều chế 2-metoxy-5-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)pyridin

Hỗn hợp khuấy của 5-(6-bromo-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin (0,29 g, 0,90 mmol, Ví dụ 1-21-4) trong 1,4-dioxan (5 mL) được thêm phụ phẩm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua diclometan(0,10 g, 0,13 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,47 g, 1,82 mmol) và kali axetat (0,29 g, 2,93 mmol). Hỗn hợp được sục bằng nitơ, bình được bịt kín, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C. Sau 2 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat. Hỗn hợp được lọc qua nút ngắn của silica gel, và cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel 12 g, 0-25% chất tách rửa etyl axetat/heptan) thu được 0,38 g (>100%) 2-metoxy-5-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)pyridin là chất rắn màu trắng (bị nhiễm pinacolboran).

Ví dụ 1- 24- 3: Điều chế *N*-etyl-4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinamit

Hỗn hợp 4-(clometyl)-*N*-etylpicolinamit hydroclorua (0,13 g, 0,53 mmol), chất tiền xúc tác XPhos thế hệ thứ 2 (0,035 g, 0,044 mmol), và kali phosphat tribasic (0,39 g, 1,76 mmol) được thêm dung dịch của 2-metoxy-5-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)pyridin (0,27 g, 0,44 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) và nước (2 mL). Bình được bịt kín và hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C. Sau 17 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat (3 mL). Các pha được tách và pha nước được chiết với etyl axetat (2 x 3 mL). Làm khô các pha hữu cơ

kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel 12 g, 0-30% chất tách rửa etyl axetat/heptan) thu được chất dầu không tinh khiết. Vật liệu này được tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo (10-90% axetonitril/0,1% trifloaxetic axit trong nước) để tạo ra 0,025 g (14%) *N*-etyl-4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinamit là chất rắn dính không màu. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dd, *J* = 4,9, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 2H) 6,69 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 11,5, 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (qd, *J* = 7,3, 5,9 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 406.

Ví dụ 1- 25: Tổng hợp 4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinamit

Ví dụ 1- 25- 1: Điều chế 4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinonitril

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-(clometyl)picolinonitril và 2-metoxy-5-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)pyridin (Ví dụ 1-24-2) như được mô tả trong Ví dụ 1-24-3.

Ví dụ 1- 25- 2: Điều chế 4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinamit

Hỗn hợp khuấy của 4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinonitril (0,030 g, 0,083 mmol) và (E/Z)-acetaldehyt oxim (0,050 g, 0,85 mmol) trong toluen (3 mL) được thêm clotris(triphenylphosphin)rôđi(I) (0,015 g, 0,016 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C. Sau 2 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 4 g cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/heptan 0-100%) thu được 0,024 g (76%) 4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinamit là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d6) δ 8,51 (dd, *J* = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,46

(dd, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 3H), 6,77 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,86 (s, 3H) ppm; (M+1) = 378.

Ví dụ 1- 26: Tổng hợp 4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-N-metylpicolinamit

Hỗn hợp khuấy của 4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinonitril (0,050 g, 0,14 mmol, Ví dụ 1-25-1) trong 1,4-dioxan (2 mL) được thêm kali trimetylsilanoat (0,040 g, 0,28 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 80 °C. Sau 3 h, hỗn hợp được xử lý với iodometan (0,18 mL, 0,35 mmol), và hỗn hợp được để khuấy ở 80 °C. Sau 75 phút, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 2 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được cô.

Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 4 g cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/heptan 0-100%) thu được chất dầu thô. Tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo (chất tách rửa nước/axetonitril 10-90%, 15 mL/phút) sau đó tạo muối với hydro clorua 1,0M trong dietyl ete tạo ra 0,028 g (47%) 4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-*N*-metylpicolinamit là chất rắn màu vàng sáng:

1H NMR (400 Mhz, DMSO-d6) δ 8,96 – 8,66 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 1H), 6,87 (m, 3H), 6,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 392.

Ví dụ 1- 27: Tổng hợp 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-((2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin 2,2,2-trifloaxetat

Ví dụ 1- 27- 1: Điều chế 2-(2,5-dibromophenoxy)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etan-1-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 2,5-dibromophenol và 2-bromo-1-(4-(triflometyl)phenyl)etanon như được mô tả trong Ví dụ 1-1-1 (alkylation) và Ví dụ 1-1-2 (khử keton).

Ví dụ 1- 27- 2: Điều chế 6-bromo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin

Hỗn hợp khuấy của 2-(2,5-dibromophenoxy)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etanol (4,17 g, 9,48 mmol) trong toluen khử khí (100 mL) được thêm đồng(I) iodua (0,54 g, 2,84 mmol), xêsi cacbonat (3,40 g, 10,42 mmol), và *N*,*N*'-dimetyletylendiamin (0,52 mL, 4,74 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 20 h, các phần bổ sung của đồng(I) iodua và *N*,*N*'-dimetyletylendiamin được thêm to hỗn hợp. Sau 48 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được chia phần giữa dung dịch kali bisulfat 1M (100 mL) và etyl axetat (100 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat (2 x 100 mL). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, 0-10% chất tách rửa etyl axetat/heptan) thu được 1,57 g (46%) 6-bromo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 27- 3: Điều chế 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1,3,2-dioxaborolan

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin như được mô tả trong Ví dụ 1-24-2.

Ví dụ 1- 27- 4: Điều chế metyl 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isonicotinat

Hỗn hợp khuấy của metyl 2-cloisonicotinat (1,26 g, 7,12 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) và nước (15 mL) được thêm 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (1,72 g, 7,84 mmol), chất tiền xúc tác XPhos thế hệ thứ 2 (0,11g, 0,14 mmol), và kali phosphat tribasic (4,63 g, 21,37 mmol). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3), và sau đó hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 h, dung dịch màu vàng được pha loãng với nước (75 mL). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 75 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 24 g, 1-5% chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 1,28 g (83%) metyl 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isonicotinat chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 27- 5: Điều chế (2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-4-yl)metanol

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của metyl 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isonicotinat (1,28 g, 5,89 mmol) trong tetrahydrofuran (40 mL) được thêm lithi nhôm hydrua (0,23 g, 6,19 mmol) (lưu ý bốc hơi). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở 0 °C. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được xử lý với nước (0,25 mL), dung dịch natri hydroxit 1N (0,25 mL), và nước (0,75 mL). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp sau đó được xử lý bằng magie sulfat và được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của etyl axetat (100 mL). Cô dịch lọc để tạo ra 1,01 g (91%) (2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-4-yl)metanol là chất dầu không màu.

Ví dụ 1- 27- 6: Điều chế 4-(clometyl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin hydroclorua

Hỗn hợp khuấy của (2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-4-yl)metanol (0,19 g, 0,98 mmol) trong diclometan (10 mL) được thêm thionyl clorua (0,50 mL, 6,85 mmol), tạo ra sự tạo thành huyền phù màu trắng sữa. Sau 2,5 h, hỗn hợp được cô để tạo ra 0,25 g (>100%) 4-(clometyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin hydroclorua là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 27- 7: Điều chế 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-((2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1,3,2-dioxaborolan (Ví dụ 1-27-3) và 4-(clometyl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin hydroclorua (Ví dụ 1-27-6) như được mô tả trong Ví dụ 1-24-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,92 (s, 3H) ppm; (M+1) = 452.

Ví dụ 1- 28: Tổng hợp 5-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrimidin-2,4-diamin

Ví dụ 1- 28- 1: Điều chế 4-iodo-3-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzaldehyt

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-hydroxy-4-iodobenzaldehyt và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-1-1.

Ví dụ 1- 28- 2: Điều chế 2-(5-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-iodophenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on

Hỗn hợp khuấy của 4-iodo-3-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzaldehyt (0,50 g, 1,26 mmol) và 2,2-dimetylpropan-1,3-diol (0,15 g, 1,38 mmol) trong toluen (10 mL) được thêm Amberlyst-15 (0,050 g). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 110 °C. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được rửa bằng nước muối (3 x 10 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 0,61 g (99%) 2-(5-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-iodophenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on là chất dầu không màu.

Ví dụ 1- 28- 3: Điều chế 2-(5-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-iodophenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(5-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-iodophenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-1-2.

Ví dụ 1- 28- 4: Điều chế 5-(6-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin

Huyền phù khuấy của 2-(5-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-iodophenoxy)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-ol (0,44 g, 0,91 mmol), [1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol (0,060 g, 0,20 mmol), và xêsi cacbonat (0,65 g, 2,00 mmol) trong axetonitril (10 mL) được thêm đồng(I) iodua (0,040 g, 0,20 mmol). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3), và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 110 °C. Sau 12 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (cột silica gel, 25% chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa) tạo ra 0,16 g (49%) 5-(6-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 28- 5: Điều chế 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt

Hỗn hợp khuấy của 5-(6-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin (0,16 g, 0,45 mmol) trong diclometan (4 mL) được thêm trifloaxetic axit (0,4 mL). Sau 3 h, hỗn hợp được pha loãng với diclometan và được làm trung tính bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (pH = 7~8). Các pha được tách, và pha hữu cơ được chiết với diclometan chiết (3 x 15 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (cột silica gel, 25% chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa) tạo ra 0,12 g (90%) 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 28- 6: Điều chế (*E*/*Z*)-2-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-(phenylamino)acrylonitril

Hỗn hợp khuấy của 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt (0,17 g, 0,62 mmol) và 3-(phenylamino)propannitril (0,10 g, 0,69 mmol) trong dimetylsulfoxit được thêm natri metoxit (0,038 g, 0,69 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 95 °C. Sau 1 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (20 mL). Chiết hỗn hợp bằng điclometan (3 x 60 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (cột silica gel, 50% chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa) tạo ra 0,10 g (40%) (*E*/*Z*)-2-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-(phenylamino)acrylonitril là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 28- 7: Điều chế 5-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrimidin-2,4-diamin

Hỗn hợp khuấy của guanidin hydroclorua (0,064 g, 0,67 mmol) trong etanol (2 mL) được thêm kali *tert*-butoxit (0,081 g, 0,72 mmol). Sau 30 phút, (*E*/*Z*)-2-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-(phenylamino)acrylonitril (0,080 g, 0,20 mmol) được thêm, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 70 °C. Sau 48 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20 mL) và được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri

sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô qua HPLC điều chế thu được 0,031 g (39%) 5-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrimidin-2,4-diamin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 6,91 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,76 – 6,72 (m, 1H), 5,12 – 5,08 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,35 – 4,31 (m, 1H), 4,08 – 4,04 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (s, 2H) ppm; (M+1) = 366.

Ví dụ 1- 29: Tổng hợp 4-(3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 29- 1: Điều chế 8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonitril

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 3,4-diflo-5-hydroxybenzonitril và 2-bromo-1-(4-(triflometyl)phenyl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-14-1 đến Ví dụ 1-14-3.

Ví dụ 1- 29- 2: Điều chế *tert*-butyl ((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)carbamat

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonitril (0,40 g, 1,24 mmol) trong metanol (20 mL) được thêm di-*t*-butyl dicacbonat (0,54 g, 2,46 mmol), niken(II) clorua hexahydrat (0,029 g, 0,12 mmol) và natri bohydrua (0,33 g, 8,66 mmol). Hỗn hợp màu đen thu được được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 h, hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/diclometan 0-100%) thu được 0,50g (95%) *tert*-butyl ((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)carbamat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 29- 3: Điều chế (8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin hydroclorua

Hỗn hợp khuấy của *tert*-butyl ((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)carbamat(0,50 g, 1,17 mmol) trong diclometan (20 mL) được thêm hydro clorua 4N trong dung dịch dioxan (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 h, hỗn hợp được cô để tạo ra 0,42 g (99%) (8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin hydroclorua.

Ví dụ 1- 29- 4: Điều chế 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin hydroclorua và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-5 đến Ví dụ 1-5-7.

Ví dụ 1- 29- 5: Điều chế 4-(3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 5,45 – 5,41 (m, 3H), 4,52 (dd, J = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 11,8, 7,8 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H) ppm; (M+1) = 511.

Ví dụ 1- 30: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 1-metylpiperazin như được mô tả trong Ví dụ 1-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 11,0, 2,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,92 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,46 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (dd,

J = 11,8, 2,4 Hz, 1H), 4,33 – 4,17 (m, 1H), 3,97 – 3,93 (m, 2H), 3,62 – 3,58 (m, 2H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 3,18 – 3,14 (m, 2H), 2,92 (s, 3H) ppm; (M+1) = 528.

Ví dụ 1- 31: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(piperidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-29-4) và 3-ethynylpiperidin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,72 – 9,57 (m, 1H), 9,39 – 9,16 (m, 2H), 8,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,57 – 5,43 (m, 3H), 4,55 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 11,7, 7,8 Hz, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 3,31 – 3,10 (m, 1H), 3,09 – 2,89 (m, 1H), 2,11 – 1,64 (m, 4H) ppm; (M+1) = 537.

Ví dụ 1- 32: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-29-4) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-4: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,02 (dd, *J* = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 1H), 5,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 4,54 (dd, *J* = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 11,8, 8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm; (M+1) = 510.

Ví dụ 1- 33: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 33- 1: Điều chế 2-bromo-4,5-diflo-3-hydroxybenzonitril

Hỗn hợp khuấy của 3,4-diflo-5-hydroxybenzonitril (6,53 g, 42,10 mmol) trong axit axetic (75 mL), được thêm brom (3,36 g, 21,05mmol) over a period of 3 h. Sau khi hoàn thành thêm, hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết với diclometan. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 1% 7N amoniac trong chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 3,52 g hỗn hợp của 2-bromo-4,5-diflo-3-hydroxybenzonitril và 2,6-dibromo-3,4-diflo-5-hydroxybenzonitril. Hỗn hợp này được thực hiện trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1- 33- 2: Điều chế 4,5-diflo-3-hydroxy-2-metylbenzonitril

Hỗn hợp khuấy của 2-bromo-4,5-diflo-3-hydroxybenzonitril và 2,6-dibromo-3,4-diflo-5-hydroxybenzonitril (4,23 g vật liệu thô, ~ 40% 2-bromo-4,5-diflo-3-hydroxybenzonitril/~54% 2,6-dibromo-3,4-diflo-5-hydroxybenzonitril) trong tetrahydrofuran (100 mL) được thêm phụ phẩm bis(nhôm trimetyl)-1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan (4,63 g, 11,08 mmol), dixyclohexyl [2',4',6'-tris(1-metyletyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin (0,52 g, 1,08 mmol), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,50 g, 0,54 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 4 h, hỗn hợp được để nguội đến 0 °C và được dừng bằng cách thêm dung dịch hydrochloric axit 1N. Hỗn hợp được chiết với diclometan, và các pha được tách. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1,40 g (46%) 4,5-diflo-3-hydroxy-2-metylbenzonitril là chất rắn màu trắng. Ngoài ra, 0,68 g (21%) 3,4-diflo-5-hydroxy-2,6-dimetylbenzonitril thu được , cũng là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 33- 3: Điều chế (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ 4,5-diflo-3-hydroxy-2-metylbenzonitril và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-14-1 đến Ví dụ 1-14-4.

Ví dụ 1- 33- 4: Điều chế 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-5 đến Ví dụ 1-5-7: . ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,53 – 8,46 (m, 2H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,30 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm; (M+1) = 547.

Ví dụ 1- 34: Tổng hợp 6-xyclopropyl-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-33-4) và xyclopropylboronic axit wnhư được mô tả trong Ví dụ 1-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,04 – 8,48 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,29 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,39 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 1,10 – 1,02 (m, 2H), 0,88 – 0,78 (m, 2H) ppm; (M+1) = 447.

Ví dụ 1- 35: Tổng hợp 4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-33-4) và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,31 – 8,27 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,28 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 6H) ppm; (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 36: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-33-4) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-4: δ 8,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,80 (m, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,28 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 11,7, 8,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,22 (s, 3H) ppm; (M+1) = 487.

Ví dụ 1- 37: Tổng hợp 3-((5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin

Ví dụ 1- 37- 1: Điều chế 5-bromo-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonitril

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-bromo-4,5-diflo-3-hydroxybenzonitril (Ví dụ 1-33-1) và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-14-1 đến Ví dụ 1-14-3.

Ví dụ 1- 37- 2: Điều chế 5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonitril

Hỗn hợp khuấy của 5-bromo-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonitril (0,79 g, 2,15 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL) được thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,050 g, 0,043 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 phút, dung dịch của xyclopropylzinc bromua 0,5M trong tetrahydrofuran (20,1 mL, 10,05 mmol) được thêm. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C trong bình bịt kín. Sau 2 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được dừng bằng cách thêm trên dung dịch hydrochloric axit 1N. Hỗn hợp được chiết với diclometan, và các pha được tách. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô.

Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 0-100 % chất tách rửa etyl axetat/diclometan) thu được 0,95 g 5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonitril (~ 85% purity) là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 37- 3: Điều chế (5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonitril như được mô tả trong Ví dụ 1-14-4.

Ví dụ 1- 37- 4: Điều chế 3-((5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-5 đến Ví dụ 1-5-7.

Ví dụ 1- 37- 5: Điều chế 3-((5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-4: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,56 – 8,52 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 – 8,10 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 1H), 6,87 – 6,77 (m , 1H), 6,41 – 6,30 (m, 1H), 5,62 – 5,49 (m, 2H), 5,25 – 5,16 (m, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 1H), 4,12 – 3,97 (m ,1H), 3,84 – 3,76 (m, 6H), 1,63 – 1,53 (m, 1H), 0,97 – 0,81 (m, 2H), 0,79 – 0,60 (m, 2H) ppm; (M+1) = 559.

Ví dụ 1- 38: Tổng hợp 4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5,7-dimetyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin 2,2,2-trifloaxetat

Ví dụ 1- 38- 1: (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5,7-dimetyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ 3,4-diflo-5-hydroxy-2,6-dimetylbenzonitril (Ví dụ 1-32-2) và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-14-1 đến Ví dụ 1-14-4.

Ví dụ 1- 38- 2: Điều chế 4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5,7-dimetyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5,7-dimetyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin, 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin, và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-5 đến Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,62 (br s, 2H), 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 – 8,16 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,30 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,67 (s, 6H) ppm; (M+1) = 502.

Ví dụ 1- 39: Tổng hợp 4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 39- 1: Điều chế (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ 3,4-diflo-5-hydroxybenzonitril và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-14-1 đến Ví dụ 1-14-4.

Ví dụ 1- 39- 2: Điều chế 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-5 đến Ví dụ 1-5-7.

Ví dụ 1- 39- 3: Điều chế 4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,64 – 6,75 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,7, 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,75 (bs, 2H), và 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 457.

Ví dụ 1- 40: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(piperidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-39-2) và 3-ethynylpiperidin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,63 – 6,73 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,7, 8,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,21 – 3,19 (m, 1H), 2,61 – 2,98 (m, 4H), 2,08 – 2,04 (m, 1H), 1,77 – 1,73 (m, 3H), và 1,57 – 1,42 (m, 1H) ppm; (M+1) = 500.

Ví dụ 1- 41: Tổng hợp 4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-39-2) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,22 – 8,19 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 6,79 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,71 – 6,66 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 11,7, 2,5

Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,7, 8,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 – 3,90 (m, 4H), 3,21 – 3,13 (m, 4H) ppm; (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 42: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Huyền phù khuấy của 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (0,19 g, 0,36 mmol) trong dimetylsulfoxit (1 mL) được thêm 2-metylimidazol (0,037 g, 0,45 mmol), đồng(I) oxit (0,002 g, 0,018 mmol), 4,7-dimetoxy-1,10-phenanthrolin (0,013 g, 0,054 mmol), xêsi cacbonat (0,16 g, 0,50 mmol), và poly(etylen glycol) (0,10 g). Bình được bịt kín, và các chất bên trong được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Huyền phù màu nâu đỏ được gia nhiệt đến 110 °C. Sau 18 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (40 mL). Chiết hỗn hợp bằng điclometan (3 x 25 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 12 g cột vàng silica gel, 0-5% 2M amoniac trong chất tách rửa metanol/diclometan) tạo ra 0,095 g chất rắn màu trắng không tinh khiết. Tinh chế sắc ký lần thứ hai (CombiFlash, 12 g cột vàng silica gel, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) thu được 0,072 g 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin, còn gọi là RA10813949, là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 – 8,16 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 6,85 – 6,71 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 5,16 – 5,08 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 11,8, 2,4 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,8, 8,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), và 2,38 (s, 3H) ppm; (M+1) = 473.

Ví dụ 1- 43: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-metoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin

Ví dụ 1- 43- 1: Điều chế 5-(6-bromo-8-flo-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong năm bước từ 5-bromo-3-flo-2-((4-metoxybenzyl)oxy)benzaldehyt và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-21-1 đến Ví dụ 1-21-4.

Ví dụ 1- 43- 2: Điều chế 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-metoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 5-(6-bromo-8-flo-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin và 7-metoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-carbaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 1-22-1 đến Ví dụ 1-22-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,24 – 8,18 (m, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,64 – 6,44 (m, 2H), 5,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37 – 4,29 (m, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,95 (d, J = 5,3 Hz, 3H), và 3,85 (s, 3H) ppm; (M+1) = 422.

Ví dụ 1- 44: Tổng hợp 6-bromo-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (RA10848871)

Ví dụ 1- 44- 1: Điều chế (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-(6-bromo-8-flo-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin (Ví dụ 1-43-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-21-5.

Ví dụ 1- 44- 2: Điều chế 6-bromo-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit và (E/Z)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit (Ví dụ 1-21-7) như được mô tả trong Ví dụ 1-21-8; ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,68 – 6,60 (m, 2H), 5,09 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 3H), 3,96 (s, 3H); (M+1) = 471.

Ví dụ 1- 45: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxypyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11 với thay đổi một chút. Phản ứng được thực hiện bằng cách gia nhiệt đến 130 °C trong lò vi sóng trong 30 phút hơn là gia nhiệt thông thường đến 110 °C trong 20 h; ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0, 2,6 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 – 6,61 (m, 2H), 5,09 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), và 3,88 (s, 3H) ppm; (M + 1) = 423.

Ví dụ 1- 46: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được cô lập là phó phẩm từ Ví dụ 1-44-3; ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,64 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,0, 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 2H), 5,09 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 3H), 3,94 (s, 3H) ppm; (M+1) = 393.

Ví dụ 1- 47: Tổng hợp 7-clo-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (RA10872685)

Ví dụ 1- 47- 1: Điều chế 8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-(6-bromo-8-flo-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin (Ví dụ 1-43-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-23-1.

Ví dụ 1- 47- 2: Điều chế 7-clo-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt và 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ

1-23-2) như được mô tả trong Ví dụ 1-23-3 đến Ví dụ 1-24-4; ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,70 – 6,62 (m, 2H), 5,10 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 11,7, 8,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H) ppm; (M+1) = 427.

Ví dụ 1- 48: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Ví dụ 1- 48- 1: Điều chế (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 1-21-7.

Ví dụ 1- 48- 2: Điều chế 6-bromo-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit (Ví dụ 1-44-1) và (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit như được mô tả trong Ví dụ 1-21-8.

Ví dụ 1- 48- 3: Điều chế 3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10; ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 9,4, 0,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,62 – 6,53 (m, 3H), 5,09 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,40 – 4,28 (m, 2H), 4,13 – 4,01 (m, 3H), 3,96 – 3,92 (m, 5H), 3,71 – 3,63 (m, 2H), 3,34 (s, 3H); (M+1) = 477.

Ví dụ 1- 49: Điều chế 4-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin

Ví dụ 1- 49- 1: Điều chế 2-(8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan

Hỗn hợp sục nitơ của 8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonitril (0,13 mg, 0,41 mmol, Ví dụ 1-29-1), 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan (0,047 g, 0,41 mmol), bis(neopentyl glycolato)diboron (0,19 g, 0,82 mmol), clo(1,5-xyclooctadien)rôđi(I) dime (0,010 g, 0,021 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,048 g, 0,082 mmol) được thêm toluen (0,50 mL). Dung dịch màu cam thu được được gia nhiệt ở 100 °C. Sau 15 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat (3 mL) và nước (2 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat (3 x 3 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 4 g cột silica gel được làm bất hoạt với trietylamin, chất tách rửa etyl axetat/heptan 2-100%) tạo ra 0,098 g (58%) 2-(8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan là chất rắn màu trắng đục.

Ví dụ 1- 49- 2: Điều chế 4-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan và 4-(clometyl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin hydroclorua (Ví dụ 1-27-6) như được mô tả trong Ví dụ 1-24-3: 1HNMR (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 8,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 11,6, 7,90 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), và 3,85 (s, 2H) ppm; (M+1) = 470.

Ví dụ 1- 50: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin

Ví dụ 1- 50- 1: Điều chế metyl 5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)nicotinat

Dung dịch khuấy của metyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinat (1,00 g, 3,80 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL)/nước (0,50 mL) được thêm 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol (0,61 g, 3,80 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,22 g, 0,19 mmol), và xêsi cacbonat (2,48 g, 7,60 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C. Sau 2,5 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat (50 mL). Hỗn hợp được rửa bằng nước (10 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết với diclometan (3 x 20 mL). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Chất dầu được sắc ký trên silica gel (40g) được tách rửa bằng gradien của heptan và EtOAc (0-100%) ở 50 mL/phút over 20 phút sau đó được sục với 20% amoniac 2N trong metanol trong DCM (50 mL) để loại sản phẩm. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel 12 g, 0-10% 2M amoniac trong chất tách rửa metanol/diclometan) tạo ra 0,42 g (50%) metyl 5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)nicotinat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 50- 2: Điều chế 3-(clometyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin hydroclorua

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ metyl 5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)nicotinat như được mô tả trong Ví dụ 1-27-5 đến Ví dụ 1-27-6.

Ví dụ 1- 50- 3: Điều chế 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-(clometyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin hydroclorua và 2-(8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan (Ví dụ 1-49-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-24-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*6) δ 8,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,2 cHz, 2H), 6,84 (dd, *J* = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 6,77 – 6,73 (m, 1H), 5,43 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 11,7, 8,0 Hz, 1H), và 3,89 – 3,85 (m, 5H) ppm; (M+1) = 470.

Ví dụ 1- 51: Tổng hợp 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridin (RA08464874)

Ví dụ 1- 51- 1: Điều chế 3-(clometyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin hydroclorua

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 3-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinat như được mô tả trong Ví dụ 1-50-1 đến Ví dụ 1-50-2.

Ví dụ 1- 51- 2: Điều chế 3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-(clometyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin hydroclorua và 2-(8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan (Ví dụ 1-49-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-24-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,66 – 6,54 (m, 3H), 5,20 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,7, 8,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 2H) ppm; (M+1) = 470.

Ví dụ 1- 52: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 52- 1: Điều chế metyl 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzoat

Dung dịch khuấy của metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat (16,48 g, 57,16 mmol) trong axetonitril (150 mL) được thêm xêsi cacbonat (23,30 g, 71,45 mmol). Hỗn hợp được xử lý với 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon (13,15 g, 57,16 mmol) và được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được pha loãng với nước (500 mL), dẫn đến hình thành chất kết tủa. Chất rắn được cô lập bằng cách lọc và được rửa bằng nước (150 mL). Bánh lọc ẩm được hòa tan trong diclometan (250 mL). Dung dịch được rửa bằng nước

muối (50 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 25,60 g (>100%) metyl 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzoat là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 52- 2: Điều chế metyl 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)-5-metoxybenzoat

Hỗn hợp khuấy của metyl 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzoat (25,00 g, 57,15 mmol) trong tetrahydrofuran (200 mL) được thêm 10 % paladi trên cacbon (ướt) (5,00 g, 4,70 mmol). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Sau hút chân không cuối cùng, khí quyển được thay bằng hydro qua bóng. Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, phần bổ sung của chất xúc tác (5,00 g) được thêm. Sau 5 h, bình được hút chân không, và khí quyển được thay bằng nitơ. Hỗn hợp được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của tetrahydrofuran (50 mL). Dịch lọc được pha loãng với metanol (10 mL). Dung dịch màu vàng thu được được để nguội đến 0 °C trong khi natri bohydrua (2,97 g, 76,93 mmol) được thêm (lưu ý bốc hơi). Sau 15 phút, hỗn hợp được xử lý với dung dịch hydrochloric axit 1N (2 mL) và được cô. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (100 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (75 mL) và nước muối (75 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 18,77 g (94%) metyl 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)-5-metoxybenzoat chất rắn sủi bọt màu trắng.

Ví dụ 1- 52- 3: Điều chế metyl 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat

Hỗn hợp khuấy của metyl 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)-5-metoxybenzoat (18,77 g, 53,73 mmol) trong axetonitril (150 mL) được thêm nhựa triphenylphosphin (27,00 g, 81,00 mmol) và trietylamin (16,48 g, 161,19 mmol). Huyền phù được xử lý với cacbon tetraclorua (41,37 g, 268,65 mmol) và được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 15 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của etyl axetat (300 mL). Dịch lọc được rửa bằng nước (150 mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL), và nước muối (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie

sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 16,44 g (92%) metyl 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat là chất dầu màu nâu.

Ví dụ 1- 52- 4: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của metyl 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat (16,44 g, 49,62 mmol) trong tetrahydrofuran (200 mL) được thêm lithi nhôm hydrua (2,40 g, 60,07 mmol) thành vài phần qua 3 phút (lưu ý sự bay hơi đáng kể của khí). Hỗn hợp nâu xám thu được được để khuấy ở 0 °C. Sau 20 phút, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm từ từ nước (2,4 mL), dung dịch natri hydroxit 1N (2,4 mL), và nước (7,2 mL). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở 0 °C trong 15 phút, và sau đó magie sulfat được thêm. Hỗn hợp được lọc qua Xêlit, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (300 mL). Cô dịch lọc để tạo ra 13,50 g (90%) (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol là bọt màu nâu dính.

Ví dụ 1- 52- 5: Điều chế 5-(6-(azidometyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin

Hỗn hợp khuấy của (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol (13,50 g, 44,51 mmol), trong tetrahydrofuran (200 mL) được thêm diphenylphosphoryl azit (17,15 g, 62,31 mmol). Hỗn hợp được xử lý với 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (10,84 g, 71,21 mmol) và được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 45 phút, hỗn hợp màu nâu được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat (200 mL). Dung dịch được rửa bằng nước (150 mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150 mL), và nước muối (150 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 220 g cột vàng silica gel, 15-30% chất tách rửa etyl axetat/heptan) thu được 12,00 g (82%) 5-(6-(azidometyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 52- 6: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hỗn hợp khuấy của 5-(6-(azidometyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin (12,00 g, 36,55 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL) và nước (20 mL) được thêm nhựa triphenylphosphin (20,00 g, 60,00 mmol). Huyền phù màu cam được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 1 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của etyl axetat (150 mL). Dịch lọc được rửa bằng nước (50 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 10,19 g (92%) (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin là chất rắn phấn trắng đục.

Ví dụ 1- 52- 7: Điều chế 5-iodo-*N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-nitropyridin-2-amin

Hỗn hợp khuấy của 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (4,40 g, 15,00 mmol) trong axetonitril (150 mL) được thêm (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (4,20 g, 13,89 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (2,72 g, 20,84 mmol). Hỗn hợp màu vàng được gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy. Sau 15 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (200 mL), dẫn đến hình thành chất kết tủa. Chất rắn được cô lập bằng cách lọc và được rửa bằng nước (150 ml). Bánh lọc ẩm được hòa tan trong diclometan (150 mL). Dung dịch được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 7,64 g (99%) 5-iodo-*N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-nitropyridin-2-amin là chất rắn màu cam.

Ví dụ 1- 52- 8: Điều chế 5-iodo-N^2-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin

Huyền phù khuấy của 5-iodo-*N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3-nitropyridin-2-amin (1,70 g, 3,09 mmol) trong axit axetic (30 mL) được thêm bột sắt (0,86 g, 15,45 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 125 °C. Khi hỗn hợp ấm, màu vàng mờ đi và huyền phù màu xám tạo thành. Sau 15 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat (150 ml). Lọc huyền phù qua Xêlit với sự hỗ trợ của etyl axetat (100 ml). Dịch lọc được rửa bằng nước (2

x 30 mL) và sau đó với dung dịch amoni hydroxit được cô (2 x 75 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 1,51 g (94%) 5-iodo-N^2-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin là chất rắn màu nâu.

Ví dụ 1- 52- 9: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hhuyền phù khuấy của 5-iodo-N^2-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin (1,51 g, 2,90 mmol) trong etanol (30 mL) được thêm trietyl orthoformat (2,67 g, 17,68 mmol), và *p*-toluensulfonic axit monohydrat (0,050 g, 0,26 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu, và chất rắn được hòa tan dần. Sau 30 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Hỗn hợp được lọc, và bánh lọc được rửa bằng dietyl ete (30 mL) và được làm khô để tạo ra 1,12 g (73%) 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] là chất rắn màu xám.

Ví dụ 1- 52- 10: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,54 – 6,51 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,09 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 486.

Ví dụ 1- 52- 11: Phân tách không đối xứng 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin triệt quang được đưa qua tinh chế HPLC điều chế (cột Chiralpak AD-H 21,2 x 250 mm, 60% etanol/40% heptan với chất biến đổi dietylamin 0,5%, tốc độ lưu lượng 9 mL/phút) để thu được các đồng phân đối hình riêng.

Ví dụ 1- 53: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-4: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 – 6,54 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm; (M+1) = 485.

Ví dụ 1- 54: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,96 – 3,88 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 3,21 – 3,12 (m, 4H) ppm; (M+1) = 490.

Ví dụ 1- 55: Tổng hợp 6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,19 g, 0,36 mmol, Ví dụ 1-52-9) trong toluen (5 mL) và nước (1 mL) được thêm xyclopropylboronic axit (0,078 g, 0,91 mmol), trixyclohexylphosphin (0,010 g, 0,036 mmol), và kali phosphat tribasic (0,26 g, 1,20 mmol). Hỗn hợp được xử lý với paladi(II) axetat (0,004 g, 0,018 mmol) và được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (X 3). Gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Sau 18 h, hỗn hợp màu vàng được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và nước (50 mL). Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) thu được 0,097 g 6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng đục: ^{1}H NMR (400 Mhz, CDCl*3*) δ 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,08 – 1,00 (m, 2H), 0,79 – 0,72 (m, 2H) ppm; (M+1) = 445.

Ví dụ 1- 56: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 2-metylbut-3-yn-2-ol như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,38 - 8,12 (m, 3H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,55 – 6,51 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,66 (s, 6H) ppm: (M+1) = 487.

Ví dụ 1- 57: Tổng hợp 6-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,08 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 4H), 4,29 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 4H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (s, 3H) ppm; (M+1) = 502.

Ví dụ 1- 58: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 3-metoxyprop-1-yne như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*6) δ 8,72 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 – 8,23 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,15 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 3H), 4,13 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (s, 3H) ppm; (M+1) = 473.

Ví dụ 1- 59: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)isoxazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*6) δ 9,54 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,15 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 472.

Ví dụ 1- 60: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề, còn gọi là RA10651967, được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,23 – 8,19 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,53 – 6,52 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm; (M+1) = 435.

Ví dụ 1- 60- 1: Phân tách không đối xứng 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin triệt quang được đưa qua tinh chế điều chế SFC (cột IA 21,2 x 250 mm, 30% etanol/0,1% chất biến đổi dietylamin, tốc độ lưu lượng 75 g/phút) để thu được các đồng phân đối hình riêng. (S)-6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin còn gọi là RA10846843.

Ví dụ 1- 61: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề, còn gọi là RA10680889, được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,55 – 6,48 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 2H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 – 3,73 (m, 5H), 3,36 (s, 3H); (M+H) = 490.

Ví dụ 1- 62: Tổng hợp 6-(azetidin-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và azetidin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,82 – 6,73 (m, 1H), 6,58 – 6,48 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,98 – 3,95 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,47 – 2,44 (m, 2H) ppm; (M+1) = 460.

Ví dụ 1- 63: Tổng hợp 2-((3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)oxy)-*N*,*N*-dimetyletan-1-amin

2-(dimetylamino)etanol (2 mL) được thêm 60% phân tán natri hydrua (0,18 g, 4,53 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, hỗn hợp được pha loãng với *N*,*N*-dimetylformamit (2 mL) và đồng(I) iodua (0,065 g, 0,34 mmol) và 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,12 g, 0,23 mmol) được thêm. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90 °C trong bình bịt kín. Sau 2 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (50 ml). Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~3, và hỗn hợp axit được chiết với etyl axetat (x 2). Pha hữu cơ được loại ra. Pha nước được làm bazơ và được chiết với cloform (x 3). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) tạo ra 0,032 g (24%) 2-((3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)oxy)-*N*,*N*-dimetyletan-1-amin là chất dầu không màu: ^{1}H NMR (400 Mhz, CDCl*3*) δ 8,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,55 – 6,52 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 6H) ppm; (M+1) = 492.

Ví dụ 1- 64: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(oxetan-3-yloxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và oxetan-3-ol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,26 – 8,18 (m, 3H), 7,61 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,61 – 6,53 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,33 – 5,23 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 2H), 4,81 (dd, J = 7,5, 5,1 Hz, 2H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm; (M+1) = 477.

Ví dụ 1- 65: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-*N*,*N*-dimetyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-amin

Huyền phù khuấy của 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,12 g, 0,23 mmol, Ví dụ 1-52-9) trong dimetylamin (2.2 mL) được thêm 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (0,014 g, 0,045 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,011 g, 0,011 mmol) và natri *tert*-butoxit (0,044 g, 0,045 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 90 °C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 30 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/dichlormetan 0-10%) tạo ra 0,041 g (41%) 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-*N*,*N*-dimetyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-amin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,24 – 8,16 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,55 – 6,50 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (s, 6H) ppm; (M+1) = 448.

Ví dụ 1- 66: Tổng hợp 1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-3-metylazetidin-3-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 3-metylazetidin-3-ol hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, axeton-*d*6) δ 8,28 (dt, *J* = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,14 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,59 (s, 3H) ppm; (M+1) = 490.

Ví dụ 1- 67: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin

Huyền phù khuấy của 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,12 g, 0,23 mmol, Ví dụ 1-52-9) trong *N*,*N*-dimetylformamit (4 mL) được thêm kali cacbonat (0,095 g, 0,68 mmol), đồng(I) iodua (0,016 g, 0,084 mmol), *N*,*N*'-dimetyl-1,2-xyclohexanediamin (0,026 g, 0,18 mmol), và 1*H*-1,2,4-triazol (0,16 g, 2,26 mmol). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 135 °C trong bình bịt kín. Sau 3 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (40 ml). Độ pH được điều chỉnh đến ~7, và hỗn hợp được chiết với cloform (x 2). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch amoni hydroxit 1N (x 2), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Cặn được đưa qua sắc ký pha đảo (Biotage, cột C18 50 g, chất tách rửa nước/axetonitril/formic axit 0,1%). Các phần chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và được cô để loại dung môi hữu cơ. Dung dịch nước còn lại được chiết với cloform (x 3). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sắc ký vật liệu này (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) tạo ra 0,020 g (19%) 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 3H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,62 – 6,51 (m, 2H), 5,41

(s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) ppm; (M+1) = 472.

Ví dụ 1- 68: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-67: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*6) δ 8,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (dd, *J* = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,62 – 6,48 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,15 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 471.

Ví dụ 1- 69: Tổng hợp 6-(1*H*-imidazol-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-67: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*6) δ 8,74 – 8,72 (m, 2H), 8,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (*t*, J = 1,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,15 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H) ppm; (M+1) = 471.

Ví dụ 1- 70: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 2-metyl-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-67: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, *J* =

2,2 Hz, 1H), 8,24 – 8,13 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,78 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,60 – 6,56 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,11 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) ppm; (M+1) = 485.

Ví dụ 1- 71: Tổng hợp 6-(2,4-dimetyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 2,4-dimetyl-1H-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-67: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,24 – 8,19 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 2H), 6,59 – 6,57 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H) ppm; (M+1) = 499.

Ví dụ 1- 72: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 72- 1: Điều chế *tert*-butyl 3-((3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)oxy)azetidin-1-cacboxylat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-11.

Ví dụ 1- 72- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của *tert*-butyl 3-((3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)oxy)azetidin-1-cacboxylat (0.81 g, 1.41 mmol) trong diclometan (20 mL) được thêm trifloaxetic axit (10 mL). Dung dịch màu vàng ánh thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được cô, và cặn được hòa tan trong diclometan (50 mL). Dung dịch được rửa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Vật liệu thô được hòa tan trong diclometan (20 mL) và được xử lý với 37% formaldehyt solution trong nước (0,52 mL, 7,04 mmol) và natri triacetoxybohydrua (0,77 g, 3,52 mmol). Lưu ý tỏa nhiệt nhỏ khi thêm. Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 h, hỗn hợp được pha loãng với dung dịch natri cacbonat bão hòa (50 mL) và diclometan (50 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết với diclometan (30 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 40 g, 0-5% amoniac 2M trong chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,20 g (29%) 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin, còn gọi là RA10848270, là chất rắn màu trắng đục: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,23 – 8,17 (m, 1H), 8,14 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,53- 6,51 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,09 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 – 3,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,43 (s, 3H) ppm; (M+1) = 490.

Ví dụ 1- 73: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,29 – 8,24 (m, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H),

5,34 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,49 (s, 3H) ppm; (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 74: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-*N*-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-amin

Huyền phù khuấy của 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,20 g, 0,38 mmol, Ví dụ 1-52-9) trong 1,4-dioxan (5 mL) được thêm *tert*-butyl-*N*-metylcarbamat (0,10 g, 0,75 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,018 g, 0,019 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,044 g, 0,075 mmol) và xêsi cacbonat (0,18 g, 0,57 mmol). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến 115 °C. Sau 18 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa etyl axetat/heptan) tạo ra vật liệu bán tinh khiết. Vật liệu này được hòa tan trong diclometan (10 mL) và được xử lý với trifloaxetic axit (6 mL). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, hỗn hợp được cô. Cặn được hòa tan trong metanol và được làm trung tính bằng cách thêm kali cacbonat rắn. Hỗn hợp được lọc và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/etyl axetat 0-8%) tạo ra 0,020 g (12%) 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-*N*-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-amin là chất rắn màu vàng sáng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,22 – 8,18 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,54 – 6,48 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,91 (s, 3H) ppm; (M+1) = 434.

Ví dụ 1- 75: Tổng hợp 6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 1,3-

dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 2H), 8,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,82 – 6,73 (m, 1H), 6,59 – 6,57 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,10 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H) ppm; (M+1) = 499.

Ví dụ 1- 76: Tổng hợp 6-(6-flopyridin-3-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và (6-flopyridin-3-yl)boronic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 – 8,46 (m, 1H), 8,28 – 8,23 (m, 2H), 8,22 – 8,18 (m, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,10 – 7,07 (m, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,59 – 6,57 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,10 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) ppm; (M+1) = 500.

Ví dụ 1- 77: Tổng hợp 1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)azetidin-3-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và azetidin-3-ol hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,11 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,71 – 3,63 (m, 2H) ppm; (M+1) = 476.

Ví dụ 1- 78: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 1-metylpiperazin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,27 – 3,21 (m, 4H), 2,71 – 2,64 (m, 4H), 2,37 (s, 3H) ppm; (M+1) = 503.

Ví dụ 1- 79: Tổng hợp 1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-metylazetidin-3-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*] (Ví dụ 1-52-9) và 3-metylazetidin-3-amin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,90 – 3,87 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 1,56 (s, 3H) ppm; (M+1) = 489.

Ví dụ 1- 80: Tổng hợp 6-(3-floazetidin-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Huyền phù khuấy và làm nguội (0 °C) của 1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)azetidin-3-ol (0,050 g, 0,11 mmol, Ví dụ 1-77) trong diclometan (3 mL) được thêm bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (0,029 g, 0,13 mmol). Hỗn hợp màu đỏ thu được được để khuấy ở 0 °C. Sau 40 phút, bể làm lạnh được loại ra, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp được làm nguội lại đến 0 °C, và phần bổ sung của bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (0,029 g, 0,13 mmol) được thêm. Sau 10 phút, bể làm lạnh

được loại ra, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, hỗn hợp được pha loãng với diclometan và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc.

Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, etyl axetat/heptan sau đó chất tách rửa metanol/etyl axetat 0-5%) tạo ra vật liệu tinh khiết một phần. Hai lần tinh chế sắc ký bổ sung thu được 0,007 g (14%) 6-(3-floazetidin-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,24 – 8,15 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,57 – 6,48 (m, 2H), 5,56 – 5,40 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,37 – 4,19 (m, 3H), 4,11 – 4,02 (m, 2H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm; (M+1) = 478.

Ví dụ 1- 81: Tổng hợp 6-flo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-52-6) và 2-clo-5-flo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,36 – 8,31 (m, 1H), 8,21 – 8,19 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,56 – 6,50 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm; (M+1) = 423.

Ví dụ 1- 82: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-52-6) và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 6,56 – 6,54

(m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm; (M+1) = .

Ví dụ 1- 83: Tổng hợp azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanon

Ví dụ 1- 83- 1: Điều chế metyl 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-52-6) và metyl 6-clo-5-nitronicotinat như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 83- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylic axit

Hỗn hợp khuấy của metyl 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat (0,20 g, 0,43 mmol) trong 1:1:1 metanol/tetrahydrofuran/nước (15 mL) được thêm lithi hydroxit (0,070 g, 2,92 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được xử lý với dung dịch hydrocloric axit 2N (1,6 mL) và nước (15 mL). Hỗn hợp axit được chiết với etyl axetat (x 3). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 0,15 g (77%) 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylic axit là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 83- 3: Điều chế azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanon

Hỗn hợp khuấy của 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylic axit (0,15 g, 0,33 mmol) trong diclometan (10 mL) được thêm 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium tetrafloborat (0,13 g, 0,40 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,13 g, 1,00 mmol) và azetidin (0,029 g, 0,50 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ

trong phòng. Sau 25 phút, hỗn hợp được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) tạo ra vật liệu tinh khiết một phần. Vật liệu này được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước (3 x 30 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 0,050 g (31%) azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanon, còn gọi là RA10600053, là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,55 – 6,53 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 5H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,46 – 2,33 (m, 2H) ppm; (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 83- 4: Phân tách không đối xứng azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanon

4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin triệt quang được đưa qua tinh chế HPLC điều chế (cột Lux Cellulose-3 21,2 x 250 mm, 80% etanol/20% heptan với chất biến đổi dietylamin0,1%, tốc độ lưu lượng 7 mL/phút) để thu được các đồng phân đối hình riêng.

Ví dụ 1- 84: Tổng hợp (3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ metyl 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat (Ví dụ 1-83-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-52-4: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,80 – 6,75 (m, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H) ppm; (M+1) = 435.

Ví dụ 1- 85: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(metoxymetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của (3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol (0,31 g, 0,72 mmol) và *N*,*N*-dimetylformamit (10 mL) được thêm 60% phân tán natri hydrua (0,063 g, 1,59 mmol). Hỗn hợp màu vàng thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, hỗn hợp được xử lý với iodometan (0,26 g, 1,80 mmol), và hỗn hợp thu được được để khuấy. Sau 45 phút, hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với dietyl ete (3 x 30 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 24 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) thu được 0,22 g (67%) 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(metoxymetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,09 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,30 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (s, 3H) ppm; (M+1) = 449.

Ví dụ 1- 86: Tổng hợp 6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 86- 1: Điều chế 6-(metylthio)-5-nitronicotinic axit

Hỗn hợp khuấy của metyl 6-(metylthio)-5-nitronicotinat (14,25 g, 62,44 mmol), trong tetrahydrofuran (200 mL) và nước (50 mL) được thêm lithi hydroxit monohydrat (4,25 g, 99,26 mmol). Dung dịch màu cam thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 45 phút, hỗn hợp được cô để loại tetrahydrofuran, và dung dịch thu được được xử lý với dung dịch hydrochloric axit 1N (100 mL). Huyền phù thu được được lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước (300 mL). Chất rắn ẩm được tạo huyền phù trong etyl axetat (300 mL) và metanol (150 mL), và hỗn hợp được cô để tạo ra 12,54 g (94%) 6-(metylthio)-5-nitronicotinic axit là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 86- 2: Điều chế (6-(metylthio)-5-nitropyridin-3-yl)metanol

Hỗn hợp khuấy của 6-(metylthio)-5-nitronicotinic axit (2,53 g, 11,81 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL) được thêm phức boran- tetrahydrofuran 1,0M (29,5 mL, 29,53 mmol) (qua xi lanh trong ~ 5 phút), Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến ~ 50 °C và được khuấy. Sau 25 phút, hỗn hợp được để nguội đến 0 °C trong khi metanol (10 mL) được thêm. Hỗn hợp được để khuấy trong 10 phút, và sau đó hỗn hợp được cô lên silica gel. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 80 g cột vàng silica gel, chất tách rửa 50% etyl axetat/heptan đến 100% etyl axetat) thu được 0,95 g (40%) (6-(metylthio)-5-nitropyridin-3-yl)metanol là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 86- 3: Điều chế 6-(metylthio)-5-nitronicotinaldehyt

Hỗn hợp khuấy của (6-(metylthio)-5-nitropyridin-3-yl)metanol (1,76 g, 8,79 mmol) trong diclometan (50 mL) được thêm manganeza(IV) oxit(5,39 g, 52,74 mmol). Huyền phù màu đen thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 22 h, hỗn hợp được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của cloform (200 mL). Cô dịch lọc để tạo ra 1,23 g (71%) 6-(metylthio)-5-nitronicotinaldehyt là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 86- 4: Điều chế 5-(diflometyl)-2-(metylthio)-3-nitropyridin

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 6-(metylthio)-5-nitronicotinaldehyt (1,23 g, 6,21 mmol) trong diclometan (100 mL) được thêm bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (6,86 g, 31,03 mmol) (qua xi lanh trong ~ 1 phút). Hỗn hợp thu được được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 4 h, hỗn hợp được pha loãng với diclometan (50 mL)/dung dịch kali cacbonat bão hòa (50 mL) và được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, các pha được tách, và pha nước được chiết với diclometan (30 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 1,28 g (94%) 5-(diflometyl)-2-(metylthio)-3-nitropyridin là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 86- 5: Điều chế 5-(diflometyl)-2-(metylsulfonyl)-3-nitropyridin

Hỗn hợp khuấy của 5-(diflometyl)-2-(metylthio)-3-nitropyridin (1,28 g, 5,81 mmol) và diclometan (100 mL) được thêm 3-cloperoxybenzoic axit (10,42 g, 46,50 mmol). Để

dung dịch màu vàng thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 6 h, huyền phù màu vàng đục được pha loãng với dung dịch natri thiosulfat bão hòa (50 mL), và hỗn hợp hai pha được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, hỗn hợp được pha loãng thêm với diclometan (100 mL) và nước (60 mL). Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch kali cacbonat bão hòa (2 x 50 mL). Pha hữu cơ được tách và được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 1,23 g (84%) 5-(diflometyl)-2-(metylsulfonyl)-3-nitropyridin là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 86- 6: Điều chế 6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề, còn gọi là RA10940752, được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-52-6) và 5-(diflometyl)-2-(metylsulfonyl)-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,71 (m, 2H), 6,56 – 6,52 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,09 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm; (M+1) = 455.

Ví dụ 1- 86- 7: Phân tách không đối xứng 6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin triệt quang được đưa qua tinh chế điều chế SFC (cột IA 30 x 250 mm, 45% etanol/0,1% chất biến đổi dietylamin, tốc độ lưu lượng 60 g/phút) để thu được các đồng phân đối hình riêng.

Ví dụ 1- 87: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 87- 1: Điều chế 5-metoxy-N^2-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-52-6) và 2-clo-5-metoxy-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-8 (lưu ý: phản ứng đổi chỗ được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 được thực hiện trong hồi lưu 1-butanol thay vì axetonitril).

Ví dụ 1- 87- 2: Điều chế 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-metoxy-N^2-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2,3-diamin và trietyl orthoaxetat như được mô tả trong Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,07 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,56 (s, 3H) ppm; (M+1) = 455.

Ví dụ 1- 88: Tổng hợp 6-(azetidin-3-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin 2,2,2-trifloaxetat

Ví dụ 1- 88- 1: Điều chế (3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)boronic axit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-52-9) và bis(pinacolato)diboron như được mô tả trong Ví dụ 1-24-2 (được phân lập là hỗn hợp ~1:1 của boronic axit và pinacol este tương ứng).

Ví dụ 1- 88- 2: Điều chế 6-(azetidin-3-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)boronic axit và *tert*-butyl 3-(2-tosylhydrazono)azetidin-1-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-21-8. Sản phẩm của phản ứng này được khử bảo vệ bằng trifloaxetic axit như được mô tả trong Ví dụ

1-12-5: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,19 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,11 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 2H), 4,40 – 4,28 (m, 4H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H) ppm; (M+1) = 460.

Ví dụ 1- 89: Tổng hợp 5,6-dimetoxy-1-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Hỗn hợp khuấy của (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol (0,028 g, 0,092 mmol, Ví dụ 1-52-4) trong toluen (3 mL) được thêm 5,6-dimetoxy-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,019 g, 0,10 mmol). Hỗn hợp được xử lý với xyanometylentributylphosphoran (0,047 g, 0,18 mol). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 h, hỗn hợp được làm ấm đến 75 °C. Sau 1 h gia nhiệt, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được dừng bằng cách thêm 2 giọt dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp sau đó được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/etyl axetat 0-10%) thu được

sản phẩm tinh chế một phần. Vật liệu này được nghiền mịn với 2% dietyl ete in heptan (x 2). Chất rắn sau đó được pha loãng trong 10% metanol trong diclometan, và dung dịch được lọc và được cô để tạo ra 0,021 g (49%) 5,6-dimetoxy-1-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,22 – 8,20 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) ppm; (M+1) = 464.

Ví dụ 1- 90: Tổng hợp 6-(1*H*-imidazol-2-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format

Ví dụ 1- 90- 1: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-carbaldehyt

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol (Ví dụ 1-84) như được mô tả trong Ví dụ 1-86-3.

Ví dụ 1- 90- 2: Điều chế 6-(1*H*-imidazol-2-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format

Huyền phù khuấy của 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-carbaldehyt (0,040 g, 0,093 mmol) trong 1-metyl-2-pyrolidinon (2 mL) được thêm amoni axetat (0,072 g, 0,93 mmol), và dung dịch glyoxal trong nước 40 % (0,053 mL, 0,46 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 120 °C trong bình bịt kín. Sau 16 h, hỗn hợp màu đỏ sậm được để nguội đến nhiệt độ phòng. Tinh chế sắc ký hỗn hợp phản ứng thô (Biotage, cột C18 50 g, chất tách rửa 0-60% nước/metanol/formic axit 0,1%) tạo ra 0,008 g (14%) 6-(1*H*-imidazol-2-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,55 – 8,47 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H) ppm; (M+1) = 471.

Ví dụ 1- 91: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-carbaldehyt (Ví dụ 1-90-1) và 2-oxopropanal như được mô tả trong Ví dụ 1-90-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 9,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,55 – 8,50 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 – 6,72 (m, 1H), 6,61 – 6,51 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,06 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) ppm; (M+1) = 485.

Ví dụ 1- 92: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 92- 1: Điều chế metyl 4-hydroxy-3-((1-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-3-yl)propan-2-yl)oxy)-5-metoxybenzoat

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)propan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-2.

Ví dụ 1- 92- 2: Điều chế metyl 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 4-hydroxy-3-((1-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-3-yl)propan-2-yl)oxy)-5-metoxybenzoat (9,11 g, 25,07 mmol) và triphenylphosphin (9,30 g, 35,10 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL) được thêm dung dịch của bis(2-metoxyetyl)azodicacboxylat (8,56 g, 35,10 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) trong 5 phút. Sau 1 h, hỗn hợp được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Combiflash, 330 g cột silica gel, 5-50% chất tách rửa etyl axetat/heptan) tạo ra 3,68 g (43%) metyl 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 92- 3: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ metyl 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-52-4 đến Ví dụ 1-52-6.

Ví dụ 1- 92- 4: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, CDCl*3*) δ 8,48 – 8,42

(m, 1H), 8,19 – 8,02 (m, 3H), 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,4H), 6,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,6H), 6,58 – 6,52 (m, 2H), 5,39 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 0,4H), 4,51 – 4,43 (m, 0,6H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,96 – 3,90 (m, 3H), 3,81 – 3,77 (m, 3H), 1,19 – 1,12 (m, 3H) ppm (là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang); (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 92- 5: Phân tách không đối xứng 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được tách thành các chất đồng phân không đối quang đơn của nó bằng sắc ký không đối xứng.

Tách #1

Cột: Whelk-O1 21x250mm

Pha động: etanol 50% trong CO_2, dietylamin 0,1%, 70 mL/phút

Quá trình này thu được chất đồng phân không đối quang A (đỉnh 1) và chất đồng phân không đối quang B (đỉnh 4) là các phần tinh khiết (cấu hình tuyệt đối không được biết) và hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang còn lại (đỉnh 2 và 3).

Chất đồng phân không đối quang A: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,15 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,47 (qd, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H) ppm.

Chất đồng phân không đối quang B, còn gọi là RA10947016: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (dq, *J* = 7,8, 6,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) ppm.

Hỗn hợp còn lại của các chất đồng phân không đối quang (đỉnh 2 và 3) từ tách lần thứ nhất được đưa vào sắc ký thứ hai:

Tách #2

Cột: AD-H 21x250 mm

Pha động: metanol 25% trong CO_2, dietylamin 0,5% 45 mL/phút

Quá trình này thu được chất đồng phân không đối quang C (đỉnh 1) và chất đồng phân không đối quang D (đỉnh 2) là các phần tinh khiết (cấu hình tuyệt đối không được biết)

Chất đồng phân không đối quang C: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,47 (qd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm.

Chất đồng phân không đối quang D: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (dq, J = 7,8, 6,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 1- 93: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 93- 1: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-92-3) và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 93- 2: Điều chế 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,23 – 8,20 (m, 1H), 8,17 –

8,11 (m, 1H), 8,00 – 7,96 (m, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 6,80 – 6,75 (m, 1H), 6,54 – 6,49 (m, 2H), 5,34 – 5,32 (m, 2H), 5,16 – 5,14 (m, 0,3H, các chất đồng phân không đối quang cis), 4,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H, các chất đồng phân không đối quang trans), 4,50 – 4,43 (m, 0,3H, các chất đồng phân không đối quang cis), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,96 – 3,89 (m, 6H), 3,81 – 3,76 (m, 3H), 1,18 – 1,12 (m, 3H) ppm (là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang); (M+1) = 449.

Ví dụ 1- 93- 3: Phân tách không đối xứng 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được tách thành các chất đồng phân không đối quang đơn của chúng bằng sắc ký không đối xứng.

Tách #1

Cột: Whelk-O1 21x250 mm

Pha động: Etanol 60% trong CO_2, dietylamin 0,1%, 55 mL/phút

Quá trình này thu được chất đồng phân không đối quang A (đỉnh 1) và chất đồng phân không đối quang B (đỉnh 4) là các phần tinh khiết (cấu hình tuyệt đối không được biết) và hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang còn lại (đỉnh 2 và 3).

Chất đồng phân không đối quang A: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 – 8,12 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,47 (qd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm.

Chất đồng phân không đối quang B: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,53 – 6,51 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (dq, J = 7,8, 6,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm.

Hỗn hợp còn lại của các chất đồng phân không đối quang (đỉnh 2 và 3) từ tách lần thứ nhất được đưa vào sắc ký thứ hai:

Tách #2

Cột: AD-H 21x 250mm

Pha động: Metanol 25% trong CO_2, dietylamin 0,5% 45 mL/phút

Quá trình này thu được chất đồng phân không đối quang C (đỉnh 1) và chất đồng phân không đối quang D (đỉnh 2) là các phần tinh khiết (cấu hình tuyệt đối không được biết):

Chất đồng phân không đối quang C: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 – 8,12 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,47 (qd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm.

Chất đồng phân không đối quang D: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,53 – 6,51 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (dq, J = 7,8, 6,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 1- 94: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 94- 1: Điều chế metyl 4-(benzyloxy)-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)propoxy)-5-metoxybenzoat

Dung dịch khuấy và làm lạnh (-78 °C) của metyl 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxoetoxy)benzoat (0,31 g, 0,70 mmol, Ví dụ 1-52-1) trong tetrahydrofuran (5 mL) được thêm dung dịch metylmagie bromua 3,0M trong dietyl ete (0,29 mL, 0,87 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở -78 °C. Sau 20 phút, phần bổ sung của

dung dịch metylmagie bromua 3,0M trong dietyl ete (0,10 mL, 0,30 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Sau 55 phút, hỗn hợp lạnh được dừng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (5 mL). Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và được pha loãng thêm với nước (5 mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (x 2). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa etyl axetat/heptan) tạo ra sản phẩm không tinh khiết (bị nhiễm keton khởi đầu). Vật liệu này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 1- 94- 2: Điều chế metyl 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)propoxy)-5-metoxybenzoat

Hỗn hợp khuấy của metyl 4-(benzyloxy)-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)propoxy)-5-metoxybenzoat không tinh khiết (0,57 g, 0,75 mmol) trong metanol (30 mL) được thêm 10% paladi trên cacbon (ướt) (0,33 g, 0,31 mmol). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Sau hút chân không cuối cùng, khí quyển được thay bằng hydro qua bóng. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 h, bình được hút chân không, và khí quyển được thay bằng nitơ. Hỗn hợp được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của metanol và diclometan. Cô dịch lọc để tạo ra 0,55 g metyl 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)propoxy)-5-metoxybenzoat (~33% tinh khiết) là chất dầu.

Ví dụ 1- 94- 3: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ metyl 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)propoxy)-5-metoxybenzoat như được mô tả trong Ví dụ 1-52-3 đến Ví dụ 1-52-6.

Ví dụ 1- 94- 4: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-57-9.

Ví dụ 1- 94- 5: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8.

Ví dụ 1- 94- 6: Phân tách không đối xứng 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,32 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 500.

Ví dụ 1- 95: Tổng hợp 7-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridazin

Ví dụ 1- 95- 1: Điều chế (*E*/*Z*)-*N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1-(metylthio)-2-nitroethen-1-amin

Hỗn hợp khuấy của (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (0,73 g, 2,42 mmol, Ví dụ 1-52-6) trong etanol (40 mL) được thêm 1,1-bis(metylthio)-2-nitroetylen (0,63 g, 3,63 mmol). Hỗn hợp màu nâu sáng được gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy. Sau 19 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng, tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp được lọc, và bánh lọc được rửa bằng etanol (10 mL) và được làm khô để tạo ra 0,83 g (82%) (*E*/*Z*)-*N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1-(metylthio)-2-nitroethenamin là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 95- 2: Điều chế (*E*/*Z*)-*N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-nitroacetohydrazonamit

Huyền phù khuấy của (*E*/*Z*)-*N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1-(metylthio)-2-nitroethenamin (0,83 g, 1,98 mmol) trong etanol (15 mL) được thêm hydrazin hydrat (0,39 g, 7,92 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Sau 2,5 h, huyền phù màu rám nắng được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng lượng nhỏ etanol (15 mL) và được làm khô để tạo ra 0,62 g (78%) (*E*/*Z*)-*N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-nitroacetohydrazonamit là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 95- 3: Điều chế *N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-4-nitropyridazin-3-amin

Hỗn hợp khuấy của 40% glyoxal trong nước (0.22 g, 1.53 mmol) và natri cacbonat (0.20 g, 1.84 mmol) trong 2:1:1 nước/etanol/tetrahydrofuran (40 mL) được thêm (*E*/*Z*)-*N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-nitroacetohydrazonamit (0.62 g, 1.53 mmol) thành các phần trong ~ 3 phút. Hỗn hợp màu vàng thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 17 h, hỗn hợp được cô để loại dung môi hữu cơ. Cặn được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (3 x 20 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 40 g, 30-75% chất tách rửa etyl axetat/heptan) thu được 0,39 g (59%) *N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-4-nitropyridazin-3-amin là chất rắn màu cam.

Ví dụ 1- 95- 4: Điều chế N^3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridazin-3,4-diamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *N*-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-4-nitropyridazin-3-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-8.

Ví dụ 1- 95- 5: Điều chế 7-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridazin

Hỗn hợp khuấy của N^3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridazin-3,4-diamin (0,36 g, 0,91 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (5 mL) được thêm trietyl orthoformat (7,13 g, 47,14 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 150 °C. Sau 30 phút, hỗn hợp màu nâu sáng được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 24 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) thu được 0,22 g (58%) 9-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-9*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridazin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 9,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,22 – 8,20 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,65 – 6,63 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm; (M+1) = 406.

Ví dụ 1- 96: Tổng hợp 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Ví dụ 1- 96- 1: Điều chế 5-bromo-3-metoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)benzaldehyt

Hỗn hợp khuấy của 5-bromo-2-hydroxy-3-metoxybenzaldehyt (5,00 g, 21,64 mmol), kali iodua (0,50 g, 3,01 mmol), và kali cacbonat (4,53 g, 32,46 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (30 mL) được thêm 4-metoxybenzyl clorua (3,63 g, 22,72 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 hỗn hợp được chia phần giữa nước và etyl axetat. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Cặn tinh thể hóa lại từ diclometan/hexan để tạo ra 6,20 g (81%) 5-bromo-3-metoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)benzaldehyt là tinh thể rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 96- 2: Điều chế 5-(6-bromo-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ 5-bromo-3-metoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)benzaldehyt và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon như được mô tả trong Ví dụ 1-21-1 đến Ví dụ 1-21-4.

Ví dụ 1- 96- 3: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-(6-bromo-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-21-5.

Ví dụ 1- 96- 4: Điều chế (6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)(8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit và (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit (Ví dụ 1-21-7) như được mô tả trong Ví dụ 1-21-8.

Ví dụ 1- 96- 5: Điều chế 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)(8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-22-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,50 – 6,48 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm; (M+1) = 483.

Ví dụ 1- 97: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hỗn hợp khuấy của 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (0,073 g, 0,15 mmol, Ví dụ 1-96-4) trong 1,4-dioxan (5 ml) được thêm trietylamin (0,021 mL, 0,15 mmol), formic axit (0,007 mL, 0,15 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,018 g, 0,015 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 100 °C. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Xêlit. Dịch lọc được chia phần giữa nước và etyl axetat. Các pha được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng

nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) thu được 0,030 g (49%) 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin là chất rắn màu trắng đục: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,63 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,0, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,69 – 6,88 (m, 2H), 6,61 – 6,47 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm; (M+1) = 405.

Ví dụ 1- 98: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (Ví dụ 1-96-4) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,82 – 6,71 (m, 1H), 6,62 – 6,45 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,46 – 4,34 (m, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 4,22 – 3,99 (m, 5H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H) ppm; (M+1) = 490.

Ví dụ 1- 99: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (Ví dụ 1-96-4) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) 8,42 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,57 – 6,45 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,17 – 4,00 (m, 3H), 3,95 – 3,88 (m, 6H), 3,83 – 3,80 (m, 4H), 3,10 (dd, J = 5,6, 3,8 Hz, 4H) ppm; (M+1) = 490.

Ví dụ 1- 100: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Huyền phù khuấy của 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (0,090 g, 0,19 mmol, Ví dụ 1-96-4) trong toluen (0,5 mL) được thêm metanol (0,075 mL, 1,86 mmol), xêsi cacbonat (0,12 g, 0,37 mmol), và [(2-di-*tert*-butylphosphino-3-metoxy-6-metyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2-aminobiphenyl)]paladi(II) metansulfonat. Hỗn hợp được khử khí bằng nitơ, và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong bình bịt kín. Sau 5 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc qua Xêlit, và cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-4%) thu được 0,043 g (53%) 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin là chất dầu màu hổ phách: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm: (M+1) = 435.

Ví dụ 1- 101: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Ví dụ 1- 101- 1: Điều chế *tert*-butyl 3-((3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)oxy)azetidin-1-cacboxylat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (Ví dụ 1-96-4) và *tert*-butyl 3-hydroxyazetidin-1-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-100.

Ví dụ 1- 101- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *tert*-butyl 3-((3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)oxy)azetidin-1-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-72-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,68 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,86 – 3,80 (m, 5H), 3,24 – 3,17 (m, 2H), 2,43 (s, 3H) ppm; (M+1) = 490.

Ví dụ 1- 102: Tổng hợp 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Ví dụ 1- 102- 1: Điều chế 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt

Hỗn hợp khuấy của (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol (2,30 g, 7,58 mmol, Ví dụ 1-52-4) trong diclometan (50 mL) được thêm periodinan Dess-Martin (3,46 g, 7,91 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp được chia phần giữa dung dịch natri bicacbonat bão hòa và diclometan. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (x 2), nước và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa 50% etyl axetat/hexan đến 100% etyl axetat) thu được 1,85 g (93%) 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 102- 2: Điều chế 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt và 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-23-2) như được mô tả trong Ví dụ 1-23-3 đến Ví dụ 1-23-4: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,50 – 6,48 (m, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz,

1H), 4,33 – 4,20 (m, 3H), 4,07 (dd, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm; (M+1) = 439.

Ví dụ 1- 103: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-102-2) và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 – 8,18 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,53 – 6,47 (m, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,33 – 4,21 (m, 3H), 4,07 (dd, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 486.

Ví dụ 1- 104: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)morpholin

Huyền phù khuấy của 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (0,10 g, 0,23 mmol, Ví dụ 1-102-2) trong toluen khử khí (3 mL) được thêm paladi(II) axetat (0,013 g, 0,057 mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,050 g, 0,10 mmol), morpholin (0,071 mL, 0,80 mmol), và dung dịch kali hydroxit 5,0 M (0,5 mL, 2,50 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 120 °C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 5 h, hỗn hợp được chia phần giữa nước và toluen. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/metanol/amoni hydroxit (85/10/5)/etyl axetat 0-100%) thu được chất bột màu be. Chất bột này được nghiền mịn với hexan, và chất rắn được cô lập bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra 0,061 g (54%) 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)morpholin là chất rắn màu be: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl3$) δ 8,26 – 8,18 (m, 2H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz,

1H), 6,50 – 6,48 (m, 2H), 5,08 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,06 (dd, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 – 3,86 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,24 – 3,17 (m, 4H) ppm; (M+1) = 490.

Ví dụ 1- 105: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-(3-metoxyazetidin-1-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề, còn gọi là RA10813661, được điều chế từ 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-102-2) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-104: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,52 – 6,44 (m, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,40 (tt, *J* = 6,1, 4,3 Hz, 1H), 4,33 – 4,13 (m, 5H), 4,06 (dd, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 – 3,79 (m, 5H), 3,36 (s, 3H) ppm; (M+1) = 490.

Ví dụ 1- 106: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin

Ví dụ 1- 106- 1: Điều chế imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl(8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Hỗn hợp khuấy của 3-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin (0,080 g, 0,39 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL) được thêm nhỏ giọt dung dịch etylmagie bromua 3,0M trong dietyl ete (0,13 mL, 0,39 mmol) qua xi lanh. Sau 50 phút, huyền phù màu vàng sáng được xử lý với dung dịch của 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt (0,10 g, 0,33 mmol, Ví dụ 1-102-1) trong tetrahydrofuran (4 mL) (được thêm *qua* ống thông dò). Dung dịch màu xanh lá cây sáng thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 3,5 h, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (0,25 mL), và hỗn hợp được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) thu được 0,085 g (61%) imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl(8-

metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 106- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl(8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-22-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,08 (dd, J = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H) ppm; (M+1) = 404.

Ví dụ 1- 107: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt (Ví dụ 1-102-1) và 3-bromoimidazo[1,2-*b*]pyridazin như được mô tả trong Ví dụ 1-106-1 đến Ví dụ 1-106-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,36 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,53 – 6,50 (m, 2H), 5,09 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 3H), 4,07 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm; (M+1) = 405.

Ví dụ 1- 108: Tổng hợp 7-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin

Ví dụ 1- 108- 1: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(7-metoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)metanol

Dung dịch khuấy và làm lạnh (-78 °C) của 5-(6-bromo-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin (0,20g, 0,57 mmol, Ví dụ 1-96-2) trong tetrahydrofuran (5 mL) được thêm dung dịch *n*-butyllithi 1,6M trong hexan (0,43 mL, 0,68

mmol). Sau 5 phút, dung dịch của 7-metoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-carbaldehyt (0,10 g, 0,57 µmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được thêm. Sau 30 phút, dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được chia phần giữa nước và etyl axetat. Sản phẩm không tan hoặc là trong lớp hữu cơ hoặc lớp nước (sản phẩm được xử lý giữa các pha). Pha hữu cơ (bao gồm sản phẩm không tan) được rửa bằng nước muối và được cô. Cặn được tạo huyền phù trong lượng nhỏ etyl axetat, và chất rắn màu trắng được gom bằng cách lọc. Chất rắn được tạo huyền phù trong diclometan và được cô đến khô để tạo ra 0,050 g (20%) (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(7-metoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)metanol là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 108- 2: Điều chế 7-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(7-metoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-22-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,51 – 6,39 (m, 2H), 6,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) ppm; (M+1) = 434.

Ví dụ 1- 109: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1H-pyrolo[2,3-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 109- 1: Điều chế 5-(6-(bromometyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin

Hỗn hợp khuấy của (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol (0,30 g, 0,99 mmol, Ví dụ 1-52-4) trong tetrahydrofuran (25 mL) được thêm nhựa triphenylphosphin (0,78 g, 2,34 mmol). Hỗn hợp được xử lý với cacbon tetrabromua (0,33 g, 0,99 mmol). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến 80 °C. Sau 2 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Xêlit với sự trợ

giúp của diclometan. Cô dịch lọc để tạo ra chất dầu thô that được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 1- 109- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1H-pyrolo[2,3-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-(6-(bromometyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metoxypyridin và *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-55. Sản phẩm của phản ứng này được khử bảo vệ bằng trifloaxetic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-12-5:^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,71 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm; (M+1) = 404.

Ví dụ 1- 110: Tổng hợp 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 110- 1: Điều chế 1-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(6-bromopyridin-3-yl)etan-1-on và xyclopropylboronic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-55.

Ví dụ 1- 110- 2: Điều chế 2-bromo-1-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)etan-1-on

Hỗn hợp khuấy của 33% hydrobromic axit trong axit axetic (20 mL) được thêm 1-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)etanon (3,75 g, 23,26 mmol). Huyền phù màu vàng được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 20 phút, hỗn hợp được xử lý với dung dịch của brom (4,48 g, 27,92 mmol) trong cloform (20 mL) (được thêm nhỏ giọt trong 60 phút). Huyền phù màu vàng cam thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút (tổng thời gian phản ứng 120 phút), hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (150 mL) và nước (150 mL). Hỗn hợp hai pha axit được làm trung tính bằng cách thêm từ từ natri bicacbonat rắn. Khi độ pH bằng ~ 7, các pha được tách. Pha nước được chiết với etyl axetat (75 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được

rửa bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa (75 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 120 g cột vàng silica gel, 10-20% chất tách rửa etyl axetat/heptan) thu được 4,16 g (75%) 2-bromo-1-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)etanon là chất dầu màu nâu đỏ mà bị đóng rắn tại chỗ.

Ví dụ 1- 110- 3: Điều chế metyl 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat (A) và metyl 8-metoxy-2-(6-propylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat (B)

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat và 2-bromo-1-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)etanon như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3. Chất tương tự *n*-propyl cũng được phân lập từ trình tự này.

Ví dụ 1- 110- 4: Điều chế (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ metyl 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-52-4 đến Ví dụ 1-52-6.

Ví dụ 1- 110- 5: Điều chế 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề, còn gọi là RA10607080, được điều chế trong ba bước từ (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-110-4) và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 6,56 – 6,52 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,11 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H) 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,05 – 0,95 (m, 4H) ppm; (M+1) = 415.

Ví dụ 1- 111: Tổng hợp 1-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-110-4) và 1-flo-2-nitrobenzen như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,11 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,08 – 1,99 (m, 5,6 Hz, 1H), 1,06 – 0,96 (m, 4H) ppm; (M+1) = 414.

Ví dụ 1- 112: Tổng hợp 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-110-4) và 2-clo-6-metyl-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,11 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 4H) ppm; (M+1) = 429.

Ví dụ 1- 113: Tổng hợp 1-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-110-4) và 4-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*) δ 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,12 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,05 – 0,98 (m, 4H) ppm; (M+1) = 415.

Ví dụ 1- 114: Tổng hợp 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-a]pyrazin

Ví dụ 1- 114- 1: Điều chế 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylic axit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat (Ví dụ 1-110-3A) như được mô tả trong Ví dụ 1-18-5.

Ví dụ 1- 114- 2: Điều chế 2-bromo-1-(2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etan-1-on

Huyền phù khuấy của 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylic axit (0,48 g, 1,45 mmol) trong diclometan (20 mL) và *N*,*N*-dimetylformamit (0,050 mL) được thêm oxalyl clorua (0,30 mL, 3,51 mmol). Chất rắn được hòa tan và lưu ý bốc hơi nhanh. Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 90 phút, dung dịch được cô để tạo ra 0,55 g 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacbonyl clorua hydroclorua là chất rắn màu trắng. Vật liệu này được tạo huyền phù trong 1:1 tetrahydrofuran/axetonitril (20 mL) và được thêm nhỏ giọt trong 10 phút vào hỗn hợp khuấy và làm nguội (0 °C) của dung dịch (trimetylsilyl)diazometan 2,0M trong dietyl ete (9,0 mL, 18,00 mmol) và tetrahydrofuran (15 mL). Hỗn hợp màu vàng thu được được để khuấy ở 0 °C. Sau 1 h, bể nước đá được loại ra, và hỗn hợp màu vàng được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 19 h, hỗn hợp được làm nguội lại đến 0 °C trong khi 48% hydrobromic axit trong nước (6,0 mL, 53,40 mmol) được thêm nhỏ giọt trong 5 phút (lưu ý bốc hơi mạnh khi thêm). Sau 10 phút, hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL), và độ pH được điều chỉnh đến ~ 8 bằng cách thêm natri bicacbonat rắn. Các pha được tách, và hỗn hợp bazơ được chiết với etyl axetat (40 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 24 g, chất tách rửa etyl axetat/heptan 20-50%) thu được 0,32 g (56%) 2-bromo-1-(2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etanon là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 114- 3: Điều chế (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)metanon

Hỗn hợp khuấy của 2-bromo-1-(2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etanon (0,32 mg, 0,80 mmol) trong axetonitril (25 mL) được thêm (*E*)-*N*,*N*-dimetyl-*N*'-(pyrazin-2-yl)formimidamit (0,18 g, 1,17 mmol). Dung dịch màu vàng được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 42 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 24 g, 0-5% 2M amoniac trong chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,096 g (28%) (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)metanon là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 114- 4: Điều chế 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-a]pyrazin

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)metanon (0,096 g, 0,22 mmol) trong metanol (10 mL) được thêm natri bohydrua (0,025 g, 0,65 mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp được xử lý với dung dịch hydrochloric axit 1N (1 mL) và được cô. Cặn được hòa tan trong trifloaxetic axit (5 mL) và được xử lý với trietylsilan (0,079 g, 0,67 mmol). Hỗn hợp màu vàng thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phần bổ sung của trietylsilan (0,47 g) được thêm, và phản ứng được để khuấy. Sau 2 h, hỗn hợp được cô, và cặn được chia phần giữa cloform (20 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết với cloform (2 x 20 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 12 g cột vàng silica gel, 0-5% amoniac 2M trong chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,015 g (16%) 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin là chất dầu màu vàng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,11

(dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 5H) ppm; (M+1) = 415.

Ví dụ 1- 115: Tổng hợp 9-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-9*H*-purin

Ví dụ 1- 115- 1: Điều chế (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ metyl 2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat (Ví dụ 1-110-3A) như được mô tả trong Ví dụ 1-52-4.

Ví dụ 1- 115- 2: Điều chế 9-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-9*H*-purin

Hỗn hợp khuấy của (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol (0,28 g, 0,89 mmol), 9*H*-purin (0,11 g, 0,89 mmol), và triphenylphosphin (0,33 g, 1,25 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) được thêm dung dịch của (*E*)-bis(2-metoxyetyl) diazen-1,2-dicacboxylat (0,29 g, 1,25 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL). Hỗn hợp màu vàng thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 3 h, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (50 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 24 g, 100% heptan to 5% chất tách rửa metanol/diclometan) tạo ra chất rắn màu trắng không tinh khiết. Tinh chế sắc ký lần thứ hai (CombiFlash, cột vàng silica gel 24 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-5%) thu được 0,075 g (20%) 9-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-9H-purin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*) δ 9,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,11 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,04 – 0,98 (m, 4H) ppm; (M+1) = 416.

Ví dụ 1- 116: Tổng hợp 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 116- 1: Điều chế 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-110-4) và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 116- 2: Điều chế 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và *tert*-butyl 3-hydroxyazetidin-1-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-72-1 đến Ví dụ 1-72-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 – 6,49 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,10 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,23 – 3,11 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 4H) ppm; (M+1) = 500.

Ví dụ 1- 117: Tổng hợp (3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol

Ví dụ 1- 117- 1: Điều chế metyl 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-110-4) và metyl 6-clo-5-nitronicotinat như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 117- 2: Điều chế (3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ metyl 3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-52-4: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,48 – 8,43 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,55 – 6,50 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,19 (br s, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,05 – 0,95 (m, 4H) ppm; (M+1) = 445.

Ví dụ 1- 118: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 118- 1: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-metylpyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 118- 2: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 2H), 7,63 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 – 6,51 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,14 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,56 (s, 6H) ppm; (M+1) = 470.

Ví dụ 1- 119: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 118-1-1) và 2-metyl-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-67: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,76 – 8,70 (m, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 6,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,50 – 4,42 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,55 (s, 3H) ppm; (M+1) = 469.

Ví dụ 1- 120: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 118-1-1) và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 – 6,51 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,17 – 5,13 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,59 (s, 3H) ppm; (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 120- 1: Phân tách không đối xứng 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 121: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 118-1-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-97: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 – 8,42 (m, 1H), 8,13 – 8,09 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 – 6,53 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,14 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, J =

11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) ppm; (M+1) = 389.

Ví dụ 1- 122: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 118-1-1) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 6,54 – 6,50 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,13 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 4,22 – 4,18 (m, 2H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) ppm; (M+1) = 474.

Ví dụ 1- 123: Tổng hợp 1-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)azetidin-3-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 118-1-1) và 3-hydroxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,54 – 6,50 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,13 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 2H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 - 3,72 (m, 2H), 2,57 (s, 3H) ppm; (M+H) = 460.

Ví dụ 1- 124: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-(3-metoxyazetidin-1-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Ví dụ 1- 124- 1: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat và 2-bromo-1-(6-metylpyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-4.

Ví dụ 1- 124- 2: Điều chế 8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-102-1.

Ví dụ 1- 124- 3: Điều chế 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt và 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-23-2) như được mô tả trong Ví dụ 1-23-3 đến Ví dụ 1-23-4.

Ví dụ 1- 124- 4: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-(3-metoxyazetidin-1-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề, còn gọi là RA10854918, được điều chế từ 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-102-2) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-104: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,55 – 6,46 (m, 2H), 5,13 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,44 – 4,24 (m, 2H), 4,24 – 4,14 (m, 4H), 4,06 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 3,87 – 3,79 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) ppm; (M+1) = 474.

Ví dụ 1- 125: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-propylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong sáu bước từ metyl 8-metoxy-2-(6-propylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-cacboxylat (Ví dụ 1-110-3B) và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-4 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400

Mhz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,56 – 6,54 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,13 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 417.

Ví dụ 1- 126: Tổng hợp 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 126- 1: Điều chế 2-bromo-1-(6-etylpyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(6-etylpyridin-3-yl)etan-1-on và brom như được mô tả trong Ví dụ 1-110-2.

Ví dụ 1- 126- 2: Điều chế (2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong sáu bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat và 2-bromo-1-(6-etylpyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-6.

Ví dụ 1- 126- 3: Điều chế 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) 8,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,56 – 6,54 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,14 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,84 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 403.

Ví dụ 1- 127: Tổng hợp 4-(3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Ví dụ 1- 127- 1: Điều chế 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 127- 2: Điều chế 4-(3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 – 7,54 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,14 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,20 – 3,16 (m, 4H), 2,83 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 128: Tổng hợp 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế two steps từ 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-127-1) và tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-72-1 đến Ví dụ 1-72-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$ δ 8,55 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,15 – 5,11(m, 1H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,99 – 3,73 (m, 5H), 3,18 (dd, *J* = 8,0, 6,2 Hz, 2H), 2,83 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 129: Tổng hợp 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-5-metoxy-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,57 – 8,55 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,84 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); (M+1) = 433.

Ví dụ 1- 130: Tổng hợp 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxypyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Ví dụ 1- 130- 1: Điều chế (2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong năm bước từ 5-bromo-2-((4-metoxybenzyl)oxy)phenol (Ví dụ 1-21-1) và 2-bromo-1-(6-etylpyridin-3-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-126-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-21-2 đến Ví dụ 1-21-5.

Ví dụ 1- 130- 2: Điều chế 6-bromo-3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)boronic axit và (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit (Ví dụ 1-21-7) như được mô tả trong Ví dụ 1-21-8.

Ví dụ 1- 130- 3: Điều chế 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxypyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-100: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz,

1H), 4,31 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,83 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 433.

Ví dụ 1- 131: Tổng hợp 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (Ví dụ 1-130-2) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,45 – 4,36 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,78 – 3,73 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 132: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(triflometyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-metylpyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-3-nitro-5-(triflometyl)pyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 – 6,56 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,17 – 5,15 (m, 1H), 4,37 – 4,33 (m, 1H), 4,11 – 4,06 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,59 (s, 3H) ppm; (M+1) = 457.

Ví dụ 1- 133: Tổng hợp 3-((2-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 133- 1: Điều chế 4,6-dimetylnicotinoyl clorua hydroclorua

Huyền phù khuấy của 4,6-dimetylnicotinic axit (4,32 g, 28,58 mmol) trong thionyl clorua (30 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 30 phút, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ

phòng và được cô để thu được 5,89 g (100%) 4,6-dimetylnicotinoyl clorua hydroclorua là chất rắn màu nâu.

Ví dụ 1- 133- 2: Điều chế 2-bromo-1-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)etan-1-on

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 4,6-dimetylnicotinoyl clorua hydroclorua (5,89 g, 28,58 mmol) trong axetonitril (50 mL) ở được thêm nhỏ giọt dung dịch trimetylsilyldiazometan 2,0 M(trong hexan) (57,2 mL, 144,33 mmol) trong 30 phút. Sau khi hoàn thành thêm, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 3 h, hỗn hợp được xử lý với dung dịch hydrobromic axit nước 48% (10 mL). Sau 30 phút, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được làm trung tính bằng cách thêm natri bicacbonat rắn. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/heptan 15-70%) tạo ra 1,35 g (21%) 2-bromo-1-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)etan-1-on là chất rắn màu be.

Ví dụ 1- 133- 3: Điều chế 3-((2-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 133- 4: Điều chế 3-((2-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,56 – 6,53 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,32 – 5,22 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,7, 8,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 3H) ppm; (M+1) = 433.

Ví dụ 1- 134: Tổng hợp 3-((2-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 4,08 (dd, *J* = 11,7, 8,8 Hz, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (s, 3H) ppm; (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 135: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 135- 1: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(4-metoxyphenyl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 135- 2: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,05 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,6, 8,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,66 (br s, 2H), 1,54 (s, 6H) ppm; (M+1) = 485.

Ví dụ 1- 136: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 2H), 6,57 – 6,55 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,06 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 11,6, 8,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H) ppm; (M+1) = 484.

Ví dụ 1- 137: Tổng hợp 6-bromo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua

Ví dụ 1- 137- 1: Điều chế (2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat và 2-bromo-1-(4-(diflometoxy)phenyl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-4.

Ví dụ 1- 137- 2: Điều chế 6-bromo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua

Hỗn hợp khuấy của 6-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,67 g, 3,38 mmol) và (2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol (1,00 g, 2,96 mmol) trong toluen (30 mL) được thêm xyanometylentributylphosphoran (1,13 g, 4,43 mmol). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 h, hỗn hợp được làm ấm đến 60 °C và stirring was continued. Sau 2,5 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 40 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) tạo ra 0,55 g (36%) 6-bromo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng. Phần nhỏ của vật liệu này được xử lý với hydro clorua 4M dư trong 1,4-dioxan

để tạo ra 6-bromo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD*3*OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 7,03 – 6,63 (m, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,13 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H) ppm; (M+1) = 518.

Ví dụ 1- 138: Tổng hợp 3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua

Hỗn hợp khuấy của 6-bromo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (0,050 g, 0,096 mmol) trong metanol (10 mL) được thêm 10% paladi trên cacbon (0,070 g). Huyền phù được khử khí và được nạp đầy lại bằng nitơ (x 3). Hỗn hợp được khử khí lại, và hydro được thêm qua bóng. Sau 40 phút, hỗn hợp được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của diclometan. Cô dịch lọc, được hòa tan into diclometan, và được lọc lại qua thiết bị lọc TF 0,1 □m. Dịch lọc được xử lý với hydro clorua 4M dư trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp được cô, và cặn được tạo huyền phù trong etyl axetat. Huyền phù được cô, và cặn được tạo huyền phù lại trong etyl axetat/dietyl ete (~1/5). Pha lỏng được gạn ra, và chất rắn được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,020 g (44%) 3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 9,49 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,03 – 6,63 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 5,13 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H) ppm; (M+1) = 440.

Ví dụ 1- 139: Tổng hợp 4-(3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-137-2) và

2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,74 – 6,25 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 5,10 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,56 (s, 6H) ppm; (M+1) = 522.

Ví dụ 1- 140: Tổng hợp 1-(3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-N,N-dimetylazetidin-3-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-137-2) và *N*,*N*-dimetylazetidin-3-amin hydrobromua như được mô tả trong Ví dụ 1-65: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 3H), 6,74 – 6,27 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 2,23 (s, 6H) ppm; (M+1) = 538.

Ví dụ 1- 141: Tổng hợp 3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-*N*-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-137-2) và metylamin như được mô tả trong Ví dụ 1-65: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 6,71 – 6,30 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,91 (s, 3H) ppm; (M+1) = 469.

Ví dụ 1- 142: Tổng hợp 7-clo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Ví dụ 1- 142- 1: Điều chế 2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol và manganeza(IV) oxit như được mô tả trong Ví dụ 1-86-3.

Ví dụ 1- 142- 2: Điều chế (7-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)(2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-23-2) và 2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 1-23-3.

Ví dụ 1- 142- 3: Điều chế 7-clo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)(2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-22-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,69 – 6,32 (m, 3H), 5,11 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H) ppm; (M+1) = 474.

Ví dụ 1- 143: Tổng hợp 1-(3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-3-metylazetidin-3-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 7-clo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin và 3-metylazetidin-3-ol hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-104: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 6,69 – 6,31 (m, 5H), 5,09 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,04 – 3,93 (m, 4H), 3,91 – 3,86 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,64 (s, 3H) ppm; (M+1) = 525.

Ví dụ 1- 144: Tổng hợp 3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (RA10878158)

Hợp chất tiêu đề được cô lập là sản phẩm bên từ Ví dụ 1-143: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,34 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 9,1, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 6,69 – 6,32 (m, 3H), 5,10 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,01 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H) ppm; (M+1) = 440.

Ví dụ 1- 145: Tổng hợp 7-clo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(metoxy)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hỗn hợp khuấy của (7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)(2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol (0,010 g, 0,020 mmol, Ví dụ 1-142-3) trong diclometan (3 mL) được thêm deoxo-fluor (0,007 g, 0,031 mmol). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 h, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm metanol (0,5 mL). Sau 15 phút, bốn giọt dung dịch kali hydroxit 2N được thêm, và hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Các pha được tách, và pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 4 g, chất tách rửa metanol/diclometan 0-10%) tạo ra 0,003 g (29%) 7-clo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(metoxy)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin là chất màng màu vàng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,72 – 6,33 (m, 3H), 5,72 (s, 1H), 5,17 – 5,10 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,08 – 4,04 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (s, 3H) ppm; (M+1) = 504.

Ví dụ 1- 146: Tổng hợp 4-(3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 7-clo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-142-3) và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-23-5: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H),

7,20 – 7,10 (m, 2H), 6,69 – 6,32 (m, 3H), 5,10 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,01 (dd, *J* = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 521.

Ví dụ 1- 147: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 147- 1: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(pyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 147- 2: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,69 – 8,66 (m, 1H), 8,62 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 6,55 – 6,53 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,18 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,73 (br s, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 456.

Ví dụ 1- 148: Tổng hợp 6-(1H-imidazol-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-147-1) và 1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-67: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, *J* =

2,3 Hz, 1H), 7,87 – 7,85 (m, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,30 (m, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 1H), 6,59 – 6,55 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,19 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H) ppm; (M+1) = 441.

Ví dụ 1- 149: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 149- 1: Điều chế 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metylthiazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(2-metylthiazol-4-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 149- 2: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metylthiazol và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,52 – 6,50 (m, 2H), 5,38 – 5,30 (m, 3H), 4,49 (dd, *J* = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,56 (s, 6H) ppm; (M+1) = 476.

Ví dụ 1- 150: Tổng hợp 4-(6-((6-(3-(1*H*-imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metylthiazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metylthiazol (Ví dụ 1-149-1) và 1-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,20

(dd, J = 1,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,14 (m, 2H), 6,55 – 6,48 (m, 2H), 5,38 – 5,30 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 4,49 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,70 (s, 3H) ppm; (M+1) = 499.

Ví dụ 1- 151: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metylthiazol (Ví dụ 1-149-1) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,55 – 6,48 (m, 2H), 5,38 – 5,27 (m, 3H), 4,49 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 1H), 3,96 – 3,88 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,23 – 3,15 (m, 4H), 2,70 (s, 3H) ppm; (M+1) = 480.

Ví dụ 1- 152: Tổng hợp 4-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-xyclopropylthiazol

Ví dụ 1- 152- 1: Điều chế 2-bromo-1-(2-xyclopropylthiazol-4-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-xyclopropylthiazol-4-cacbonyl clorua như được mô tả trong Ví dụ 1-133-2.

Ví dụ 1- 152- 2: Điều chế 4-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-xyclopropylthiazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(2-xyclopropylthiazol-4-yl)etan-1-on, và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,44 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,12 – 8,01 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,56 – 6,48 (m, 2H), 5,39 – 5,27 (m, 3H), 4,47 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 1,32 – 0,96 (m, 4H) ppm; (M+1) = 421.

Ví dụ 1- 153: Tổng hợp 4-(3-((2-(2-xyclopropylthiazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 153- 1: Điều chế 2-xyclopropyl-4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)thiazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(2-xyclopropylthiazol-4-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-152-1), và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 153- 2: Điều chế 4-(3-((2-(2-xyclopropylthiazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-xyclopropyl-4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)thiazol và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,54 – 6,47 (m, 2H), 5,35 – 5,27 (m, 3H), 4,48 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,17 – 1,05 (m, 2H), 1,08 – 0,96 (m, 2H) ppm; (M+1) = 502.

Ví dụ 1- 154: Tổng hợp 2-xyclopropyl-4-(8-metoxy-6-((6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)thiazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-xyclopropyl-4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)thiazol (Ví dụ 1-153-1) và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: . ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,55 – 6,47 (m, 2H), 5,39 – 5,27 (m, 3H), 4,47 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 1,17 – 0,93 (m, 4H) ppm; (M+1) = 451.

Ví dụ 1- 155: Tổng hợp 4-(3-((2-(2,5-dimetylthiazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 155- 1: Điều chế 2-bromo-1-(2,5-dimetylthiazol-4-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 2,5-dimetylthiazol-4-cacboxylic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-133-1 đến Ví dụ 1-133-2.

Ví dụ 1- 155- 2: Điều chế 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2,5-dimetylthiazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(2,5-dimetylthiazol-4-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 155- 3: Điều chế 4-(3-((2-(2,5-dimetylthiazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2,5-dimetylthiazol và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,18 – 8,06 (m, 2H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,18 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,60 (s, 6H) ppm; (M+1) = 490.

Ví dụ 1- 156: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(2-metyloxazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 156- 1: Điều chế 2-bromo-1-(2-metyloxazol-4-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 2-metyloxazol-4-cacboxylic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-133-1 đến Ví dụ 1-133-2.

Ví dụ 1- 156- 2: Điều chế 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metyloxazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(2-metyloxazol-4-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 156- 3: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(2-metyloxazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metyloxazol và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,53 – 6,47 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,19 (dd, J = 6,9, 2,5, 1H), 4,40 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,5, 6,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 460.

Ví dụ 1- 157: Tổng hợp 4-(3-((2-(2,5-dimetyloxazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 157- 1: Điều chế 2-bromo-1-(2,5-dimetyloxazol-4-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 2,5-dimetyloxazol-4-cacboxylic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-133-1 đến Ví dụ 1-133-2.

Ví dụ 1- 157- 2: Điều chế 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2,5-dimetyloxazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(2,5-dimetyloxazol-4-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 157- 3: Điều chế 4-(3-((2-(2,5-dimetyloxazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-(6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2,5-dimetyloxazol và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 2H), 6,54 – 6,46 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,05 (dd, J = 7,9, 2,9

Hz, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 473.

Ví dụ 1- 158: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 158- 1: Điều chế 2-bromo-1-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-110-2.

Ví dụ 1- 158- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,44 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 – 6,53 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,08 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,52 – 4,43 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 – 3,71 (m, 2H), 3,43 (s, 3H) ppm; (M+1) = 449.

Ví dụ 1- 159: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 159- 1: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-158-1), và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 159- 2: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 – 7,99 (m, 2H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,08 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,55 – 4,42 (m, 2H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 – 3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,67 (bs, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 530.

Ví dụ 1- 160: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 2H), 7,69 – 7,53 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,58 – 6,56 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,57 – 4,42 (m, 2H), 4,31 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 – 3,62 (m, 5H), 3,43 (s, 3H) ppm; (M+1) = 529.

Ví dụ 1- 161: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-158-1), và 2-clo-5-metoxy-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H),

7,67 – 7,53 (m, 2H), 6,89 – 6,76 (m, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,08 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 2H), 4,29 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,43 (s, 3H) ppm; (M+1) = 479.

Ví dụ 1- 162: Tổng hợp 3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 162- 1: Điều chế 2-bromo-1-(6-etoxypyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 6-etoxynicotinic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-133-1 đến Ví dụ 1-133-2.

Ví dụ 1- 162- 2: Điều chế 3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-etoxypyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,44 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,19 – 8,16 (m, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,77 – 6,72 (m, 1H), 6,55 – 6,53 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,08 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 163: Tổng hợp 3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-etoxypyridin-3-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-162-1), và 2-clo-5-metoxy-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,08 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 449.

Ví dụ 1- 164: Tổng hợp (3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol

Ví dụ 1- 164- 1: Điều chế metyl 3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-etoxypyridin-3-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-162-1), và metyl 6-clo-5-nitronicotinat như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 164- 2: Điều chế (3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-117-1: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,64 – 7,54 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,57 – 6,50 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,07 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,42 – 4,26 (m, 3H), 4,06 (dd, J = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 449.

Ví dụ 1- 165: Tổng hợp 3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 165- 1: Điều chế (2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat và 2-bromo-1-(6-etoxypyridin-3-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-162-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-4.

Ví dụ 1- 165- 2: Điều chế 5-(6-(bromometyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)-2-etoxypyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol và cacbon tetrabromua như được mô tả trong Ví dụ 1-109-1.

Ví dụ 1- 165- 3: Điều chế 3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-(6-(bromometyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)-2-etoxypyridin và *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-55. Sản phẩm của phản ứng này được khử bảo vệ bằng trifloaxetic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-12-5: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 9,41 (s, 1H), 8,32 – 8,26 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,52 – 6,42 (m, 2H), 5,12 – 5,04 (m, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,28 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 418.

Ví dụ 1- 166: Tổng hợp 3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-metoxy-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,28 – 8,17 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,24 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,58 – 6,49 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,15 (dd, *J* = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm; (M+1) = 471.

Ví dụ 1- 167: Tổng hợp 1-(3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-3-metylazetidin-3-ol

Ví dụ 1- 167- 1: Điều chế 3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 167- 2: Điều chế 1-(3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-3-metylazetidin-3-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 3-metylazetidin-3-ol hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 73 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 6,55 – 6,47 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,14 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 3,96 – 3,88 (m, 2H), 3,80 – 3,77 (m, 5H), 1,64 (s, 3H) ppm; (M+1) = 526.

Ví dụ 1- 168: Tổng hợp 3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của 3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,14 g, 0,25 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) được thêm dung dịch lithi nhôm hydrua 2,0M trong tetrahydrofuran (0,32 mL, 0,64 mmol). Sau 5 phút, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm nước (5 giọt) và dung dịch natri hydroxit 50% (3 giọt). Hỗn hợp được pha loãng với diclometan, và dung dịch thu được được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa metanol/etyl axetat 0-30%) tạo ra 0,064 g (59%) 3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,44 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,59 – 6,50 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,15 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H) ppm; (M+1) = 441.

Ví dụ 1- 169: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 169- 1: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế three steps từ (8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 và Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 169- 2: Điều chế *tert*-butyl 4-(4-(3-((8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và (1-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)boronic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-4.

Ví dụ 1- 169- 3: Điều chế 3-((8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của *tert*-butyl 4-(4-(3-((8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxi-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (0,12 g, 0,21 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) được thêm hydro clorua 4,0M trong 1,4-dioxan (2,0 mL, 8,00 mmol). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được chia phần giữa etyl axetat và nước. Pha nước được rửa bằng etyl axetat. Pha nước được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và sau đó nó được chiết với hỗn hợp 1:5 của isopropanol / cloform. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô để tạo ra 0,073 g (77%) 3-((8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, CDCl*3*) δ 8,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,54 – 6,47 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,35 – 4,20 (m, 4H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,82 (s,

3H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 2,86 – 2,75 (m, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 2H), 2,05 – 1,97 (m, 2H) ppm; (M+1) = 447.

Ví dụ 1- 170: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 170- 1: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, cloaxeton, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 170- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và (1-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)boronic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-169-2 đến Ví dụ 1-169-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,51 – 6,49 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,36 – 4,07 (m, 3H), 3,86 – 3,75 (m, 4H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 2H), 2,28 – 2,20 (m, 2H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 461.

Ví dụ 1- 171: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(pyridin-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-170-1) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,88 (dd, *J* = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H),

4,23 – 4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 389.

Ví dụ 1- 172: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-170-1) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,22 – 4,09 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,74 – 3,68 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 392.

Ví dụ 1- 173: Tổng hợp 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 173- 1: Điều chế 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-xyclopropyletan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 173- 2: Điều chế 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và (1-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)boronic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-169-2 và Ví dụ 1-169-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,51 – 6,49 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,35 – 4,25 (m, 2H), 4,00 (dd, *J* = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,34 – 3,27 (m, 2H), 2,89 – 2,77 (m, 2H), 2,30 – 2,20 (m, 2H), 2,05 –

1,93 (m, 2H), 1,10 – 1,00 (m, 1H), 0,78 – 0,68 (m, 1H), 0,68 – 0,58 (m, 2H), 0,41 – 0,31 (m, 1H) ppm; (M+1) = 487.

Ví dụ 1- 174: Tổng hợp 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-173-1) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,56 – 6,48 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,29 (dd, *J* = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 1H), 0,80 – 0,56 (m, 3H), 0,40 – 0,32 (m, 1H) ppm; (M+1) = 418.

Ví dụ 1- 175: Tổng hợp 4-(3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-173-1) và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,50 – 6,46 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,29 (dd, *J* = 11,3, 2,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,10 – 1,00 (m, 1H), 0,77 – 0,68 (m, 1H), 0,69 – 0,56 (m, 2H), 0,41 – 0,29 (m, 1H) ppm; (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 176: Tổng hợp 3-((2-isopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format

Ví dụ 1- 176- 1: Điều chế 6-iodo-3-((2-isopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 1-bromo-3-metylbutan-2-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 176- 2: Điều chế 3-((2-isopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((2-isopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,22 (dd, *J* = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (dd, *J* = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 – 3,67 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 420.

Ví dụ 1- 177: Tổng hợp 4-(3-((2-isopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-3,5-dimetylisoxazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((2-isopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-176-1) và 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol như được mô tả trong Ví dụ 1-55: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,54 – 6,50 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,26 (dd, *J* = 11,3, 2,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,87 – 3,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,09 - 1,91 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 435.

Ví dụ 1- 178: Tổng hợp 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 178- 1: Điều chế 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-xyclopropylpropan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 178- 2: Điều chế 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-55.

Ví dụ 1- 178- 3: Phân tách không đối xứng 3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được tách thành các chất đồng phân không đối quang đơn bằng sắc ký không đối xứng.

Tách #1

Cột: Whelk-O1 21x250 mm

Pha động: Etanol 60% trong CO_2, dietylamin 0,1%, 55 mL/phút

Quá trình này thu được chất đồng phân không đối quang A (đỉnh 3) và chất đồng phân không đối quang B (đỉnh 4) là các phần tinh khiết (cấu hình tuyệt đối không được biết) và hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang còn lại (đỉnh 1 và 2)

Chất đồng phân không đối quang A: ^{1}H NMR (600 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,52 – 6,46 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 9,1, 7,1 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,04 – 0,96 (m, 1H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,65 - 0,59 (m, 1H), 0,50 - 0,43 (m, 1H) ppm; (M+1) = 432.

Chất đồng phân không đối quang B: ^{1}H NMR (600 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 0,9 Hz, 1H),

6,51 – 6,47 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,34 (qd, *J* = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (dd, *J* = 9,6, 2,2 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,08 – 1,02 (m, 1H), 0,70 - 0,60 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 1H), 0,37 - 0,30 (m, 1H) ppm; (M+1) = 432.

Hỗn hợp còn lại của các chất đồng phân không đối quang (đỉnh 2 và 3) từ tách lần thứ nhất được đưa vào sắc ký thứ hai:

Tách #2

Cột: AD-H 21x250 mm

Pha động: Metanol 25% trong CO_2, dietylamin 0,5% 45 mL/phút

Quá trình này thu được chất đồng phân không đối quang C (đỉnh 1) và chất đồng phân không đối quang D (đỉnh 2) là các phần tinh khiết (cấu hình tuyệt đối không được biết)

Chất đồng phân không đối quang C: ^{1}H NMR (600 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,52 – 6,46 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,01 (dd, *J* = 9,1, 7,1 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,04 – 0,96 (m, 1H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,65 - 0,59 (m, 1H), 0,50 - 0,43 (m, 1H) ppm; (M+1) = 432.

Chất đồng phân không đối quang D: ^{1}H NMR (600 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,51 – 6,47 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,34 (qd, *J* = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (dd, *J* = 9,6, 2,2 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,08 – 1,02 (m, 1H), 0,70 - 0,60 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 1H), 0,37 - 0,30 (m, 1H) ppm; (M+1) = 432.

Ví dụ 1- 179: Tổng hợp 3-((2-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 179- 1: Điều chế 2-bromo-1-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-110-2.

Ví dụ 1- 179- 2: Điều chế 3-((2-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 6,65 (t, J = 55 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,28 – 5,22 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H) ppm; (M+1) = 425.

Ví dụ 1- 180: Tổng hợp 3-((2-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 180- 1: Điều chế 2-bromo-1-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 2-xyclopropylpyrimidin-5-cacboxylic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-133-1 đến Ví dụ 1-133-2.

Ví dụ 1- 180- 2: Điều chế 3-((2-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)etan-1-on, và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,61 – 8,57 (m, 2H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,13 (dd, J = 7,8, 2,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 1,17 – 1,05 (m, 4H) ppm; (M+1) = 416.

Ví dụ 1- 181: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 181- 1: Điều chế 2-bromo-1-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 6-metoxy-2-metylnicotinic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-133-1 đến Ví dụ 1-133-2.

Ví dụ 1- 181- 2: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 181- 3: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-97: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,24 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) ppm; (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 182: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-181-2) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,23 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,97 – 3,88 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,79 – 3,74 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) ppm; (M+1) = 504.

Ví dụ 1- 183: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-181-2) và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) ppm; (M+1) = 449.

Ví dụ 1- 184: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-(3-metoxyazetidin-1-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Ví dụ 1- 184- 1: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat và 2-bromo-1-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-4.

Ví dụ 1- 184- 2: Điều chế 8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt

Hỗn hợp khuấy của (8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metanol (0,68 g, 2,13 mmol) trong diclometan (30 mL) được thêm periodinan Dess-Martin (0,93 g, 2,13 mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp được chia phần giữa dung dịch natri bicacbonat bão hòa và diclometan. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/heptan 0-50%) tạo ra 0,66 g (98%) 8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 184- 3: Điều chế 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-23-2) và 8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 1-23-1 (bước 1) và Ví dụ 1-22-2 (bước 2).

Ví dụ 1- 184- 4: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-(3-metoxyazetidin-1-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-104: ^{1}H NMR (400 Mhz, CDCl3) δ 7,91 – 7,87 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 6,80 – 6,75 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,26 – 5,20 (m, 1H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 3H), 4,17 – 4,13 (m, 2H), 3,95 – 3,88 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) ppm; (M+1) = 504.

Ví dụ 1- 185: Tổng hợp 3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 185- 1: Điều chế 2-bromo-1-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 2,6-dimetoxynicotinic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-133-1 đến Ví dụ 1-133-2.

Ví dụ 1- 185- 2: Điều chế 3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 185- 3: Điều chế 3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-97: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 6,56 – 6,51 (m, 2H), 6,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,40 – 5,32(m, 3H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm; (M+1) = 435.

Ví dụ 1- 186: Tổng hợp 3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-185-2) và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,23- 8,19 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 6,55 – 6,50 (m, 2H), 6,33 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 5,38 – 5,29 (m, 3H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 3,96 – 3,89 (m, 10H), 3,81 (s, 3H) ppm; (M+1) = 465.

Ví dụ 1- 187: Tổng hợp 3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-185-2) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 – 6,47 (m, 2H), 6,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,38 – 5,32 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,45 – 4,30 (m, 3H), 4,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,82 – 3,72 (m, 5H), 3,36 (s, 3H) ppm; (M+1) = 520.

Ví dụ 1- 188: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề, còn gọi là RA10982908, được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,78 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,29 (dd, J = 7,8, 2,5 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 11,7, 7,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H) ppm; (M+1) = 443.

Ví dụ 1- 188- 1: Phân tách không đối xứng 3-((8-metoxy-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

3-((8-metoxy-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin triệt quang được đưa qua tinh chế điều chế SFC (cột Chiralpak IC 30 x 250 mm, 35% etanol/0,1% chất biến đổi dietylamin, tốc độ lưu lượng 65 g/phút) để thu được các đồng phân đối hình riêng.

Ví dụ 1- 189: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 189- 1: Điều chế 2-bromo-1-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 6-metoxy-4-metylnicotinic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-133-1 đến Ví dụ 1-133-2.

Ví dụ 1- 189- 2: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 189- 3: Điều chế 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-11: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,22 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,7, 8,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) ppm; (M+1) = 449.

Ví dụ 1- 190: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-97: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,48 – 8,42 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 6,60 – 6,52 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 5,26 – 5,19 (m, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) ppm; (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 191: Tổng hợp 5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-*N*,*N*-dietylpyridin-2-amin

Ví dụ 1- 191- 1: Điều chế 2-bromo-1-(6-(dietylamino)pyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(6-(dietylamino)pyridin-3-yl)etan-1-on và brom như được mô tả trong Ví dụ 1-110-2.

Ví dụ 1- 191- 2: Điều chế 5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-*N*,*N*-dietylpyridin-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(dietylamino)pyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9:^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,44 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,19 – 8,00 (m, 3H), 7,42 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 6,60 – 6,41 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 4,97 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 11,5,

2,4 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,5, 8,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,51 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 6H) ppm; (M+1) = 446.

Ví dụ 1- 192: Tổng hợp 4-(5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)pyridin-2-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-morpholinopyridin-3-yl)etan-1-on, và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,44 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,13 – 8,00 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 – 6,50 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,04 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,87 – 3,75 (m, 7H), 3,54 – 3,50 (m, 4H) ppm; (M+1) = 460.

Ví dụ 1- 193: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 193- 1: Điều chế metyl 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzoat

Huyền phù khuấy của metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat (26,00 g, 90,20 mmol) và kali cacbonat (18,70 g, 135,30 mmol) trong axetonitril (200 mL) được thêm *p*-metoxybenzyl clorua (21,20 g, 135,3 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 85 °C. Sau 20 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa 0-25%) để thu được 34,00 g (92%) metyl 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzoat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 193- 2: Điều chế 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzoic axit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ metyl 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzoat như được mô tả trong Ví dụ 1-86-1.

Ví dụ 1- 193- 3: Điều chế 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzamit

Huyền phù khuấy của 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzoic axit (20,00 g, 50,70 mmol), amoni clorua (13,60 g, 250,0 mmol), và 1-

[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (28,90 g, 760,0 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (200 mL) được thêm TEA (20,9 mL, 150,0 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 50 °C. Sau 20 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được rót vào nước (3,0 L). Chất kết tủa tạo thành được lọc và được rửa bằng nước (3 x 500 mL). Chất rắn được hòa tan trong etyl axetat (2,0 L) và được rửa bằng nước muối (1 x 500 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô để thu được 12,00 g (60%) 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzamit là chất rắn màu trắng đục.

Ví dụ 1- 193- 4: Điều chế (4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)phenyl)metanamin

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzamit (9,00 g, 22,90 mmol) trong tetrahydrofuran (150 mL) được thêm nhỏ giọt trong 15 phút dung dịch 1,0M của lithi nhôm hydrua trong tetrahydrofuran (60,0 mL, 60,00 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 20 h, hỗn hợp được để nguội đến 0 °C và được dừng từ từ bằng cách thêm nước (2,3 mL), hỗn hợp natri hydroxit nước 15% (2,3 mL) và nước (6,9 mL). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được lọc, và cô dịch lọc để thu được 7,00 g (81%) (4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)phenyl)metanamin là chất dầu màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 193- 5: Điều chế *N*-(4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)phenyl)metanamin và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7.

Ví dụ 1- 193- 6: Điều chế N^2-(4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của *N*-(4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin (7,90 g, 15,70 mmol) và amoni clorua (8,40 g, 157,0 mmol) trong hỗn hợp 1:1:1 của tetrahydrofuran/metanol/nước (150 mL) được

thêm bột kẽm (10,20 g, 157,0 mmol). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở 0 °C. Sau 3 h, hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được chiết với diclometan (3 x 100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô để thu được 6,10 g (82%) N^2-(4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin là chất dầu màu nâu sậm.

Ví dụ 1- 193- 7: Điều chế 3-(4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của N^2-(4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin (6,10 g, 12,95 mmol) và trietyl orthoformat (10 mL) trong *N*,*N*-dimetylformamit (40 mL) được thêm 4-metylbenzensulfonic axit (1,50 g, 8,70 mmol). Sau 20 h, hỗn hợp được pha loãng với nước (300 mL), và được chiết với etyl axetat (3 x 150 mL). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa 0 đến 100%) để thu được 5,60 g (90%) 3-(4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất dầu màu nâu sậm.

Ví dụ 1- 193- 8: Điều chế 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol

Dung dịch khuấy của 3-(4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin (4,98 g, 10,34 mmol) trong axit axetic (5 mL) được gia nhiệt đến 110 °C. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Cặn được hòa tan trong diclometan, và dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2x) và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa metanol/etyl axetat 0-5%) tạo ra 3,00 g (80%) 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol là bọt màu be.

Ví dụ 1- 193- 9: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol và 2-bromo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,10 – 5,07 (m, 1H), 4,29 – 4,26 (m, 1H), 4,11 – 4,06 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s, 3H) ppm; (M+1) = 378.

Ví dụ 1- 194: Tổng hợp 3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 194- 1: Điều chế 2-bromo-1-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on

Hỗn hợp khuấy của 1-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on (1,00 g, 6,10 mmol) trong 4:1 diclometan/etanol (10 mL) được thêm pyridini tribromua (1,95 g, 6,10 mmol). Sau 3 h, hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (3 x 30 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 10/1) để thu được 0,89 g (60%) 2-bromo-1-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on là chất dầu màu vàng.

Ví dụ 1- 194- 2: Điều chế 3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,09 – 5,07 (m, 1H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,32 – 4,29 (m, 1H), 4,13 – 4,09 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,45 – 2,31 (m, 4H), 1,79 – 1,71 (m, 2H) ppm; (M+1) = 418.

Ví dụ 1- 195: Tổng hợp 3-((2-(1-isopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(1-isopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,08 – 5,06 (m, 1H), 4,46 (sept, J = 6,5 Hz, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ppm; (M+1) = 406.

Ví dụ 1- 196: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 196- 1: Điều chế 2-bromo-1-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on

Hỗn hợp khuấy của 5-bromo-2-(metoxymetyl)pyridin (2,60 g, 12,90 mmol) và tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (5,20 g, 14,40 mmol) trong 1,4-dioxan (30 mL) được thêm (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) clorua (0,87 g, 1,19 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 100 °C. Sau 4 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô để thu được chất dầu màu nâu sáng. Vật liệu này được hòa tan trong 9:1 tetrahydrofuran/nước (20 mL) và được làm nguội đến 0 °C. *N*-Bromosucxinimit (1,80 g, 10,10 mmol) được thêm. Hỗn hợp thu được được để khuấy ở 0 °C. Sau 2 h, hỗn hợp được pha loãng với nước (60 mL) và được chiết với etyl axetat (3 x 100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (5:1 ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 2,30 g, (70%) 2-bromo-1-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on là chất rắn màu nâu sáng.

Ví dụ 1- 196- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3:

^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,26 – 5,24 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42 – 4,39 (m, 1H), 4,17 – 4,12 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (s, 3H) ppm; (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 197: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 197- 1: Điều chế 2-bromo-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-bromo-5-metoxypyrazin, tributyl(1-etoxyvinyl)stanan, và *N*-bromosucxinimit như được mô tả trong Ví dụ 1-196-1.

Ví dụ 1- 197- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,29 – 5,26 (m, 1H), 4,44 – 4,40 (m, 1H), 4,32 – 4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 406.

Ví dụ 1- 198: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 198- 1: Điều chế 2-bromo-1-(2-metoxypyrimidin-5-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-bromo-2-metoxypyrimidin, tributyl(1-etoxyvinyl)stanan, và *N*-bromosucxinimit như được mô tả trong Ví dụ 1-196-1.

Ví dụ 1- 198- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(2-metoxypyrimidin-5-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,23 – 5,21 (m, 1H), 4,41 – 4,37 (m, 1H), 4,25 – 4,20 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 406.

Ví dụ 1- 199: Tổng hợp 3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 199- 1: Điều chế 6-(1,1-difloetyl)nicotinonitril

Hỗn hợp khuấy của 6-axetylnicotinonitril (3,28 g, 22,44 mmol) trong toluen (25 mL) được thêm bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (19,86 g, 89,77 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 45 °C. Sau 24 h, hỗn hợp được để nguội đến 0 °C và được dừng bằng cách thêm từ từ dung dịch natri bicacbonat bão hòa đến khi hỗn hợp đạt pH ~7. Etyl axetat được thêm, và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 0-10% chất tách rửa etyl axetat/heptan) tạo ra 3,09 g (82%) 6-(1,1-difloetyl)nicotinonitril là chất dầu màu vàng.

Ví dụ 1- 199- 2: Điều chế 1-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 6-(1,1-difloetyl)nicotinonitril (3,23 g, 19,21 mmol) và đồng(I) bromua (0,10 g, 0,70 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được thêm dung dịch metylmagie bromua 3,0M trong dietyl ete (19,2 mL, 57,63 mmol). Sau 15 phút, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp được làm nguội lại đến 0 °C trong khi dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm. Hỗn hợp được pha loãng thêm với etyl axetat và nước. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, chất tách rửa etyl axetat/heptan 0-30%) tạo ra 1,72 g (48%) 1-(6-(1,1-

difloetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on (1,72 g, 9,29 mmol, 48,4 % hiệu suất) là chất dầu màu vàng.

Ví dụ 1- 199- 3: Điều chế 2-bromo-1-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on và brom như được mô tả trong Ví dụ 1-110-2.

Ví dụ 1- 199- 4: Điều chế 3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề, còn gọi là RA10963700, được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,38 – 5,35 (m, 1H), 4,47 – 4,44 (m, 1H), 4,21 – 4,17 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,00 (t, J = 19,5 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 439.

Ví dụ 1- 199- 5: Phân tách không đối xứng 3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin triệt quang được đưa qua tinh chế điều chế SFC (cột Chiralpak AD-H 21,2 x 250 mm, 19% etanol/0,1% chất biến đổi dietylamin, tốc độ lưu lượng 48 g/phút) để thu được các đồng phân đối hình riêng.

Ví dụ 1- 200: Tổng hợp 5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)furo[2,3-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 200- 1: Điều chế 2-bromo-1-(2-(trimetylsilyl)furo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-bromo-2-(trimetylsilyl)furo[2,3-*b*]pyridin, tributyl(1-etoxyvinyl)stanan, và *N*-bromosucxinimit như được mô tả trong Ví dụ 1-196-1.

Ví dụ 1- 200- 2: Điều chế 5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)furo[2,3-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(2-(trimetylsilyl)furo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,41 – 8,39 (m, 2H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,35 – 5,33 (m, 1H), 4,45 – 4,42 (m, 1H), 4,20 – 4,16 (m, 1H), 3,73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 415.

Ví dụ 1- 201: Tổng hợp 5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được cô lập là phó phẩm của sự tổng hợp Ví dụ 1-200: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,58 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26-3,21 (m, 2H) ppm; (M+1) = 417.

Ví dụ 1- 202: Tổng hợp 3-((2-(1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,11 – 5,08 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 1H), 3,94 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,23 – 1,18 (m, 1H), 0,52 – 0,49 (m, 2H), 0,35 – 0,32 (m, 2H) ppm; (M+1) = 418.

Ví dụ 1- 203: Tổng hợp 3-((2-(4,4-difloxyclohexyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(4,4-difloxyclohexyl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,28 – 4,24 (m, 1H), 3,94 – 3,90 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 3H), 1,75 – 1,73 (m, 4H), 1,38 – 1,34 (m, 2H) ppm; (M+1) = 416.

Ví dụ 1- 204: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 204- 1: Điều chế 2-bromo-1-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on và pyridini tribromua như được mô tả trong Ví dụ 1-194-1.

Ví dụ 1- 204- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 2-bromo-1-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,11 – 5,09 (m, 1H), 4,32 – 4,29 (m, 1H), 4,23 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,14 – 4,10 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H) ppm; (M+1) = 422.

Ví dụ 1- 205: Tổng hợp 3-((2-butyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-193-8) và 1-bromohexan-2-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,25 (dd, *J* = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 3,92 – 3,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,67 – 1,34 (m, 5H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 354.

Ví dụ 1- 206: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 206- 1: Điều chế 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)phenyl)metanamin (Ví dụ 1-193-4) và 2-clo-5-metoxy-3-nitropyridin như được mô tả như được mô tả trong Ví dụ 1-193-5 đến Ví dụ 1-193-8.

Ví dụ 1- 206- 2: Điều chế 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol và 2-bromo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, CD_3OD) δ 8,41 – 8,37 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,16 – 5,13 (m, 1H), 4,35 – 4,31 (m, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 3H) ppm; (M+1) = 408.

Ví dụ 1- 207: Tổng hợp 3-((2-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol (Ví dụ 1-206-1) và 2-bromo-1-(1,5-

dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz,1H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,70 (d, J = 1,2 Hz 1H), 6,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,05 – 5,02 (m, 1H), 4,26 – 4,23 (m, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) ppm; (M+1) = 422.

Ví dụ 1- 208: Tổng hợp 3-((2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol (Ví dụ 1-206-1) và 2-bromo-1-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,05 – 5,03 (m, 1H), 4,30 – 4,27 (m, 1H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) ppm; (M+1) = 422.

Ví dụ 1- 209: Tổng hợp 3-((2-(1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol (Ví dụ 1-206-1) và 2-bromo-1-(1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,11 – 5,09 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,15 – 4,11 (m, 1H), 3,94 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 0,52 – 0,49 (m, 2H), 0,36 – 0,33 (m, 2H) ppm; (M+1) = 448.

Ví dụ 1- 210: Tổng hợp 3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol (Ví dụ 1-206-1) và 2-bromo-1-(1-

xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-194-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,09 – 5,07 (m, 1H), 4,83 – 4,79 (m, 1H), 4,32 – 4,29 (m, 1H), 4,13 – 4,09 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 2,37 – 2,31 (m, 2H), 1,79 – 1,73 (m, 2H) ppm; (M+1) = 448.

Ví dụ 1- 211: Tổng hợp 6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol (Ví dụ 1-206-1) và 2-bromo-1-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-196-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,25 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (s, 3H) ppm; (M+1) = 449.

Ví dụ 1- 212: Tổng hợp 3-((2-butyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)phenol (Ví dụ 1-206-1) và 1-bromohexan-2-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,23 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 – 3,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,85 – 1,79 (m, 1H), 1,65 – 1,36 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 384.

Ví dụ 1- 213: Tổng hợp 6-(azetidin-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 213- 1: Điều chế 2-(benzyloxy)-5-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-3-metoxyphenol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)phenyl)metanamin (Ví dụ 1-193-4) và 5-bromo-2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-193-5 đến Ví dụ 1-193-8.

Ví dụ 1- 213- 2: Điều chế 2-(2-(benzyloxy)-5-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-3-metoxyphenoxy)-1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(benzyloxy)-5-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-3-metoxyphenol và 2-bromo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1.

Ví dụ 1- 213- 3: Điều chế 2-(2-(benzyloxy)-5-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-3-metoxyphenoxy)-1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(2-(benzyloxy)-5-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-3-metoxyphenoxy)-1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-14-2.

Ví dụ 1- 213- 4: Điều chế 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Huyền phù khuấy của 2-(2-(benzyloxy)-5-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-3-metoxyphenoxy)-1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-ol (1,30 g, 2,30 mmol) trong dung dịch hydrocloric axit 6M (20 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 2 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Dung dịch axit được làm trung tính bằng cách thêm kali cacbonat rắn. Hỗn hợp trung tính được chiết với etyl axetat (x 3). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (1:1 ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 0,80 g, (76%) 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 213- 5: Điều chế 6-(azetidin-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và azetidin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,18 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,95 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,48 – 2,42 (m, 2H) ppm; (M+1) =433.

Ví dụ 1- 214: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-213-4) và 3-metoxyazetidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,20 – 5,17 (m, 1H), 4,44 – 4,40 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 2H), 4,17 (dd, *J* = 11,5, 7,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,79 – 3,77 (m, 2H), 3,38 (s, 3H) ppm; (M+1) = 463.

Ví dụ 1- 215: Tổng hợp 6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-213-4) và xyclopropylboronic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-9: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,54 – 6,50 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,19 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz,

1H), 4,17 – 4,12 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,10 – 2,06 (m, 1H), 1,08 – 1,03 (m, 2H), 0,79 – 0,75 (m, 2H) ppm; (M+1) = 418.

Ví dụ 1- 216: Tổng hợp 6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 216- 1: Điều chế 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-196-1), và 5-bromo-2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 216- 2: Điều chế 6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và xyclopropylboronic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-9: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,19 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,35 (dd, *J* = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,10 – 2,06 (m, 1H), 1,07 – 1,04 (m, 2H), 0,78 – 0,75 (m, 2H) ppm; (M+1) = 459.

Ví dụ 1- 217: Tổng hợp 6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong chín bước từ metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-5-metoxybenzoat, 2-bromo-1-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-196-1), và 5-(diflometyl)-2-(metylsulfonyl)-3-nitropyridin (Ví dụ 1-86-5) như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,64 – 8,60 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 56 Hz,

1H), 6,59 – 6,55 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,21 – 5,19 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 – 4,35 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (s, 3H) ppm; (M+1) = 469.

Ví dụ 1- 218: Tổng hợp (3-((2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)metanol

Ví dụ 1- 218- 1: Điều chế 6-bromo-3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-(benzyloxy)-5-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-3-metoxyphenol (Ví dụ 1-213-1) và 2-bromo-1-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etan-1-on (Ví dụ 1-194-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-213-2 đến Ví dụ 1-213-4.

Ví dụ 1- 218- 2: Điều chế metyl 3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat

Huyền phù khuấy của 6-bromo-3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,23 g, 0,46 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,027 g, 0,046 mmol), và trietylamin (0,47 g, 4,63 mmol) trong 1:1 metanol/N,N-dimetylformamit (10 mL) được thêm paladi(II) axetat (0,010 g, 0,046 mmol). Hỗn hợp được hút chân không, và khí quyển được thay bằng cacbon monoxit (1 atm qua bóng). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 65 °C. Sau 48 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (8% chất tách rửa metanol/diclometan) để thu được 0,10 g (45%) metyl 3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 218- 3: Điều chế (3-((2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ metyl 3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1-52-4: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, *J*

=1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,53 – 6,51 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,17 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,75 – 4,72 (m, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,56 – 2,42 (m, 4H), 1,91 – 1,79 (m, 3H) ppm; (M+1) = 448.

Ví dụ 1- 219: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(triflometyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 219- 1: Điều chế 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)phenol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (4-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((4-metoxybenzyl)oxy)phenyl)metanamin (Ví dụ 1-193-4) và 2-clo-3-nitro-5-(triflometyl)pyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-193-5 đến Ví dụ 1-193-8.

Ví dụ 1- 219- 2: Điều chế 3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(triflometyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-(benzyloxy)-3-metoxy-5-((6-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)phenol và 2-bromo-1-(6-metylpyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-52-1 đến Ví dụ 1-52-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,58 – 6,56 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,17 – 5,15 (m, 1H), 4,37 – 4,33 (m, 1H), 4,11 – 4,06 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,59 (s, 3H) ppm; (M+1) = 457.

Ví dụ 1- 220: Tổng hợp 1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)azetidin-2-on

Huyền phù khuấy của 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,068 g, 0,13 mmol, Ví dụ 1-52-9), xêsi cacbonat (0,17 g, 0,52 mmol), bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,016 g, 0,027 mmol), và azetidin-2-on (0,026 g, 0,37 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được thêm tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,016 g, 0,017 mmol. Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 105 °C trong

bình bịt kín. Sau 1 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (Biotage, cột silica gel 12 g, chất tách rửa etyl axetat/heptan 0-100% sau đó metanol/etyl axetat 0-10%) tạo ra 0,017 g (28%) 1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)azetidin-2-on là chất rắn màu rám nắng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,68 – 8,66 (m, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 6,55 – 6,53 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,11 – 5,07 (m, 1H), 4,32 – 4,28 (m, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,76 – 3,72 (m, 2H), 3,23 – 3,19 (m, 2H) ppm; (M+1) = 474.

Ví dụ 1- 221: Tổng hợp 7-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin

Ví dụ 1- 221- 1: Điều chế 7-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin

Huyền phù khuấy và làm nguội (0 °C) của 7-bromo-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (0,75 g, 3,64 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (15 mL) được thêm 60% phân tán natri hydrua (0,18 g, 4,54 mmol). Sau 15 phút, hỗn hợp được xử lý với 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,73 g, 4,36 mmol). Hỗn hợp đục thu được được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 2 h, hỗn hợp được pha loãng với nước (15 mL). Hỗn hợp sau đó được chiết với 1:3 etyl axetat/ete (x 2). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Cặn được tạo huyền phù trong dietyl ete và được nghiền bằng sóng siêu âm. Pha lỏng được gạn ra, và lặp lại quy trình. Các pha lỏng kết hợp được cô để tạo ra 1,10 g (92%) 7-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin là chất dầu màu nâu.

Ví dụ 1- 221- 2: Điều chế 7-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 7-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin và 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt (Ví dụ 1-102-1) như được mô tả trong Ví dụ 1-23-3 đến Ví dụ 1-23-4: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 9,65 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,5 Hz,

1H), 8,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,06 (dd, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm; (M+1) = 405.

Ví dụ 1- 222: Tổng hợp 4-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 222- 1: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)metanol

Dung dịch khuấy và làm nguội (-78 °C) của 4-bromo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,25 g, 1,28 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) được thêm nhỏ giọt qua xi lanh dung dịch *n*-butyllithum 2,7 M trong hexan (0,49 mL, 1,34 mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp được xử lý với a 1,7 M tert-butyllithi solution in heptan (0,75 mL, 1,28 mmol). Sau 15 phút, hỗn hợp được xử lý với dung dịch của 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carbaldehyt (0,35 g, 1,16 mmol, Ví dụ 1-102-1) trong tetrahydrofuran (3 mL). Sau 15 phút, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy. Sau 10 phút ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (0,2 mL). Hỗn hợp được cô, và cặn được chia phần giữa diclometan và nước (pH được điều chỉnh đến ~ 7-8). Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc để thu được (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)metanol thô là chất dầu.

Ví dụ 1- 222- 2: Điều chế 4-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-22-2: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 10,00 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H),

6,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,07 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm; (M+1) = 404.

Ví dụ 1- 223: Tổng hợp 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 223- 1: Điều chế (*E*)-1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)prop-2-en-1-on

Hỗn hợp khuấy của 1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)etanon (22,35 g, 103,91 mmol) trong etanol (225 mL) được thêm 6-metoxynicotinaldehyt (15,00 g, 109,38 mmol). Dung dịch đồng nhất thu được được xử lý với dung dịch của kali hydroxit (13,50 g, 240,64 mmol) trong nước (75 mL) (được thêm nhỏ giọt trong 5 phút). Hỗn hợp được để khuấy. Sau 16 h, hỗn hợp được rót vào nước (400 mL) và được làm trung tính đến pH ~7 bằng cách thêm từ từ dung dịch hydrocloric axit 3N. Huyền phù thu được được lọc, và chất rắn được tạo huyền phù lại trong nước (400 mL) và được lọc lại. Chất rắn được làm khô lò làm khô chân không sau đó đồng sôi với toluen để tạo ra 27,70 g (76%) (*E*)-1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)prop-2-en-1-on là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 223- 2: Điều chế 6-bromo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-4-on

Huyền phù khuấy của (*E*)-1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)prop-2-en-1-on (27,70 g, 82,89 mmol) trong etanol (500 mL) được thêm natri axetat (51,00 g, 621,7 mmol). Hỗn hợp này được thêm nước (12,5 mL), và huyền phù màu vàng thu được được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 16 h, phần bổ sung của natri axetat (10,0 g) được thêm, và tiếp tục gia nhiệt trong 1 h. Hỗn hợp sau đó được để nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó hỗn hợp được cô đến tổng thể tích ~ 300 mL. Chiết hỗn hợp bằng điclometan (2 x 250 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, và được cô. Chất rắn màu vàng thô được nghiền mịn trong dietyl ete (150 mL), và huyền phù được hồi lưu trong 30 phút để tạo ra 13 g sản phẩm (~80% tinh khiết). Vật liệu này được hồi lưu trong etanol (150 mL) trong 20 phút, và huyền phù được để yên qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội trong bể nước đá, và chất rắn được cô lập bằng cách lọc. Bánh lọc

được rửa bằng etanol, và chất rắn được làm khô để tạo ra 12,10 g (44%) 6-bromo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-4-on là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 223- 3: Điều chế 5-(6-bromochroman-2-yl)-2-metoxypyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ of 6-bromo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-4-on như được mô tả trong Ví dụ 1-22-2 (lưu ý: phản ứng được thực hiện ở hồi lưu trong 20 h).

Ví dụ 1- 223- 4: Điều chế 2-metoxy-5-(6-vinylchroman-2-yl)pyridin

Huyền phù khuấy của 5-(6-bromochroman-2-yl)-2-metoxypyridin (1,60 g, 5,00 mmol), kali vinyltrifloborat (0,85 g, 6,00 mmol), triphenylphosphin (0,13 g, 0,50 mmol), xêsi cacbonat (4,88 g, 14,99 mmol) trong 10:1 tetrahydrofuran/nước (30 mL) được thêm paladi(II) clorua (0,044 g, 0,25 mmol). Huyền phù được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (X 3) và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được chia phần giữa nước (30 mL) và diclometan (100 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua natri sulfat và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 40 g, chất tách rửa etyl axetat/hexan 10-20%) thu được 0,79 g (59%) 2-metoxy-5-(6-vinylchroman-2-yl)pyridin là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 223- 5: Điều chế 2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-carbaldehyt

Hỗn hợp khuấy của 2-metoxy-5-(6-vinylchroman-2-yl)pyridin (0,79 g, 2,96 mmol), tetrahydrofuran (20 mL) và nước (6,7 mL, 2,96 mmol) được thêm dung dịch osimi tetroxit 4% khối lượng/khối lượng trong nước (0,36 mL, 0,059 mmol), tạo ra sự tạo thành dung dịch màu nâu sáng. Natri periodat (1,58 g, 7,39 mmol) được thêm trong một phần và lưu ý tỏa nhiệt nhẹ. Hỗn hợp dày được để khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Hỗn hợp được xử lý với natri sulfit (1,75g) và được để khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Vật liệu nhớt dày tạo thành ở đáy của bình thót cổ, và chất lỏng trong được gạn bỏ và được lọc qua Xêlit. Đệm được rửa bằng etyl axetat (75 mL). Dịch lọc được pha loãng với nước (15 mL), và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1N (50 mL), được làm khô

qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 0,79 g (99%) 2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-carbaldehyt là chất dầu nhớt màu hổ phách sáng.

Ví dụ 1- 223- 6: Điều chế (2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-carbaldehyt và hydroxylamin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-18-8 đến Ví dụ 1-18-9.

Ví dụ1- 223- 7: Điều chế 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin, 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin, và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-2-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,01 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,24 – 1,82 (m, 4H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 454.

Ví dụ 1- 224: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 224- 1: Điều chế (*E*)-3-(5-bromo-2-hydroxy-3-metoxyphenyl)-1-(4-metoxyphenyl)prop-2-en-1-on

Huyền phù khuấy cơ học của 5-bromo-2-hydroxy-3-metoxybenzaldehyt (10,00 g, 42,42 mmol) và 4'-metoxyaxetophenon (6,00 g, 39,55 mmol) trong etanol (150 mL) được thêm dung dịch natri hydroxit 10M (13,8 mL, 138,44 mmol). Hỗn hợp dày thu được được gia nhiệt đến hồi lưu (thay đổi màu sắc thành đỏ cam quan sát được khi hỗn hợp ấm). Các phần bổ sung (~ 0,5 g) của aldehyt được thêm ở 1 h và 2 h. Sau 3 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (~ 500 mL). Huyền phù bazơ được xử lý với được cô dung dịch hydrocloric axit (~ 12 mL, dung dịch thu được pH ~ 3). Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được lọc, và bánh lọc được rửa

bằng nước và được làm khô bằng khí để tạo ra chất rắn màu nâu. Nghiền mịn chất rắn thô với etanol nóng (100 mL) thu được 10,25 g (71%) (*E*)-3-(5-bromo-2-hydroxy-3-metoxyphenyl)-1-(4-metoxyphenyl)prop-2-en-1-on là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 224- 2: Điều chế 3-(5-bromo-2-hydroxy-3-metoxyphenyl)-1-(4-metoxyphenyl)propan-1-on

Huyền phù khuấy của (*E*)-3-(5-bromo-2-hydroxy-3-metoxyphenyl)-1-(4-metoxyphenyl)prop-2-en-1-on (9,19 g, 25,30 mmol), amoni clorua (27,07 g, 506,1 mmol) trong tetrahydrofuran (25 mL), etanol (15 mL), và nước (5 mL) được thêm bụi kẽm (6,62 g, 101,21 mmol). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng (màu sắc của hỗn hợp thay đổi dần thành xám xanh là hỗn hợp được khuấy). Sau 10 phút, huyền phù xám được lọc qua Xêlit, và bánh lọc được rửa bằng etanol (100 mL). Cô dịch lọc, và cặn được chia phần giữa nước (150 mL) và etyl axetat (100 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat (2 x 100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel 80 g, chất tách rửa etyl axetat/heptan 20-40%,) thu được 3,41 g (37%) 3-(5-bromo-2-hydroxy-3-metoxyphenyl)-1-(4-metoxyphenyl)propan-1-on là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 224- 3: Điều chế 4-bromo-2-(3-hydroxy-3-(4-metoxyphenyl)propyl)-6-metoxyphenol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-(5-bromo-2-hydroxy-3-metoxyphenyl)-1-(4-metoxyphenyl)propan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-14-2.

Ví dụ 1- 224- 4: Điều chế 6-bromo-8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)chroman

Dung dịch khuấy của 4-bromo-2-(3-hydroxy-3-(4-metoxyphenyl)propyl)-6-metoxyphenol (3,43 g, 9,34 mmol) trong axit axetic (25 mL) được gia nhiệt đến 110 °C. Sau 45 phút, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (30 mL). Hỗn hợp được làm bazơ bằng cách thêm được cô dung dịch amoni hydroxit (20 mL). Chiết hỗn hợp bằng điclometan (3 x 50 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột vàng silica gel

220 g, chất tách rửa etyl axetat/heptan 10-25%) thu được 2,41 g (74%) 6-bromo-8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)chroman là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 224- 5: Điều chế (8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)chroman-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ 6-bromo-8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)chroman, kali vinyltrifloborat, và hydroxylamin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-223-4 đến Ví dụ 1-223-6.

Ví dụ 1- 224- 6: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)chroman-6-yl)metanamin, 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin, và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 6,92 – 6,85 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,10 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,24 – 2,01 (m, 2H), 1,58 (br s, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm; (M+1) = 483.

Ví dụ 1- 225: Tổng hợp 6-flo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 225- 1: Điều chế (*E*)-3-(5-bromo-2-hydroxy-3-metoxyphenyl)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-bromo-2-hydroxy-3-metoxybenzaldehyt và 1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-224-1.

Ví dụ 1- 225- 2: Điều chế 4-bromo-2-(3-hydroxy-3-(6-metoxypyridin-3-yl)propyl)-6-metoxyphenol

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của (*E*)-3-(5-bromo-2-hydroxy-3-metoxyphenyl)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)prop-2-en-1-on (10,00 g, 27,50 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL) được thêm cô ban(II) clorua hexahydrat (6,56 g, 27,50 mmol). Sau 30 phút, natri bohydrua (6.25 g, 165 mmol) được thêm từng phần. Hỗn hợp thu được

được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 2 h, hỗn hợp được dừng với nước. Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (2 x 100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (3:1 chất tách rửa ete dầu hỏa/etyl axetat) để tạo ra 5,80 g (57%) 4-bromo-2-(3-hydroxy-3-(6-metoxypyridin-3-yl)propyl)-6-metoxyphenol là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 225- 3: Điều chế 5-(6-bromo-8-metoxychroman-2-yl)-2-metoxypyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-bromo-2-(3-hydroxy-3-(6-metoxypyridin-3-yl)propyl)-6-metoxyphenol như được mô tả trong Ví dụ 1-12-4.

Ví dụ 1- 225- 4: Điều chế 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-cacbonitril

Hỗn hợp của paladi(II)axetat (0,23 g, 1,00 mmol) và natri cacbonat (1,06 g, 10,00 mmol) trong 10:1 1-metyl-2-pyrolidinon và propan-2-ol (22 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới khí quyển không khí. Sau 30 phút, hỗn hợp được xử lý với kali hexaxyanoferat(II) trihydrat (2,10 g, 5,00 mmol) và 5-(6-bromo-8-metoxychroman-2-yl)-2-metoxypyridin (3,50 g, 10,00 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 140 °C. Sau 16 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xêlit. Pha loãng dịch lọc bằng nước (40 ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 60 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (1:1 chất tách rửa ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 1,48 g (50%) 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-cacbonitril (1,48 g, 50%) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 225- 5: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin

Huyền phù khuấy của 8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-cacbonitril (1,50 g, 5,10 mmol), và được cô dung dịch hydrocloric axit (0,5 mL) trong metanol (20 mL) được thêm 10% paladi trên cacbon (0,20 g). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Khí quyển được thay bằng hydro (qua bóng), và hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 20 h, hỗn hợp được lọc qua Xêlit, và cô dịch lọc để thu được 1,50 g (99%) (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 225- 6: Điều chế 6-flo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin và 2-clo-5-flo-3-nitropyridin, như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 – 8,18 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,04 – 5,00 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,88 – 2,84 (m, 1H), 2,67 – 2,63 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 2H) ppm; (M+1) = 421.

Ví dụ 1- 226: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 226- 1: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-225-5) và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 226- 2: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 – 7,71 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,03 – 5,01 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,16 (br s, 2H), 2,10 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,97 (m, 1H), 1,14 (s, 6H) ppm; (M+1) = 484.

Ví dụ 1- 227: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-226-1) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,02 (dd, J = 10,0, 2,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 – 3,76 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,15 – 3,11 (m, 4H), 2,88 – 2,85 (m, 1H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 2H) ppm; (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 228: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-226-1) và 2-metyl-1H-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-42: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 – 8,16 (m, 2H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,08 – 5,05 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,76 – 2,72 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21 – 2,16 (m, 1H), 2,08 – 2,03 (m, 1H) ppm; (M+1) = 483.

Ví dụ 1- 229: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin (Ví dụ 1-225-5) và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,04 – 5,01 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,66 – 2,63 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 2H) ppm; (M+1) = 403.

Ví dụ 1- 230: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 230- 1: Điều chế 2-metoxy-5-(8-metoxy-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chroman-2-yl)pyridin

Hỗn hợp khuấy của 5-(6-bromo-8-metoxychroman-2-yl)-2-metoxypyridin (1,00 g, 2,86 mmol, Ví dụ 1-225-3), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,80 g, 3,15 mmol), và kali axetat (0,84 g, 8,60 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được thêm [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,11 g, 0,14 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 100 °C. Sau 5 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Pha loãng dịch lọc bằng nước (15 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 20 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (10:1 chất tách rửa ete dầu hỏa/etyl axetat) để thu được 1,00 g(88%) 2-metoxy-5-(8-metoxy-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chroman-2-yl)pyridin (1,0 g, 88%) là chất dầu màu vàng.

Ví dụ 1- 230- 2: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)boronic axit

Hỗn hợp khuấy của 2-metoxy-5-(8-metoxy-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chroman-2-yl)pyridin (1,70 g, 4,28 mmol) trong 4:1 tetrahydrofuran/nước (25 mL) được thêm natri periodat (1,83 g, 8,56 mmol). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 16 h, hỗn hợp được xử lý với dung dịch hydrocloric axit 1,0M HCl (10 mL), và hỗn hợp được chiết với etyl axetat (3 x 30 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (2% metanol trong chất tách rửa diclometan) để thu được 1,10 g (81%) (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)boronic axit là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 230- 3: Điều chế 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit (Ví dụ 1-21-7) và (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)boronic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-21-8.

Ví dụ 1- 230- 4: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-23-5: ^{1}H NMR (500 Mhz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 – 7,76 (m, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,05 – 5,04 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,74 – 2,69 (m, 1H), 2,19 – 2,16 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,49 (s, 6H) ppm; (M+1) = 484.

Ví dụ 1- 231: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (Ví dụ 1-230-3) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,01 – 4,99 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 – 3,76 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,14 – 3,10 (m, 4H), 2,88 – 2,85 (m, 1H), 2,65 – 2,62 (m, 1H), 2,08 – 2,01 (m, 2H) ppm; (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 232: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (Ví dụ 1-230-3) và 2-metyl-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-42: ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,83 – 6,81 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,06 – 5,03 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,95 – 2,91 (m, 1H), 2,74 – 2,69 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,21 – 2,16 (m, 1H), 2,08 – 2,03 (m, 1H) ppm; (M+1) = 483.

Ví dụ 1- 233: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 233- 1: Điều chế (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-carbaldehyt và 4-metylbenzensulfonylhydrazit như được mô tả trong Ví dụ 1-21-7.

Ví dụ 1- 233- 2: Điều chế (6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)(8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit và (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)boronic axit (Ví dụ 1-230-2) như được mô tả trong Ví dụ 1-21-8 (lưu ý: trong trường hợp này, hợp chất chứa hydroxy được cô lập hơn là hợp chất chứa metylen).

Ví dụ 1- 233- 3: Điều chế 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)(8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-22-2.

Ví dụ 1- 233- 4: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-23-5: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz,, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz,, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz,, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,11 – 5,08 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,51 (s, 6H) ppm; (M+1) = 483.

Ví dụ 1- 234: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (Ví dụ 1-233-3) và morpholin như được mô

tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,10 – 5,07 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 – 3,86 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,08 – 3,04 (m, 4H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,73 – 2,67 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H) ppm; (M+1) = 487.

Ví dụ 1- 235: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (Ví dụ 1-233-3) và 2-metyl-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-42: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 2H) ppm; (M+1) = 482.

Ví dụ 1- 236: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 236- 1: Điều chế 7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-carbaldehyt

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-b]pyridazin và kali vinyltrifloborat như mô tả trong Ví dụ 1-223-4 đến Ví dụ 1-223-5.

Ví dụ 1- 236- 2: Điều chế (*E*/*Z*)-*N*'-((7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-carbaldehyt và 4-metylbenzensulfonylhydrazit như được mô tả trong Ví dụ 1-21-7.

Ví dụ 1- 236- 3: Điều chế 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (*E*/*Z*)-*N*'-((7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit và (8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)boronic axit (Ví dụ 1-230-2) như được mô tả trong Ví dụ 1-21-8.

Ví dụ 1- 236- 4: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-23-5: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,13 – 5,10 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,95 – 2,90 (m, 1H), 2,76 – 2,71 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 2H), 1,54 (s, 6H) ppm; (M+1) = 484.

Ví dụ 1- 237: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-236-3) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,12 – 5,10 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 – 3,89 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,24 – 3,20 (m, 4H), 2,95 – 2,89 (m, 1H), 2,77 – 2,68 (m, 1H), 2,21 – 2,03 (m, 2H) ppm; (M+1) = 488.

Ví dụ 1- 238: Tổng hợp 4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 238- 1: Điều chế (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong năm bước từ 5-bromo-3-flo-2-hydroxybenzaldehyt và 1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-225-1 đến Ví dụ 1-225-5.

Ví dụ 1- 238- 2: Điều chế 4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin, 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin, và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,10 – 5,07 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,00 – 2,96 (m, 1H), 2,82 – 2,78 (m, 1H), 2,22 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 2,10 (m, 1H), 1,78 – 1,75 (br s, 2H), 1,55 (s, 6H) ppm; (M+1) = 472.

Ví dụ 1- 239: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 239- 1: Điều chế (8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong năm bước từ 5-bromo-2-hydroxy-3-metoxybenzaldehyt và 1-(6-metylpyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-225-1 đến Ví dụ 1-225-5.

Ví dụ 1- 239- 2: Điều chế 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 239- 3: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,64 – 8,62 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 – 8,07 (m, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,28 – 7,26 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,09 – 5,05 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,91 – 2,85 (m, 1H), 2,65 –

2,62 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,13 – 2,10 (m, 1H), 2,01 – 1,97 (m, 1H), 1,14 (s, 6H) ppm; (M+1) = 468.

Ví dụ 1- 240: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-239-2) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,47 – 8,45 (m, 2H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,08 – 5,06 (m, 1H), 3,80 – 3,76 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,15 – 3,11 (m, 4H), 2,88 – 2,85 (m, 1H), 2,65 – 2,61 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,12 – 2,09 (m,1H), 2,00 – 1,97 (m, 1H) ppm; (M+1) = 472.

Ví dụ 1- 241: Tổng hợp 3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-239-2) và 2-metyl-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-42: ^{1}H NMR (500 Mhz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,00 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,16 – 5,12 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,99 – 2,94 (m, 1H), 2,76 – 2,70 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 – 2,22 (m, 1H), 2,06 – 2,02 (m, 1H) ppm; (M+1) = 467.

Ví dụ 1- 242: Tổng hợp 6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-239-2) và xyclopropylboronic axit như được mô tả trong Ví dụ 1-9: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,53 – 8,51(m, 1H), 8,33 – 8,31 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 – 7,71 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,17 – 5,15 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,24 –

2,19 (m, 1H), 2,13 – 2,09 (m, 2H), 1,07 – 1,03 (m, 2H), 0,78 – 0,74 (m, 2H) ppm; (M+1) = 427.

Ví dụ 1- 243: Tổng hợp 4-(3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 243- 1: Điều chế (2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong năm bước từ 5-bromo-2-hydroxy-3-metoxybenzaldehyt và 1-(6-etylpyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-225-1 đến Ví dụ 1-225-5.

Ví dụ 1- 243- 2: Điều chế 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 243- 3: Điều chế 4-(3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,09 – 5,06 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 2,76 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,16 – 1,96 (m, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 482.

Ví dụ 1- 244: Tổng hợp 4-(3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-243-2) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H),

8,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,08 – 5,06 (m, 1H), 3,80 – 3,76 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,15 – 3,11 (m, 4H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,75 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,66 – 2,61 (m, 1H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 486.

Ví dụ 1- 245: Tổng hợp 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-243-2) và 2-metyl-1*H*-imidazol như được mô tả trong Ví dụ 1-42: ^{1}H NMR (500 Mhz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,52 – 8,50 (m, 2H), 8,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,17 – 5,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,02 – 2,95 (m, 1H), 2,84 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,78 – 2,73 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,07 – 2,02 (m, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 481.

Ví dụ 1- 246: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 246- 1: Điều chế (8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)chroman-6-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong năm bước từ 5-bromo-2-hydroxy-3-metoxybenzaldehyt và 1-(2-metylthiazol-4-yl)etan-1-on như được mô tả trong Ví dụ 1-225-1 đến Ví dụ 1-225-5.

Ví dụ 1- 246- 2: Điều chế 4-(6-((6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxychroman-2-yl)-2-metylthiazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)chroman-6-yl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 246- 3: Điều chế 4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-(6-((6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxychroman-2-yl)-2-metylthiazol và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,63 (d , J = 1,5 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,83 – 2,80 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,67 – 2,63 (m, 1H), 2,39 – 2,36 (m, 1H), 2,26 – 2,24 (m, 1H), 1,55 (s, 6H) ppm; (M+1) = 474.

Ví dụ 1- 247: Tổng hợp 4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-(6-((6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxychroman-2-yl)-2-metylthiazol (Ví dụ 1-246-2) và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 1-10: ^{1}H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,96 – 3,92 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,21 – 3,17 (m, 4H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,39 – 2,34 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H) ppm; (M+1) = 478.

Ví dụ 1- 248: Tổng hợp 2-metyl-4-(3-((4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)but-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 248- 1: Điều chế 6-bromo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on

Huyền phù khuấy của 2-amino-4-bromophenol (3,72 g, 19,81 mmol) và kali cacbonat (2,99 g, 21,61 mmol) trong axeton (85 mL) được thêm metyl 2-bromo-2-(4-(triflometyl)phenyl)axetat (5,35 g, 18,01 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng, và giảm thể tích đi một nửa. Huyền phù thu được được pha loãng với nước (50 mL) và EtOAc (250 mL). Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 x 40 mL), dung dịch hydrochloric axit 1N (3 x 25 mL), và

nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Chất rắn tinh thể hóa lại từ etyl axetat nóng, và chất kết tủa được cô lập bằng cách lọc và được rửa bằng heptan. Rượu gốc được cô, và cặn được đưa qua tinh thể hóa lần thứ hai từ etyl axetat. Hai mẻ được kết hợp để tạo ra 4,02 g (60%) 6-bromo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 248- 2: Điều chế 6-bromo-4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on

Hỗn hợp khuấy của 6-bromo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (3,00 g, 8,06 mmol) trong axeton (60 mL) được thêm kali hydroxit (1,67 g, 29,83 mmol). Hỗn hợp được xử lý với a dung dịch iodometan 2M (6,05 ml, 12,09 mmol) (được thêm qua xi lanh trong 5 phút). Phản ứng được gia nhiệt đến 60°C. Sau 45 phút, hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng axeton. Cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 80 g cột vàng silica gel, 0-6% chất tách rửa etyl axetat/heptan) tạo ra 2,42 g (78%) 6-bromo-4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 248- 3: Điều chế 6-bromo-4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin

Hỗn hợp khuấy của 6-bromo-4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (3,13 g, 8,11 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL) được thêm dung dịch phức boran dimetyl sulfua trong tetrahydrofuran 2M (16,2 mL, 32,42 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C. Sau 4 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Sau 16 h, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm nhỏ giọt metanol và được cô. Cặn được hòa tan lại trong metanol (50 mL) và được cô (lặp lại ba lần). Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 80 g cột vàng silica gel, 0-10% chất tách rửa etyl axetat/heptan) tạo ra 2,90 g (96%) 6-bromo-4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 248- 4: Điều chế 4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-cacbonitril

Huyền phù khuấy của 6-bromo-4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin (2,00 g, 5,37 mmol) và kẽm xyanua (0,64 g, 5,37 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit khử khí (20 mL) được thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,31 g, 0,27 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C trong bình bịt kín. Sau 16 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (75mL). Chất kết tủa thu được được cô lập bằng cách lọc, được rửa bằng nước và heptan, và được làm khô dưới chân không. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, 0-20% chất tách rửa etyl axetat/heptan) tạo ra 1,29 g (75%) 4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-cacbonitril (1,29 g, 4,05 mmol, 75,4 % hiệu suất) là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 248- 5: Điều chế *tert*-butyl ((4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)metyl)carbamat

Huyền phù khuấy của 4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-cacbonitril (1,19 g, 3,74 mmol) trong metanol (80 mL) được thêm di-tert-butyl dicacbonat (1,63 g, 7,48 mmol) và niken(II) clorua hexahydrat (0,089 g, 0,37 mmol). Hỗn hợp được để nguội đến 0 °C trong khi natri bohydrua (0,99 g, 26,17 mmol) được thêm thành các phần nhỏ trong 30 phút. Hỗn hợp màu đen thu được được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 4 h, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (250 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 75 mL) và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Cặn được tạo huyền phù trong diclometan (75 mL) và được lọc qua Xêlit với sự trợ giúp của diclometan bổ sung. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột silica gel, 10-30% chất tách rửa etyl axetat/heptan) tạo ra 0,97 g (61%) *tert*-butyl ((4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)metyl)carbamat là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 248- 6: Điều chế (4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)metanamin hydroclorua

Hỗn hợp khuấy của *tert*-butyl ((4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)metyl)carbamat (0,96 g, 2,27 mmol) trong diclometan (20 mL)

được thêm hydro clorua 4N in 1,4-dioxan (20 mL, 80,00 mmol). Hỗn hợp được khuấy. Sau 1 h, hỗn hợp được cô để tạo ra 0,81 g (99%) (4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)metanamin hydroclorua là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 248- 7: Điều chế 6-((6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)-4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)metanamin hydroclorua và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 248- 8: Điều chế 2-metyl-4-(3-((4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)but-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,43 – 5,28 (m, 3H), 3,49 (dd, *J* = 12,0, 2,7 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 12,0, 7,9 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,42 (s, 6H) ppm; (M+1) = 506.

Ví dụ 1- 249: Tổng hợp 4-metyl-6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol như được mô tả trong Ví dụ 1-4: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 8,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 – 8,18 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 5,42 – 5,29 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (dd, *J* = 12,0, 2,7 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H) ppm; (M+1) = 505.

Ví dụ 1- 250: Tổng hợp 6-bromo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 250- 1: Điều chế 2-((5-bromo-2-flophenyl)thio)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-ol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 5-bromo-2-flobenzenthiol và 2-bromo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-on như mô tả trong Ví dụ 1-14-1 đến Ví dụ 1-14-2.

Ví dụ 1- 250- 2: Điều chế 4-flo-3-((2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)thio)benzonitril

Huyền phù khuấy của 2-((5-bromo-2-flophenyl)thio)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-ol (2,80 g, 7,81 mmol), kẽm (II) xyanua (0,64 g, 5,47 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 mL) được thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90 °C. Sau 4 h, hỗn hợp được để nguội đến 0 °C và được dừng bằng cách thêm dung dịch hydrochloric axit 1N. Hỗn hợp được chiết với diclometan, và các pha được tách. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 0-100% chất tách rửa etyl axetat/hexan) tạo ra 2,35 g (99%) 4-flo-3-((2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)thio)benzonitril là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 250- 3: Điều chế 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-cacbonitril

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 4-flo-3-((2-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)thio)benzonitril như được mô tả trong Ví dụ 1-14-3.

Ví dụ 1- 250- 4: Điều chế 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-carbaldehyt

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-cacbonitril (1,30 g, 4,57 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được thêm lithi nhôm hydrua (0,26 g, 6,86 mmol). Sau 1 giờ, dập tắt hỗn hợp bằng cách bổ sung từ từ nước (1,4 ml), dung dịch natri hyđroxit 15% (3,7 ml), và nước (1,4 ml). Hỗn hợp được để khuấy ở 0°C trong 30 phút nữa, và sau đó magie sulfat được thêm. Hỗn

hợp được lọc, chất rắn được rửa bằng etyl axetat, và cô dịch lọc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 0-20% chất tách rửa metanol/diclometan (+ 10% 7N amoniac trong metanol)) tạo ra 0,99 g (76%) 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-carbaldehyt là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 250- 5: Điều chế (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-yl)metanol

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-carbaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 1-14-2.

Ví dụ 1- 250- 6: Điều chế 6-bromo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hỗn hợp khuấy của (2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-yl)metanol (0,18 g, 0,60 mmol) trong toluen (10 mL) được thêm 2-(tributylphosphoranyliden)axetonitril (0,18 g, 0,75 mmol). Sau 5 phút, hỗn hợp được xử lý bằng 6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,10 g, 0,51 mmol). Bình được bịt kín, và các chất bên trong được gia nhiệt đến 100 °C. Sau 1 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, cột silica gel, 0-100% chất tách rửa etyl axetat/hexan) tạo ra 0,13 g (56%) 6-bromo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin là chất rắn màu trắng đục: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,87 – 6,86 (m, 1H), 6,85 – 6,83 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,25 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 13,2, 2,3 Hz, 1H) ppm; (M+1) = 469.

Ví dụ 1- 251: Tổng hợp 4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-250-6) và 2-

metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,25 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 13,3, 2,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 6H) ppm; (M+1) = 472.

Ví dụ 1- 252: Tổng hợp 3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(piperidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 252- 1: Điều chế *tert*-butyl (3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)carbamat

Huyền phù khuấy của *tert*-butyl 4-hydroxy-3-metoxybenzylcarbamat (22,44 g, 88,59 mmol) và kali cacbonat (30,61 g, 221,5 mmol) trong axetonitril (250 mL), được thêm 5-(clometyl)-2-metoxypyridin hydroclorua (18,33 g, 94,46 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 23 giờ, để huyền phù màu xanh lá cây nhạt nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (600 ml), dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Chất rắn được cô lập bằng cách lọc và được rửa bằng nước. Chất rắn ẩm được hòa tan trong diclometan (300 mL), và lượng nhỏ nước được loại ra. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 31,92 g (96%) *tert*-butyl 3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzylcarbamat là chất rắn màu trắng đục.

Ví dụ 1- 252- 2: Điều chế (3-metoxy-4-((6-metoxypyriđin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *tert*-butyl 3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzylcarbamat như được mô tả trong Ví dụ 1-12-5.

Ví dụ 1- 252- 3: Điều chế 6-iođo-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyriđin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-9.

Ví dụ 1- 252- 4: Điều chế 3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(piperidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 3-ethynylpiperidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 3,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,70 – 2,58 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,67 – 1,50 (m, 2H), 1,45 – 1,33 (m, 1H) ppm; (M+1) = 484.

Ví dụ 1- 253: Tổng hợp 3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyrolidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-252-3) và 3-ethynylpyrolidin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-5-8: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 – 6,83 (m, 1H), 6,83 – 6,81 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,31 (br s, 1H), 3,16 (dd, J = 10,6, 7,2 Hz, 1H), 3,03 – 2,79 (m, 4H), 2,71 (dd, J = 10,6, 7,2 Hz, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H) ppm; (M+1) = 470.

Ví dụ 1- 254: Tổng hợp 3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hợp chất tiêu đề, còn gọi là RA08466682, được điều chế từ 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (Ví dụ 1-252-3) và 1-metylpiperazin như được mô tả trong Ví dụ 1-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s,

1H), 8,24 – 8,17 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,84 – 6,78 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,16 – 3,10 (m, 4H), 2,52 – 2,46 (m, 4H), 2,23 (s, 3H) ppm; (M+1) = 475.

Ví dụ1- 255: Tổng hợp 4-(3-(3-metoxy-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 255- 1: Điều chế (3-metoxy-4-((6-metylpyriđin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ *tert*-butyl 4-hydroxy-3-metoxybenzylcarbamat và 5-(clometyl)-2-metylpyridin hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-252-1 đến Ví dụ 1-252-2.

Ví dụ 1- 255- 2: Điều chế 4-(3-(3-metoxy-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (3-metoxy-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin, 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin, và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,49 – 8,44 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,10 (br s, 2H), 1,40 (s, 6H) ppm; (M+1) = 442.

Ví dụ 1- 256: Tổng hợp 4-(3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Ví dụ 1- 256- 1: Điều chế 5-bromo-3-etoxy-2-flopyridin

Huyền phù khuấy của 5-bromo-2-flopyridin-3-ol (7,77 g, 40,47 mmol) và kali cacbonat (8,39 g, 60,71 mmol) trong axetonitril (75 mL) được thêm iodoetan (6,63 g, 42,50 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 16 h, hỗn hợp màu rám nắng được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (250 mL). Hỗn hợp được chiết với

dietyl ete (2 x 75 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 8,31 g (93%) 5-bromo-3-etoxy-2-flopyridin là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 256- 2: Điều chế 5-bromo-3-etoxy-2-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin

Hỗn hợp khuấy của (6-metylpyridin-3-yl)metanol (2,37 g, 19,28 mmol) trong dimetylsulfoxit (50 mL) được thêm 60% phân tán natri hydrua (0,81 g, 20,20 mmol) tạo ra bốc hơi và tỏa nhiệt nhẹ. Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, hỗn hợp màu vàng được xử lý với 5-bromo-3-etoxy-2-flopyridin (4,04 g, 18,36 mmol), tạo ra sự tỏa nhiệt vừa phải. Sau 1,5 h, hỗn hợp màu nâu được xử lý với nước (150 mL), dẫn đến hình thành chất kết tủa. Chất rắn được cô lập bằng cách lọc, được rửa bằng nước (100 mL) và sau đó hexan (50 mL), và được làm khô để tạo ra 4,73 g (80%) 5-bromo-3-etoxy-2-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin là chất rắn màu rám nắng.

Ví dụ 1- 256- 3: Điều chế *tert*-butyl ((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)carbamat

Huyền phù khuấy của 5-bromo-3-etoxy-2-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin (4,73 g, 14,64 mmol), kali N-BOC-aminometyltrifloborat (5,08 g, 21,00 mmol), và xêsi cacbonat (14,31 g, 43,91 mmol) trong 4:1 toluen/nước (50 mL) được thêmclo(2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) (1,15 g, 1,46 mmol). Hỗn hợp được khử khí dưới chân không/được nạp lại bằng nitơ (x 3). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 20 h, các phần bổ sung của chất tiền xúc tác (0,50 g) và muối borat (1,00 g) được thêm và tiếp tục gia nhiệt. Sau 43 h, hỗn hợp màu đen được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và nước (50 mL). Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra 7,07 g (>100%) *tert*-butyl ((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)carbamat là chất dầu màu cam (bị nhiễm vật liệu khởi đầu không phản ứng).

Ví dụ 1- 256- 4: Điều chế (5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metanamin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ *tert*-butyl ((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)carbamat như được mô tả trong Ví dụ 1-12-5.

Ví dụ 1- 256- 5: Điều chế 4-(3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong bốn bước từ (5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metanamin, 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin, và 2-metylbut-3-yn-2-amin như được mô tả trong Ví dụ 1-52-7 đến Ví dụ 1-52-10: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,00 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (br s, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 457.

Ví dụ 1- 257: Tổng hợp 3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Ví dụ 1- 257- 1: Điều chế (5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)boronic axit

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 5-bromo-3-etoxy-2-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin (Ví dụ 1-256-2) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) như được mô tả trong Ví dụ 1-230-1 đến Ví dụ 1-230-2.

Ví dụ 1- 257- 2: Điều chế 6-bromo-3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)boronic axit và (*E*/*Z*)-*N*'-((6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)metylen)-4-metylbenzensulfonohydrazit (Ví dụ 1-21-7) như được mô tả trong Ví dụ 1-21-8.

Ví dụ 1- 257- 3: Điều chế 3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 6-bromo-3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin như được mô tả trong Ví dụ 1-97:

^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,63 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,62 – 8,60 (m, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,0, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,64 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 7,1, 4,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 376.

Ví dụ 1- 258: Tổng hợp 3-((5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)-*N*,*N*-dimetylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-cacboxamit

Ví dụ 1- 258- 1: Điều chế 5-bromo-3-etoxy-2-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-bromo-3-etoxy-2-flopyridin (Ví dụ 1-256-1) và (6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-256-2.

Ví dụ 1- 258- 2: Điều chế 5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)nicotinaldehyt

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 5-bromo-3-etoxy-2-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin và kali vinyltrifloborat như được mô tả trong Ví dụ 1-223-4 đến Ví dụ 1-223-5.

Ví dụ 1- 258- 3: Điều chế 7-clo-3-((5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ 3-bromo-7-cloimidazo[1,2-*b*]pyridazin (Ví dụ 1-23-2) và 5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)nicotinaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 1-23-3 đến Ví dụ 1-23-4.

Ví dụ 1- 258- 4: Điều chế metyl 3-((5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-cacboxylat

Hỗn hợp khuấy của 7-clo-3-((5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin (0,23 g, 0,50 mmol) và trietylamin (0,15 mg, 1,50 mmol) trong 1:1metanol/N,N-dimetylformamit DMF (20 mL) được thêm [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) 0,044 g, 0,050 mmol). Hỗn hợp được hút chân không, và khí quyển được thay bằng cacbon monoxit (1 atm qua bóng). Gia nhiệt

hỗn hợp đến nhiệt độ 80 °C. Sau 15 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (3% chất tách rửa metanol/diclometan) để thu được 0,15 g (61%) metyl 3-((5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-cacboxylat là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 258- 5: Điều chế 3-((5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)-*N*,*N*-dimetylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-cacboxamit

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong hai bước từ metyl 3-((5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-cacboxylat và dimetylamin như được mô tả trong Ví dụ 1-83-2 đến Ví dụ 1-83-3: ^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,05 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 6H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 501.

Ví dụ 1- 259: Tổng hợp 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)metyl)-*N*-metylpicolinamit

Ví dụ 1- 259- 1: Điều chế 5-bromo-2-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-etoxypyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-bromo-3-etoxy-2-flopyridin (Ví dụ 1-256-1) và (6-xyclopropylpyridin-3-yl)metanol như được mô tả trong Ví dụ 1-256-2.

Ví dụ 1- 259- 2: Điều chế 2-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ -bromo-2-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-etoxypyridin và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) như được mô tả trong Ví dụ 1-230-1.

Ví dụ 1- 259- 3: Điều chế metyl 4-(clometyl)picolinat hydroclorua

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ metyl 4-(hydroxymetyl)picolinat và thionyl clorua như được mô tả trong Ví dụ 1-27-6.

Ví dụ 1- 259- 4: Điều chế metyl 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)metyl)picolinat

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin và metyl 4-(clometyl)picolinat hydroclorua như được mô tả trong Ví dụ 1-24-3.

Ví dụ 1- 259- 5: Điều chế 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)metyl)-*N*-metylpicolinamit

Hỗn hợp khuấy của metyl 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)metyl)picolinat (0,14 g, 0,33 mmol) trong etanol (6 mL) được thêm 33% khối lượng/khối lượng dung dịch metylamin trong etanol (5,0 mL). Bình được bịt kín, và các chất bên trong được gia nhiệt đến 125 °C trong lò vi sóng. Sau 30 phút, hỗn hợp được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 4 g cột silica gel, 1-5% chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,12 g (86%) 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)metyl)-*N*-metylpicolinamit chất rắn màu trắng phấn: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09 – 8,05 (m, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,03 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 4H) ppm; (M+1) = 419.

Ví dụ 1- 260: Tổng hợp 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol

Ví dụ 1- 260- 1: Điều chế 2-amino-5-bromobenzen-1,3-diol

Huyền phù khuấy và làm nguội (0 °C) của 4-bromo-2,6-dimetoxyanilin(7,50 g, 32,30 mmol) trong diclometan (100 mL) được thêm 1,0M dung dịch bo tribromua trong diclometan (96,9 mL, 96,9 mmol). Sau khi hoàn thành thêm, hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 h, hỗn hợp được dừng trong dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa và được chiết với etyl axetat (3 x 100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản

phẩm thô (cột silica gel, 33% chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa) thu được 5,50 g (83%) 2-amino-5-bromobenzen-1,3-diol là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 260- 2: Điều chế *N*-(4-bromo-2,6-dihydroxyphenyl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)axetamit

Hỗn hợp khuấy của 2-amino-5-bromobenzen-1,3-diol (0,50 g, 2,45 mmol) và 2-(6-metoxypyridin-3-yl)axetic axit (0,41 g, 2,45 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (5 mL) được thêm 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflophosphat(0,93 g, 2,45 mmol) và trietylamin (0,74 g, 7,35 mmol). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, hỗn hợp được dừng với nước (30 mL) và được chiết với etyl axetat (3 x 30 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (cột silica gel, 25% chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa) thu được 0,43 g (50%) *N*-(4-bromo-2,6-dihydroxyphenyl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)axetamit là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 260- 3: Điều chế *N*-(4-bromo-2-hydroxy-6-metoxyphenyl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)axetamit

Hỗn hợp khuấy của *N*-(4-bromo-2,6-dihydroxyphenyl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)axetamit (0,43 g, 1,23 mmol) và kali cacbonat (0,17 g, 1,23 mmol) trong axetonitril (10 mL) được thêm iodometan (0,18 g, 1,23 mmol). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 h, hỗn hợp được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết với etyl axetat (3 x 30 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (cột silica gel, 50% chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa) thu được 0,38 g (85%) *N*-(4-bromo-2-hydroxy-6-metoxyphenyl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)axetamit là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 260- 4: Điều chế 6-bromo-4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol

Dung dịch của *N*-(4-bromo-2-hydroxy-6-metoxyphenyl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)axetamit (0,50 g, 1,37 mmol) và triphenylphosphin (0,72 g, 2,74 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) được thêm dietyl azodicacboxylat (0,48 g, 2,74 mmol). Để hỗn hợp

thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, cô hỗn hợp này. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (cột silica gel, 20% chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa) thu được 0,25 g (52%) 6-bromo-4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol là chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 260- 5: Điều chế 4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol-6-cacbonitril

Hỗn hợp khuấy của 6-bromo-4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol (0,30 g, 0,86 mmol), Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0,12 g, 0,13 mmol), và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (0,14 g, 0,26 mmol) trong dimetylsulfoxit (5 mL) được thêm kẽm (II) xyanua (0,061 g, 0,52 mmol. Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 100 °C. Sau 3 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (50 mL) và dung dịch amoni bicacbonat bão hòa (5 mL). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 50 ml). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (cột silica gel, 20% chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa) thu được 0,18 g (71%) 4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol-6-cacbonitrillà chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ 1- 260- 6: Điều chế (4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol-6-yl)metanamin

Hỗn hợp khuấy của 4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol-6-cacbonitril(0,22 g, 0,74 mmol) trong 7,0M amoniac trong dung dịch metanol(6 mL) được thêm Raney niken. Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ phòng dưới khí quyển hydro. Sau 2 h, hỗn hợp được lọc và được cô để tạo ra 0,20 g (90%) (4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol-6-yl)metanamin là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 1- 260- 7: Điều chế 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ (4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol-6-yl)metanamin và 2-clo-3-nitropyridin như được mô tả trong **Ví dụ 1-52-7** đến **Ví dụ 1-52-9**: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,47 – 8,43 (m, 1H), 8,16 (d, *J* =

2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,59 – 7,57 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H) ppm; (M+1) = 402.

Ví dụ 1- 261: Tổng hợp 3-((2-(6-(2-flopropan-2-yl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 1- 261- 1: Điều chế 5-bromo-2-(2-flopropan-2-yl)pyridin

Dung dịch khuấy và làm nguội (0 °C) của 2-(5-bromopyridin-2-yl)propan-2-ol(3,00 g, 13,90 mmol) trong diclometan (30 mL) được thêm nhỏ giọt dietylaminosulfur triflorua (3,40 g, 21,10 mmol). Sau 1 h, hỗn hợp được dừng bằng cách thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (cột silica gel, 10% chất tách rửa etyl axetat/ete dầu hỏa) thu được 2,33 g (77%) 5-bromo-2-(2-flopropan-2-yl)pyridin là chất dầu màu vàng.

Ví dụ 1- 261- 2: Điều chế 2-bromo-1-(6-(2-flopropan-2-yl)pyridin-3-yl)etan-1-on

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ bromo-2-(2-flopropan-2-yl)pyridin và tributyl(1-etoxyvinyl)stanan như được mô tả trong **Ví dụ 1-196-1**.

Ví dụ 1- 261- 3: Điều chế 3-((2-(6-(2-flopropan-2-yl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 5-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(benzyloxy)-3-metoxyphenol (**Ví dụ 1-193-8**) và 2-bromo-1-(6-(2-flopropan-2-yl)pyridin-3-yl)etan-1-on như được mô tả trong **Ví dụ 1-52-1** đến **Ví dụ 1-52-3**: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 – 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,28 (m, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,19 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,74 – 1,70 (m, 6H) ppm; (M+1) = 435.

Ví dụ 1- 262: Tổng hợp 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)oxy)-*N*-metylpicolinamit

Ví dụ 1- 262- 1: Điều chế 6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-ol

Hỗn hợp khuấy của 2-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,00 g, 2,52 mmol, **Ví dụ 1-259-2**) trong tetrahydrofuran (20 mL) và nước (20 mL) được thêm natri perborat monohydrat (1,11 g, 11,10 mmol). Hỗn hợp phản ứng màu vàng được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 16 h, huyền phù được pha loãng với dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL) và etyl axetat (50 mL). Các pha được tách, và pha nước được chiết với etyl axetat (2 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Chất rắn thô được tạo huyền phù trong diclometan (20 mL) và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng diclometan (10 mL) và được làm khô để tạo ra 0,66 g (91%) 6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-ol là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 1- 262- 2: Điều chế metyl 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)oxy)picolinat

Hỗn hợp khuấy của 6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-ol (0,66 g, 2,30 mmol) trong dimetylsulfoxit (10 mL) được thêm 60% phân tán natri hydrua (0,10 g, 2,53 mmol) (lưu ý bốc hơi khi thêm). Sau 15 phút, hỗn hợp được xử lý với metyl 4-clopyridin-2-cacboxylat (0,42 g, 2,42 mmol) và được để khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 h, nhiệt độ của hỗn hợp được tăng đến 100 °C. Sau tổng số 5 h, hỗn hợp màu nâu tối được để nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL). Chiết hỗn hợp bằng điclometan (3 x 25 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và cô đặc. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 40 g cột vàng silica gel, 1-5% chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,35 g (36%) metyl 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)oxy)picolinat là chất dầu màu cam.

Ví dụ 1- 262- 3: Điều chế 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)oxy)-*N*-metylpicolinamit

Hỗn hợp khuấy của metyl 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)oxy)picolinat (0,12 g, 0,28 mmol) và natri xyanua (0,005 g, 0,10 mmol) trong etanol (7 mL) được thêm 33% dung dịch metylamin trong etanol (7 mL, 56,00 mmol). Bình được bịt

kín, và các chất bên trong được gia nhiệt đến 125 °C trong lò vi sóng. Sau 30 phút, hỗn hợp được cô. Tinh chế sắc ký sản phẩm thô (CombiFlash, 4 g cột silica gel, 1-5% chất tách rửa metanol/diclometan) thu được 0,069 g (59%) 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)oxy)-N-metylpicolinamit là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,62 – 8,57 (m, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,6, 2,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 – 0,95 (m, 4H) ppm; (M+1) = 421.

Ví dụ 1- 263: Tổng hợp 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-flopyridin-3-yl)oxy)-*N*-metylpicolinamit

Ví dụ 1- 263- 1: Điều chế 5-bromo-2-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-flopyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-bromo-2,3-diflopyridin và (6-xyclopropylpyridin-3-yl)metanol như được mô tả trong **Ví dụ 1-256-2**.

Ví dụ 1- 263- 2: Điều chế 2-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-bromo-2-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-flopyridin và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) như được mô tả trong **Ví dụ 1-230-1**.

Ví dụ 1- 263- 3: Điều chế 4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-flopyridin-3-yl)oxy)-*N*-metylpicolinamit

Hợp chất tiêu đề được điều chế trong ba bước từ 2-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin và metyl 4-clopyridin-2-cacboxylat như được mô tả trong **Ví dụ 1-262-1** đến **Ví dụ 1-262-3**: ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,60 – 8,55 (m, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,82 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,02 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 4H) ppm; (M+1) = 395.

Ví dụ 2: Nghiên cứu *trong ống nghiệm*

Ví dụ 2- 1: Hoạt tính c-FMS

Các chất phản ứng và các vật tư tiêu hao được mua của Sigma Aldrich, Carna Biosciences, hoặc Caliper Life Sciences. Tất cả các điều kiện phản ứng thử nghiệm để xác định IC_{50} đều nằm trong giới hạn tuyến tính về thời gian và nồng độ enzym. Trong tấm polypropylen 384 giếng, c-FMS (0,14 nM, Carna 08-155) được ủ trước trong chất đệm Hepes-NaOH pH 7,5 100 mM chứa 0,01% Triton X-100, 10 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA, 1 mM DTT, 10 µM natri orthovanadat và 10 µM beta-glyxerophosphat và hợp chất với nồng độ bằng 2,5 % DMSO trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được khởi đầu bằng thể tích ngang bằng của chất nền peptit (thư mục Caliper Life Sciences số 760430) và ATP trong chất đệm nêu trên. Các nồng độ cuối cùng trong phản ứng là c-FMS 70 pM, chất nền peptit 1,5 µM và ATP (Km ATP) 500 µM. Ủ phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 120 phút và làm kết thúc bằng chất đệm có chứa EDTA dư (Hepes-NaOH 100 mM độ pH 7,5, Brij 0,02%, CR-3 0,1%, DMSO 0,36% và EDTA 100 mM). Đĩa được cho chạy trong một chu kỳ trên LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) trong thử nghiệm kiểu dịch chuyển di động ngoài chip với điện thế ngược dòng là – 2250 vôn, điện thế xuôi dòng là -500 vôn và áp suất chân không là -1,6 psi. LabChip 3000 tách và đo tín hiệu huỳnh quang của chất nền peptit được gắn nhãn huỳnh quang và sản phẩm peptit được gắn nhãn huỳnh quang có mặt trong mỗi giếng. Kết quả được biểu diễn dưới dạng chuyển đổi sang tỷ lệ phần trăm bằng cách đo chiều cao đỉnh đối với cả chất nền và sản phẩm và chia chiều cao đỉnh của sản phẩm cho tổng của các chiều cao đỉnh của cả chất nền và sản phẩm. Trên mọi đĩa các đối chứng ức chế 100 % (bằng nồng độ bão hòa của staurosporin) và ức chế 0 % (chất nền bằng enzym và DMSO) được dùng để tính sựức chế theo tỷ lệ phần trăm của các hợp chất được thử nghiệm và giá trị cơ bản Z`.

Bảng 1 thể hiện c-FMS IC_{50}, thụ thể tế bào cho yếu tố kích thích tạo quần thể 1 (CSF-1), cho hợp chất được chọn.

Ví dụ 2- 2: Hoạt tính phospho c-FMS

Các chất phản ứng và các vật tư tiêu hao được mua Sigma Aldrich, Gibco LifeTechnologies, BD Biosciences, Perkin Elmer, R&D Systems , Cell Signaling, Thermo

Scientific (Pierce) và Santa Cruz Biotechnology. Tế bào HEK293 biểu hiện quá mức cFMS người (HEK293/hFMS) được nuôi cấy trong môi trường RPMI trong bình thót cổ T225 và được chia ra hai lần một tuần. Để thử nghiệm, các tế bào được trypsin hóa, được đếm và được pha loãng với môi trường Megacell không huyết thanh (Sigma Cat# M3817) đến 600,000 tế bào/ml (30,000 tế bào/giếng). Dịch pha loãng hàng loạt của hợp chất thử được điều chế bằng Echo 555 (LABCYTE) sử dụng tấm Echo LDV, Cat# LP-0200; và 500 nl nồng độ mỗi hợp chất được thêm vào tấm BD Biocoat poly-d-lysin 96 giếng (BD Cat#356640) trong DMSO (nồng độ cuối 0,5%). 50 µL/giếng môi trường không huyết thanh MegaCell sau đó được thêm để phủ hợp chất trước khi thêm tế bào ở 50 µL/tế bào giếng (30,000/giếng). Các tấm được lượn xoáy trong 1 phút ở 1000 rpm và sau đó được ủ trên bàn gia công trong 15-30 phút; các tấm được chuyển đến thiết bị ủ CO_2 ở 37°C để ủ qua đêm. Tấm Perkin Elmer OptiPlates 96 giếng màu trắng (Cat# 6005509) được phủ trước với 50 ng/giếng(100 µL/giếng) kháng-cFMS/CSF-1R (C-20) (Santa Cruz Cat# sc-692) trong PBS, được bít kít bằng màng bít kín, được lượn vòng ở 1000 rpm trong một phút và được ủ qua đêm ở 4°C.

Một ngày sau, các tấm OptiPlates ủ trước được chặn với 200 µl/giếng 1% BSA trong 1x PBST (PBS với 0,1% Triton-X) ở nhiệt độ phòng trong 2 - 3 giờ. Song song, 100 µL/giếng 2x hCSF1 (nồng độ cuối 150ng/ml) (R&D Systems, Cat# 216-MC-025/CF) (hoặc môi trường làm đối chứng âm) được thêm vào tế bào HEK293/hFMS (tấm nuôi cấy BD) được ủ với hợp chất. Trên mỗi tấm 100 % đáp ứng (với xử lý CSF1) và đối chứng 0 % đáp ứng (không có CSF1) các cột được sử dụng để tính toán phần trăm ức chế của hợp chất thử và giá trị cơ bản Z`. Các tấm được ủ ở 37°C trong 10 phút. Môi trường/hCSF1 được bật hơi ra và các tế bào được ly giải với chất đệm ly giải làm lạnh trước 100 µl/giếng được làm bằng đệm ly giải (Cell Signaling Cat# 9803), chất ức chế proteaza/phosphataza (Pierce Cat#78444), và PMSF (Sigma Cat#93482). Các tấm được lắc trong 60 giây; sau đó, quay ở 3200 rpm trong 5 phút ở 4°C và giữ trên đá lạnh. 90 µl hợp chất dung giải tế bào được chuyển vào tấm OptiPlates ủ trước/chặn. Các tấm sau đó được xoay ở 1000 rpm trong 60 giây và được ủ qua đêm ở 4°C bịt kín.

Ngày tiếp theo hợp chất dung giải tế bào được loại khỏi các tấm; và các tấm được rửa bằng 300 µL/giếng 1xPBS 6 lần sử dụng thiết bị rửa Biotek. PBS còn lại trên các tấm được vỗ ra. 90 µL/giếng 1:10,000 kháng-phospho-Eu (Tyr 100) (Perkin Elmer Cat# AD0159) trong 1% BSA trong PBST được thêm vào các tấm; và các tấm được ủ trong một giờ ở nhiệt độ phòng được đóng kín. Sau một giờ, kháng thể được loại ra và tấm được rửa 6 lần với 300 µL/giếng PBST sử dụng thiế bị rửa Biotek. Dung dịch tăng cường 90 µL/giếng (Perkin Elmer Cat# 4001-0010) được thêm tiếp theo và các tấm được bịt kín và lắc trong 5 phút. Tín hiệu được đọc ngay lập tức trên Perkin Elmer Envision đối với huỳnh quang phân giải theo thời gian với kích thích ở 320 nm và phát xạ ở 615 nm.

Dữ liệu được phân tích bằng Pipeline Pilot để tính toán % wcs chế và giá trị IC_{50}; giá trị IC_{50} cho phosphor c-FMS được đề xuất cho chất ức chế CSF-1R được chọn trong Bảng 1.

Bảng 1: Kết quả *trong ống nghiệm* của chất ức chế CSF-1R đại diện

[c-FMS và Phospho c-FMS IC_{50}]

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (µM)	Phospho c-FMS IC_{50} (µM)
Ví dụ 1-1	4-(1-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,005	0,053
Ví dụ 1-2	4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,006	0,02
Ví dụ 1-2-	(S)-4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-	0,004	0,018

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
chất đồng phân đối hình A	imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin		
Ví dụ 1-2-chất đồng phân đối hình B	(R)-4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,004	0,016
Ví dụ 1-3	3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,015	0,031
Ví dụ 1-4	3-((2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,003	0,006
Ví dụ 1-5	4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,014	0,055

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (µM)	Phospho c-FMS IC_{50} (µM)
Ví dụ 1-5-chất đồng phân đối hình A	(S)-4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,006	0,033
Ví dụ 1-5-chất đồng phân đối hình B	(R)-4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,016	0,061
Ví dụ 1-6	3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,042	0,106
Ví dụ 1-7	3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-cacbonitril	0,762	0,757
Ví dụ 1-8	6-(azetidin-1-yl)-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,1	0,076

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-9	6-xyclopropyl-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,116	0,108
Ví dụ 1-10	4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin	0,025	0,048
Ví dụ 1-11	6-metoxy-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,081	0,106
Ví dụ 1-12	4-(3-((2-(4-metoxyphenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,006	0,017
Ví dụ 1-13	6-metoxy-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,033	0,085
Ví dụ 1-14	4-(3-((2-(2,4-diclophenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,059	1,22
Ví dụ 1-15	2,2,2-triflo-*N*-((6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-	0,193	1,65

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
	yl)metyl)axetamit		
Ví dụ 1-16	6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,029	0,05
Ví dụ 1-17	2-metyl-4-(3-((2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)but-3-yn-2-amin	0,292	0,428
Ví dụ 1-18	4-(3-(1-(2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,625	0,79
Ví dụ 1-19	3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,116	0,224
Ví dụ 1-20	6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-((2-(2-flo-4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin	0,013	0,013
Ví dụ 1-21	6-bromo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,076	0,213

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-22	3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin	0,304	0,284
Ví dụ 1-23	4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,004	0,032
Ví dụ 1-24	*N*-etyl-4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinamit	1,06	1,01
Ví dụ 1-25	4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)picolinamit	1,61	0,929
Ví dụ 1-26	4-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-N-metylpicolinamit	0,593	0,565
Ví dụ 1-27	2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-((2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin 2,2,2-trifloaxetat	0,021	0,031
Ví dụ 1-28	5-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrimidin-2,4-diamin	0,373	0,679

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-29	4-(3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,007	0,064
Ví dụ 1-30	3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,014	0,033
Ví dụ 1-31	3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(piperidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua	0,016	0,056
Ví dụ 1-32	3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin 2,2,2-trifloaxetat	0,021	0,02
Ví dụ 1-33	3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,809	0,641
Ví dụ 1-34	6-xyclopropyl-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin 2,2,2-trifloaxetat	0,474	0,921

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (µM)	Phospho c-FMS IC_{50} (µM)
Ví dụ 1-35	4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,04	0,185
Ví dụ 1-36	3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin	0,026	0,037
Ví dụ 1-37	3-((5-xyclopropyl-8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin	0,178	0,114
Ví dụ 1-38	4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-5,7-dimetyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin 2,2,2-trifloaxetat	0,383	1,38
Ví dụ 1-39	4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,012	0,058
Ví dụ 1-40	3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(piperidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,012	0,034

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-41	4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin	0,023	0,042
Ví dụ 1-42	3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,039	0,079
Ví dụ 1-43	3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-metoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin	0,907	0,826
Ví dụ 1-44	6-bromo-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,061	0,122
Ví dụ 1-45	3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxypyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,027	0,047
Ví dụ 1-46	3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,097	0,107
Ví dụ 1-47	7-clo-3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin	0,142	0,241
Ví dụ	3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-	0,015	

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-48	dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin		
Ví dụ 1-49	4-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin	0,026	0,031
Ví dụ 1-50	3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin	0,069	0,158
Ví dụ 1-51	3-((8-flo-2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridin	0,076	0,177
Ví dụ 1-52	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,01	0,018
Ví dụ 1-52-chất đồng phân đối hình A	(S)-4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,011	0,018
Ví dụ 1-52-	(R)-4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-	0,032	0,054

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
chất đồng phân đối hình B	yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin		
Ví dụ 1-53	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,005	0,002
Ví dụ 1-54	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin	0,009	0,016
Ví dụ 1-55	6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,013	0,039
Ví dụ 1-56	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol	0,015	0,012
Ví dụ 1-57	6-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan	0,014	0,016

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-58	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,019	0,02
Ví dụ 1-59	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)isoxazol	0,006	0,01
Ví dụ 1-60	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,012	0,022
Ví dụ 1-60-chất đồng phân đối hình A	(S)-6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,008	0,012
Ví dụ 1-60-chất đồng phân đối hình B	(R)-6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,053	0,059

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-61	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,016	0,012
Ví dụ 1-62	6-(azetidin-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,015	0,034
Ví dụ 1-63	2-((3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)oxy)-*N*,*N*-dimetyletan-1-amin	0,059	0,108
Ví dụ 1-64	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(oxetan-3-yloxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,016	0,025
Ví dụ 1-65	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-*N*,*N*-dimetyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-amin	0,018	0,024
Ví dụ 1-66	1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-3-metylazetidin-3-ol	0,022	0,032
Ví dụ	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-	0,032	0,051

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-67	dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin		
Ví dụ 1-68	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,008	0,018
Ví dụ 1-69	6-(1*H*-imidazol-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,008	0,019
Ví dụ 1-70	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,015	0,024
Ví dụ 1-71	6-(2,4-dimetyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,019	0,021
Ví dụ 1-72	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,031	0,061
Ví dụ 1-73	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-	0,029	0,063

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
	metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin		
Ví dụ 1-74	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-*N*-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-amin	0,02	0,027
Ví dụ 1-75	6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,005	0,002
Ví dụ 1-76	6-(6-flopyridin-3-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,009	0,012
Ví dụ 1-77	1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)azetidin-3-ol	0,021	0,032
Ví dụ 1-78	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,014	0,03
Ví dụ 1-79	1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-metylazetidin-3-amin	0,03	0,062

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-80	6-(3-floazetidin-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,013	0,019
Ví dụ 1-81	6-flo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,064	0,109
Ví dụ 1-82	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,08	0,095
Ví dụ 1-83	azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanon	0,013	0,01
Ví dụ 1-83-chất đồng phân đối hình A	(S)-azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)metanon	0,011	0,008
Ví dụ 1-83-chất	(R)-azetidin-1-yl(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-	0,031	0,038

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
đồng phân đối hình B	imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)metanon		
Ví dụ 1-84	(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol	0,069	0,094
Ví dụ 1-85	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(metoxymetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,042	0,075
Ví dụ 1-86	6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,022	0,045
Ví dụ 1-86-chất đồng phân đối hình A	(S)-6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,004	0,011
Ví dụ 1-86-chất	(R)-6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-	0,069	0,157

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
đồng phân đối hình B	imidazo[4,5-b]pyridin		
Ví dụ 1-87	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-2-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	2,78	2,13
Ví dụ 1-88	6-(azetidin-3-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin 2,2,2-trifloaxetat	0,251	0,773
Ví dụ 1-89	5,6-dimetoxy-1-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol	0,072	0,092
Ví dụ 1-90	6-(1*H*-imidazol-2-yl)-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format	0,028	0,033
Ví dụ 1-91	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,036	0,041
Ví dụ	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-	0,041	0,055

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-92	metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin		
Ví dụ 1-92-chất đồng phân không đối quang A	3-(((2R,3S)-8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	6,12	1,89
Ví dụ 1-92-chất đồng phân không đối quang B	3-(((2R,3R)-8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,014	0,014
Ví dụ 1-92-chất đồng phân	3-(((2S,3R)-8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,84	0,63

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
không đối quang C			
Ví dụ 1-92-chất đồng phân không đối quang D	3-(((2S,3S)-8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,066	0,067
Ví dụ 1-93	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,021	0,012
Ví dụ 1-93-chất đồng phân không đối quang A	6-metoxy-3-(((2R,3S)-8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	1,66	0,629

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-93-chất đồng phân không đối quang B		0,015	0,005
Ví dụ 1-93-chất đồng phân không đối quang C		0,2	0,23
Ví dụ 1-93-chất đồng phân không đối		0,045	0,017

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
quang D			
Ví dụ 1-94	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	n/d	n/d
Ví dụ 1-94-chất đồng phân đối hình A		1,25	1,66
Ví dụ 1-94-chất đồng phân đối hình B		0,41	0,51
Ví dụ 1-95	7-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridazin	0,24	0,24
Ví dụ	6-bromo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-	0,006	0,035

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-96	yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin		
Ví dụ 1-97	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,018	0,022
Ví dụ 1-98	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,004	0,004
Ví dụ 1-99	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)morpholin	0,003	0,006
Ví dụ 1-100	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,003	0,009
Ví dụ 1-101	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,005	0,016
Ví dụ 1-102	7-clo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin	0,018	0,046
Ví dụ	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-	0,003	0,011

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-103	dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin		
Ví dụ 1-104	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)morpholin	0,003	0,008
Ví dụ 1-105	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-(3-metoxyazetidin-1-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin	0,005	0,014
Ví dụ 1-106	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin	1,33	0,943
Ví dụ 1-107	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin	0,022	0,044
Ví dụ 1-108	7-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin	0,78	0,51
Ví dụ 1-109	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1H-pyrolo[2,3-*b*]pyridin	0,003	0,01
Ví dụ	3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-	0,011	0,03

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-110	2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin		
Ví dụ 1-111	1-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol	0,043	0,1
Ví dụ 1-112	3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,011	0,021
Ví dụ 1-113	1-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin	0,14	0,18
Ví dụ 1-114	3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-a]pyrazin	0,15	0,17
Ví dụ 1-115	9-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-9*H*-purin	0,026	0,072
Ví dụ 1-116	3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,008	0,014
Ví dụ 1-117	(3-((2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-	0,013	0,031

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
	3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol		
Ví dụ 1-118	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,024	0,05
Ví dụ 1-119	3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua	0,066	0,13
Ví dụ 1-120	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,063	0,065
Ví dụ 1-120-chất đồng phân đối hình A		0,026	0,04
Ví dụ 1-120-chất đồng phân		0,14	0,16

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
đối hình B			
Ví dụ 1-121	3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,31	0,23
Ví dụ 1-122	3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,027	0,032
Ví dụ 1-123	1-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)azetidin-3-ol	0,046	0,07
Ví dụ 1-124	3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-(3-metoxyazetidin-1-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin	0,009	0,019
Ví dụ 1-125	3-((8-metoxy-2-(6-propylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,019	0,04
Ví dụ 1-126	3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,034	0,066
Ví dụ 1-127	4-(3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-	0,013	0,01

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
	imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin		
Ví dụ 1-128	3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,018	0,042
Ví dụ 1-129	3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,011	0,018
Ví dụ 1-130	3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxypyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,003	0,005
Ví dụ 1-131	3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,005	0,003
Ví dụ 1-132	3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(triflometyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin		
Ví dụ 1-133	3-((2-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,21	0,19
Ví dụ 1-134	3-((2-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-	0,1	0,096

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
	b]pyridin		
Ví dụ 1-135	4-(3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,006	0,008
Ví dụ 1-136	3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,008	0,004
Ví dụ 1-137	6-bromo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua	0,028	0,026
Ví dụ 1-138	3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin hydroclorua	0,017	0,021
Ví dụ 1-139	4-(3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,007	0,016
Ví dụ 1-140	1-(3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-N,N-dimetylazetidin-3-amin	0,019	0,011

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-141	3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-*N*-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-amin	0,027	0,011
Ví dụ 1-142	7-clo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin	0,012	0,044
Ví dụ 1-143	1-(3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-3-metylazetidin-3-ol	0,02	0,017
Ví dụ 1-144	3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin	0,01	0,03
Ví dụ 1-145	7-clo-3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)(metoxy)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin	0,82	1,44
Ví dụ 1-146	4-(3-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,002	0,007
Ví dụ 1-147	4-(3-((8-metoxy-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-	0,28	0,32

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
	2-amin		
Ví dụ 1-148	6-(1H-imidazol-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,51	0,42
Ví dụ 1-149	4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,064	0,11
Ví dụ 1-150	4-(6-((6-(3-(1*H*-imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-metylthiazol	0,029	0,042
Ví dụ 1-151	4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin	0,077	0,087
Ví dụ 1-152	4-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2-xyclopropylthiazol	0,037	0,059
Ví dụ 1-153	4-(3-((2-(2-xyclopropylthiazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,015	0,014
Ví dụ	2-xyclopropyl-4-(8-metoxy-6-((6-metoxy-3*H*-	0,02	0,018

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-154	imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)thiazol		
Ví dụ 1-155	4-(3-((2-(2,5-dimetylthiazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,59	0,44
Ví dụ 1-156	4-(3-((8-metoxy-2-(2-metyloxazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,46	0,48
Ví dụ 1-157	4-(3-((2-(2,5-dimetyloxazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	1,08	0,62
Ví dụ 1-158	3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,49	0,38
Ví dụ 1-159	4-(3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,029	0,061
Ví dụ 1-160	3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-3*H*-	0,014	0,026

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
	imidazo[4,5-*b*]pyridin		
Ví dụ 1-161	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,084	0,14
Ví dụ 1-162	3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,02	0,037
Ví dụ 1-163	3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,007	0,013
Ví dụ 1-164	(3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)metanol	0,023	0,03
Ví dụ 1-165	3-((2-(6-etoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin	0,002	0,011
Ví dụ 1-166	3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,017	0,019
Ví dụ 1-167	1-(3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-3-	0,026	0,013

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
	metylazetidin-3-ol		
Ví dụ 1-168	3-((2-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,032	0,054
Ví dụ 1-169	3-((8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,092	1,39
Ví dụ 1-170	3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,03	0,33
Ví dụ 1-171	3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(pyridin-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format	0,34	1,9
Ví dụ 1-172	3-((8-metoxy-2-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format	0,083	0,31
Ví dụ 1-173	3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,019	0,057

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-174	3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,18	0,51
Ví dụ 1-175	4-(3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,62	1,51
Ví dụ 1-176	3-((2-isopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format	0,1	0,25
Ví dụ 1-177	4-(3-((2-isopropyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-3,5-dimetylisoxazol	0,32	1,88
Ví dụ 1-178	3-((2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	không có	không có
Ví dụ 1-178-chất đồng		0,032	0,075

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
phân không đối quang A			
Ví dụ 1-178-chất đồng phân không đối quang B		1,09	0,85
Ví dụ 1-178-chất đồng phân không đối quang C		0,48	0,54
Ví dụ 1-178-		0,36	0,93

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
chất đồng phân không đối quang D			
Ví dụ 1-179	3-((2-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,19	0,2
Ví dụ 1-180	3-((2-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,098	0,18
Ví dụ 1-181	3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,12	0,17
Ví dụ 1-182	3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,067	0,028
Ví dụ 1-183	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,07	0,072

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-184	3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-7-(3-metoxyazetidin-1-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin	0,019	0,034
Ví dụ 1-185	3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,04	0,077
Ví dụ 1-186	3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,028	0,046
Ví dụ 1-187	3-((2-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,043	0,018
Ví dụ 1-188	3-((8-metoxy-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,083	0,087
Ví dụ 1-188-chất đồng phân đối hình A	(S)-3-((8-metoxy-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,19	0,29

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-188-chất đồng phân đối hình B	(R)-3-((8-metoxy-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,033	0,063
Ví dụ 1-189	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,26	0,29
Ví dụ 1-190	3-((8-metoxy-2-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,91	1,24
Ví dụ 1-191	5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-*N*,*N*-dietylpyridin-2-amin	0,019	0,023
Ví dụ 1-192	4-(5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)pyridin-2-yl)morpholin	0,16	0,47
Ví dụ 1-193	3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	3,26	1,77

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-194	3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,024	0,04
Ví dụ 1-195	3-((2-(1-isopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,032	0,067
Ví dụ 1-196	3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,32	0,58
Ví dụ 1-197	3-((8-metoxy-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,71	0,63
Ví dụ 1-198	3-((8-metoxy-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	1,69	1,3
Ví dụ 1-199	3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,034	0,042
Ví dụ 1-199-chất đồng phân	(R)-3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,013	0,02

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
đối hình A			
Ví dụ 1-199-chất đồng phân đối hình B	(S)-3-((2-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,053	0,11
Ví dụ 1-200	5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)furo[2,3-*b*]pyridin	0,17	0,12
Ví dụ 1-201	5-(6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin	0,33	0,27
Ví dụ 1-202	3-((2-(1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,097	0,15
Ví dụ 1-203	3-((2-(4,4-difloxyclohexyl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	1,08	0,74
Ví dụ 1-204	3-((8-metoxy-2-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,82	0,95

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-205	3-((2-butyl-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,29	0,059
Ví dụ 1-206	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,36	0,41
Ví dụ 1-207	3-((2-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,31	0,3
Ví dụ 1-208	3-((2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,46	0,51
Ví dụ 1-209	3-((2-(1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,025	0,033
Ví dụ 1-210	3-((2-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,02	0,012
Ví dụ 1-211	6-metoxy-3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,063	0,13
Ví dụ	3-((2-butyl-8-metoxy-2,3-	0,12	0,27

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-212	dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-metoxy-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin		
Ví dụ 1-213	6-(azetidin-1-yl)-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,36	0,39
Ví dụ 1-214	3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(3-metoxyazetidin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,13	0,2
Ví dụ 1-215	6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,27	0,26
Ví dụ 1-216	6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,046	0,091
Ví dụ 1-217	6-(diflometyl)-3-((8-metoxy-2-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,23	0,28
Ví dụ 1-218	(3-((2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)metanol	0,035	0,072

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-219	3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-6-(triflometyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,096	0,15
Ví dụ 1-220	1-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)azetidin-2-on	0,014	0,17
Ví dụ 1-221	7-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin	0,007	0,011
Ví dụ 1-222	4-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin	0,031	0,036
Ví dụ 1-223	4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,21	0,5
Ví dụ 1-224	4-(3-((8-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,029	0,066
Ví dụ 1-225	6-flo-3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,9	0,67
Ví dụ 1-226	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-	0,062	0,11

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
	b]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin		
Ví dụ 1-227	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin	0,081	0,16
Ví dụ 1-228	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,19	0,19
Ví dụ 1-229	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,79	0,66
Ví dụ 1-230	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,016	0,052
Ví dụ 1-231	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)morpholin	0,017	0,023
Ví dụ 1-232	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,089	0,16
Ví dụ 1-233	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,017	0,135
Ví dụ	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-	0,05	0,076

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-234	yl)chroman-6-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)morpholin		
Ví dụ 1-235	3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin	0,19	0,2
Ví dụ 1-236	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,024	0,13
Ví dụ 1-237	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-yl)morpholin	0,035	0,11
Ví dụ 1-238	4-(3-((8-flo-2-(6-metoxypyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,27	0,57
Ví dụ 1-239	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,61	0,44
Ví dụ 1-240	4-(3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin	0,53	0,49
Ví dụ 1-241	3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,99	0,64

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
Ví dụ 1-242	6-xyclopropyl-3-((8-metoxy-2-(6-metylpyridin-3-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,8	0,48
Ví dụ 1-243	4-(3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,49	0,14
Ví dụ 1-244	4-(3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin	0,058	0,13
Ví dụ 1-245	3-((2-(6-etylpyridin-3-yl)-8-metoxychroman-6-yl)metyl)-6-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,13	0,18
Ví dụ 1-246	4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,72	0,59
Ví dụ 1-247	4-(3-((8-metoxy-2-(2-metylthiazol-4-yl)chroman-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin	0,83	0,52
Ví dụ 1-248	2-metyl-4-(3-((4-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)but-3-yn-2-amin	0,23	0,94
Ví dụ	4-metyl-6-((6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-	0,12	0,054

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (µM)	Phospho c-FMS IC_{50} (µM)
1-249	imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin		
Ví dụ 1-250	6-bromo-3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,97	0,59
Ví dụ 1-251	4-(3-((2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	n/a	0,3
Ví dụ 1-252	3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(piperidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,005	0,008
Ví dụ 1-253	3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyrolidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,003	0,014
Ví dụ 1-254	3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,016	0,021
Ví dụ 1-255	4-(3-(3-metoxy-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin	0,015	0,036
Ví dụ	4-(3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-	0,025	0,026

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	c-FMS IC_{50} (μM)	Phospho c-FMS IC_{50} (μM)
1-256	yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin		
Ví dụ 1-257	3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin	0,029	0,046
Ví dụ 1-258	3-((5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)-*N*,*N*-dimetylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-cacboxamit	0,02	0,019
Ví dụ 1-259	4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)metyl)-*N*-metylpicolinamit	0,013	0,031
Ví dụ 1-260	6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-4-metoxy-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol	0,086	0,151
Ví dụ 1-261	3-((2-(6-(2-flopropan-2-yl)pyridin-3-yl)-8-metoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin	0,019	0,013
Ví dụ 1-262	4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)oxy)-*N*-metylpicolinamit	0,014	0,031
Ví dụ 1-263	4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-flopyridin-3-yl)oxy)-*N*-metylpicolinamit	0,11	0,22

Ví dụ 2- 3: Hoạt tính của chất ức chế CSF-1R trong thử nghiệm tăng sinh đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột

Mục đích của thử nghiệm tăng sinh đại thực bào tủy xương của chuột là để đánh giá hoạt tính ức chế của chất ức chế CSF-1R lựa chọn.

Vào ngày 0, tế bào tủy xương được gom dưới các điều kiện vô trùng và được nuôi cấy qua đêm trong bình nuôi cấy mô ở $1x10^6$tế bào/mL trong môi trường Eagle biến đổi của Dulbecco (DMEM)/15% huyết thanh thai bò (FBS)/1%penixilin-streptomyxin/1%l-glutamin/50 ng/mL yếu tố kích thích quần thể của chuột tái tổ hợp (rmM-CSF). Vào ngày 1, các bình được cạo ra, và tất cả tế bào nổi và bám dính yếu được gom. Các tế bào được đếm và được tạo huyền phù lại trong môi trường mới + 50ng/mL rmM-CSF ở $1x10^6$tế bào/mL và được chuyển sang 10cm hoặc 15 cm đĩa nuôi cấy mô. Vào các ngày 4 và 7, môi trường được loại và được thay bằng môi trường mới + 50ng/mL rmM-CSF. Vào ngày 8, tế bào bám dính are được rửa bằng nước muối đệm phosphat (PBS), được gom, được đếm và được tạo huyền phù lại trong môi trường mới không có rmM-CSF ở $2x10^5$tế bào/mL. Một trăm microlit tế bào ($2x10^4$tế bào) sau đó được thêm vào giếng thử nghiệm. Sau khi để nghèo đi qua đêm rmM-CSF, các dịch pha loãng hàng loạt của chất ức chế CSF-1R được điều chế và được thêm vào giếng thử nghiệm thích hợp. Hợp chất được pha loãng ban đầu trong dimetyl sulfoxit (DMSO) để tạo ra dịch pha loãng gấp 4 lần hàng loạt nằm trong khoảng từ 1mM đến 0,46uM. Mỗi nồng độ của mỗi hợp chất sau đó được pha loãng 1:167 trong môi trường để tạo ra các nồng độ từ 6uM đến 0,003uM. Hai mươi lăm microlit của mỗi nồng độ của mỗi hợp chất sau đó được thêm thành ba bản sao vào các giếng thử nghiệm tạo ra các nồng độ cuối bằng 1uM đến 0,06nM và 0,1%DMSO. Hai mươi lăm microlit của rmM-CSF cũng được thêm vào mỗi giếng thử nghiệm, trừ giếng cơ sở, ở nồng độ cuối bằng 5ng/mL. Vào cuối ngày 9, 1uCi ^{3}H-thymidin được thêm vào mỗi giếng thử nghiệm, và các tấm được để ủ ở 5%CO_2 và 37C thêm 16 giờ. Vào ngày 10, tế bào được thu hoạch lên các tấm lọc sử dụng tấm thu hoạch 96 giếng sau đó để cho khô qua đêm. Khi khô, 25 µL dịch nhấp nháy Beta-Count được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đếm trên thiết bị đếm Trilux. Kết quả được phân tích trong GraphPad Prism.

Đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột (BMDMs) được xử lý bằng Chất ức chế CSF-1R và CSF-1 trong 22 giờ trước khi thu hoạch. Chất ức chế CSF-1R được thử hoạt tính ức chế tăng sinh do CSF-1 của BMDMs trong nhiều nhóm:

- BMDM Nhóm 1: Genz-882706, RA10600053, RA10607080, RA10651967, và RA10813949 (Hình 1);
- BMDM Nhóm 2: Genz-882706, RA10680889, RA10813661, RA10846843, và RA10848270 (Hình 2); và
- BMDM Nhóm 3: RA03546849 (Genz-882706), RA10651967, RA10940752, RA10947016, RA10963700, và RA10982908 (Hình 3).

Chất ức chế CSF-1R được thử trong thử nghiệm này là chất ức chế tiềm năng tăng sinh do CSF-1 của đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột với IC_{50} trong khoảng nM.

Ví dụ 2- 4: Hiệu quả Chất ức chế CSF-1R lên Hoạt tính thực bào của Đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột

Mục đích của thử nghiệm này là để xác định hiệu quả của chất ức chế CSF-1R trên hoạt tính thực bào của đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột *trong ống nghiệm*. Sự đại thực bào là hoạt tính có lợi của đại thực bào mà cần được bảo tồn với sự có mặt của chất ức chế CSF-1R.

Vào ngày 0, tế bào tủy xương được gom dưới các điều kiện vô trùng và được nuôi cấy qua đêm trong bình nuôi cấy mô ở $1x10^6$tế bào/mL trong DMEM/15%FBS/1%penixilin-streptomyxin/1%l-glutamin/50 ng/mL rmM-CSF. Vào ngày 1, các bình được cạo ra, và tất cả tế bào nổi và bám dính yếu được gom. Các tế bào được đếm và được tạo huyền phù lại trong môi trường mới + 50ng/mL rmM-CSF ở $1x10^6$tế bào/mL và được chuyển sang 15 cm đĩa nuôi cấy mô. Vào các ngày 3 và 6, môi trường được loại và được thay bằng môi trường mới + 50ng/mL rmM-CSF. Vào ngày 8, tế bào bám dính được rửa bằng PBS, được gom, được đếm và được tạo huyền phù lại trong môi trường mới ở $1x10^6$tế bào/mL không có rmM-CSF. Một trăm microlit tế bào sau đó được thêm thành ba bản sao vào tấm nuôi cấy mô đáy phẳng 96 giếng. Sau khi ủ qua đêm, DMSO ở 0,1% hoặc

chất ức chế CSF-1R ở 100nM được thêm vào giếng thích hợp 60 phút trước khi thêm lipopolysacarit (LPS) ở 10ng/mL làm kích thích hoạt hóa. Các tế bào được ủ qua đêm và thử nghiệm sự đại thực bào được chạy ngày sau đó.

Sau 24 giờ ủ với LPS và DMSO hoặc chất ức chế CSF-1R, hoạt tính thực bào của đại thực bào dẫn xuất tủy xương của chuột được đo sử dụng thử nghiệm sự đại thực bào 96 giếng CytoSelect (Cell Biolabs, Inc.). Trong thử nghiệm đo màu này, các hạt Zymosan dán nhãn đóng vai trò là đích cho sự đại thực bào. Tế bào được ủ trên tấm với các hạt Zymosan trong 1 giờ ở 37°C, 5% CO_2 và sau đó được rửa. Các tế bào được cố định trong 5 phút và sau đó được rửa lại. Chất phản ứng chặn được thêm vào tất cả các giếng nhằm chặn bất kỳ hạt Zymosan dán nhãn liên kết với bên ngoài của các tế bào khỏi phản ứng với cơ chất. Sau 1 giờ ủ, các tế bào được rửa lại. Các tế bào được thấm sau đó được ủ với chất phản ứng dò trong 1 giờ. Thấm các tế bào cho phép cơ chất đo màu đến các hạt Zymosan dán nhãn chìm sâu trong tế bào. Sau rửa, đệm dò và cơ chất đo màu được thêm vào mỗi giếng thử nghiệm. Phản ứng được dừng bằng cách thêm axit vào mỗi giếng. Tấm thử sau đó được đọc trên thiết bị đọc tấm Vmax ELISA (Thiết bị phân tử) ở 405 nm. Mật độ quang (O.D.) tỷ lệ trực tiếp với số lượng tế bào mà đã nhấn chìm các hạt Zymosan dán nhãn.

Thêm chất ức chế CSF-1R không có hiệu quả lên tế bào không kích thích so với tế bào riêng (Hình 4). Sự kích thích đại thực bào dẫn xuất tủy xương của chuột với lipopolysacarit (LPS) trong 24 giờ tạo ra tăng đáng kể hoạt tính thực bào so với tế bào không kích thích riêng trong thử nghiệm này. Xử lý bằng chất ức chế CSF-1R được thử trong thử nghiệm này không có tác động đáng kể lên hoạt tính thực bào của đại thực bào dẫn xuất tủy xương của chuột sau kích thích với LPS.

Mỗi thanh trên Hình 4 thể hiện trung bình và sai số chuẩn của 3 giếng. ANOVA một hướng sau so sánh đa Dunnett được thực hiện để xác định ý nghĩa so với đối chứng DMSO. Thử nghiệm t không có cặp được thực hiện để xác định ý nghĩa giữa tế bào riêng và đối chứng DMSO và tế bào không kích thích và Tế bào kích thích LPS.

Xử lý bằng chất ức chế CSF-1R được thử trong thử nghiệm này không có tác động đáng kể lên hoạt tính thực bào của đại thực bào dẫn xuất tủy xương của chuột nghỉ hoặc được kích thích.

Ví dụ 2- 5: Hiệu quả chất ức chế CSF-1R lên Hoạt tính thực bào của Tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy

Mục đích của thử nghiệm này là để xác định hiệu quả của chất ức chế CSF-1R lên hoạt tính thực bào của tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy *trong ống nghiệm*. Sự thực bào là hoạt tính có lợi của tế bào tiểu thần kinh đệm mà có thể được bảo tồn với sự có mặt của chất ức chế CSF-1R.

Não từ mười bảy chuột C57Bl/6 3-4 ngày tuổi được thu hoạch và được trộn trong DMEM/F12-Glutamax/10%FBS/1%Pen/Strep/100uM axit amin không thiết yếu/2mM natri pyruvat ("DMEM/F12 đầy đủ") và được giữ trên đá lạnh đến khi xử lý. Khi đến phòng thí nghiệm, não được chuyển vào 0,25% trypsin ấm (2mL/não) và được ủ ở 37C trong khi quay trong 30 phút. Phản ứng phân ly được dừng với lượng bằng nhau của DMEM/F12 đầy đủ. Mô được ly tâm ở 300xg trong 7 phút, và dịch nổi sau đó được cẩn thận loại ra. Viên mô được rửa 3 lần bằng DMEM/F12 đầy đủ và được ly tâm ở 300xg trong 7 phút. Dịch nổi được cẩn thận loại ra sau mỗi bước rửa với pipet hơn là bằng cách hút chân không. Sau rửa lần cuối, mô được đưa vào DMEM/F12 đầy đủ, được nghiền mịn từ từ đến khi không thấy cục, và được lọc qua bộ lọc tế bào 70uM. Huyền phù tế bào đơn thu được được rửa bằng DMEM/F12 đầy đủ, được ly tâm ở 200xg trong 7 phút và được tạo huyền phù lại với DMEM/F12 đầy đủ. Các tế bào được phân bố đều trong số các bình nuôi cấy mô T150 (1 bình/chuột), và thể tích cuối cùng được đưa đến 35 mL với DMEM/F12 đầy đủ. Các tế bào được nạp với thử thách môi trường đầy đủ ngày 5, 8 và 11 sau đó.

Vào ngày 12, mỗi bình được rửa bằng 10 mL PBS. Năm mililit trypsin 0,25% được thêm vào mỗi bình, và các bình được đặt vào nền đung đưa ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Mười mililit DMEM/F12 đầy đủ được thêm vào mỗi bình, và các tế bào được nghiền nhẹ để phá vỡ kết tụ tế bào. Huyền phù tế bào đơn sau đó được lọc qua bộ lọc tế bào 70 µM và được ly tâm ở 200xg trong 6 phút. Các tế bào sau đó được trộn, được đếm và được tạo

huyền phù lại ở $1x10^8$ tế bào/mL trong PBS/2%FBS/1mM EDTA ("môi trường tách"). Các tế bào được chuyển sang ống FACS polystyren 5mL, và chất phản ứng chặn CD11b-PE + FcR tạo ra trong bộ kit lựa chọn dương CD11b chuột (StemCell catalog#18770) được thêm vào ống và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp lựa chọn PE sau đó được thêm vào ống FACS và được trộn đều với đầu pipet. Mẫu được ủ lại trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Hạt nano từ EasySep tạo ra trong bộ kit được trộn nhẹ và được thêm vào ống và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Ống được đặt trong nam châm EasySep (StemCell catalog#18000) và để đứng trong 7 phút. Trong một chuyển động lỏng, tế bào không dán nhãn trong đệm được rót ra trong khi ống vẫn ở trên nam châm. Ống sau đó được loại khỏi nam châm, môi trường tách được thêm vào ống, và ống được đặc lại vào nam châm thêm 7 phút. Quá trình rửa được thực hiện trong tổng số 4 lần để loại tất cả tế bào không dán nhãn. Sau khi rửa lần cuối, tế bào CD11b+ dán nhãn được tạo huyền phù lại trong DMEM/F12 đầy đủ, được đếm và được tạo huyền phù lại ở $1x10^6$ tế bào/mL. Một trăm microlit tế bào được đặt trong tấm nuôi cấy mô đáy phẳng 96 giếng và để nghỉ qua đêm.

Sau 24 giờ ủ với LPS và DMSO hoặc chất ức chế CSF-1R, hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy được đo sử dụng thử nghiệm sự đại thực bào 96 giếng CytoSelect (Cell Biolabs, Inc.), như được mô tả ở trên.

Kích thích tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy với LPS trong 24 giờ tạo ra tăng đáng kể về hoạt tính thực bào so với tế bào không kích thích tiểu thần kinh đệm một mình trong thử nghiệm này. Hình 5 thể hiện biểu hiện đồ thị của hoạt tính thực bào của tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy sau 24 giờ ủ với DMSO hoặc chất ức chế CSF-1R với LPS. Mỗi thanh đồ thị thể hiện trung bình và sai số chuẩn của 3 giếng. ANOVA một hướng sau so sánh đa Dunnett được thực hiện để xác định ý nghĩa so với đối chứng DMSO. Thử nghiệm t không có đôi được thực hiện để xác định bất kỳ ý nghĩa giữa tế bào một mình và đối chứng DMSO và tế bào không kích thích và tế bào kích thích LPS.

Xử lý bằng chất ức chế CSF-1R được thử trong thử nghiệm này không có tác động đáng kể lên hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy được kích thích.

Ví dụ 2- 6: Đánh giá chất ức chế CSF-1R lên Hoạt tính thực bào của Tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy

Mục đích của nghiên cứu này là để xác định hiệu quả của chất ức chế CSF-1R bổ sung lên hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy *trong ống nghiệm*.

Não từ hai mươi lăm chuột C57Bl/6 3-4 ngày tuổi được thu hoạch và được trộn trong DMEM/F12-Glutamax/10%FBS/1%Pen/Strep/100uM axit amin không thiết yếu/2mM natri pyruvat ("DMEM/F12 đầy đủ") và giữ trên đá lạnh đến khi xử lý. Khi đến phòng thí nghiệm, não được chuyển vào trypsin 0,25% ấm (2mL/não) và được ủ ở 37C trong khi quay trong 30 phút. Phản ứng phân ly được dừng với thể tích bằng nhau của DMEM/F12 đầy đủ. Mô được ly tâm ở 300xg trong 7 phút, và dịch nổi sau đó được cẩn thận loại ra. Viên mô được rửa 3 lần bằng DMEM/F12 đầy đủ và được ly tâm ở 300xg trong 7 phút. Dịch nổi được cẩn thận loại ra sau mỗi bước rửa với pipet hơn là bằng cách hút chân không. Sau rửa lần cuối, mô được mang vào DMEM/F12 đầy đủ, được nghiền mịn từ từ đến khi không thấy cục, và được lọc qua bộ lọc tế bào 70uM. Huyền phù tế bào đơn thu được được rửa bằng DMEM/F12 đầy đủ, được ly tâm ở 200xg trong 7 phút và được tạo huyền phù lại với DMEM/F12 đầy đủ. Các tế bào được phân bố đều giữa các bình nuôi cấy mô T150 (1 bình/chuột), và thể tích cuối cùng được mang đến 35 mL với DMEM/F12 đầy đủ. Các tế bào được nạp với thử thách môi trường đầy đủ 5, 8 và 11 ngày sau đó.

Vào ngày 12, mỗi bình được rửa bằng 10 mL PBS. Năm mililit trypsin 0,25% được thêm vào mỗi bình, và các bình được đặt trên cái đu lắc ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Mười mililit DMEM/F12 đầy đủ được thêm vào mỗi bình, và các tế bào được nghiền nhẹ để phá vỡ kết tụ tế bào. Huyền phù tế bào đơn sau đó được lọc qua bộ lọc tế bào 70 µM và được ly tâm ở 200xg trong 6 phút. Các tế bào sau đó được trộn, được đếm và được tạo huyền phù lại ở $1x10^8$ tế bào/mL trong PBS/2%FBS/1mM EDTA ("môi trường tách"). Các tế bào được chuyển sang ống FACS polystyren 5mL, và chất phản ứng chặn CD11b-PE + FcR tạo ra trong bộ kit lựa chọn dương CD11b Chuột (StemCell catalog#18770) được thêm vào ống và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp lựa chọn PE sau đó được thêm vào ống FACS và được trộn đều với đầu pipet. Mẫu được ủ lại trong 15 phút ở nhiệt độ

phòng. Hạt nano từ EasySep tạo ra trong bộ kit được trộn nhẹ và được thêm vào ống và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Ống được đặt vào nam châm EasySep (StemCell catalog#18000) và để đặt trong 7 phút. Trong một chuyển động lỏng, tế bào không dán nhãn trong đệm được rót ra trong khi ống vẫn để trên nam châm. Ống sau đó được loại khỏi nam châm, môi trường tách được thêm vào ống, và ống được đặt lại vào nam châm thêm 7 phút. Quy trình rửa được thực hiện trong tổng số 4 lần để loại tất cả tế bào không dán nhãn. Sau khi rửa lần cuối, tế bào CD11b+ dán nhãn được tạo huyền phù lại trong DMEM/F12 đầy đủ, được đếm và được tạo huyền phù lại ở $1x10^6$ /mL. Một trăm microlit tế bào được đặt trong tấm nuôi cấy mô đáy phẳng 96 giếng và để nghỉ qua đêm.

Sau 24 giờ ủ với LPS và DMSO hoặc chất ức chế CSF-1R, hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy được đo sử dụng thử nghiệm sự đại thực bào 96 giếng CytoSelect (Cell Biolabs, Inc.), như được mô tả ở trên.

Một số trong các chất ức chế CSF-1R đã có tác động đáng kể về thống kê lên sự thực bào bởi tế bào không kích thích tiểu thần kinh đệm so với đối chứng DMSO: Xử lý bằng 0,1% DMSO làm tăng đáng kể hoạt tính thực bào của tế bào không kích thích nhưng xử lý bằng chất ức chế CSF-1R tạo ra hoạt tính thực bào so với tế bào tiểu thần kinh đệm một mình. Kích thích của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy với LPS trong 24 giờ tạo ra sự tăng đáng kể về hoạt tính thực bào so với tế bào không kích thích tiểu thần kinh đệm một mình trong thử nghiệm này. Không có chất ức chế CSF-1R tác động lên hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm được kích thích.

Hoạt tính thực bào của tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy sau 24 giờ ủ với DMSO hoặc chất ức chế CSF-1R với LPS được thể hiện trên Hình 6. Mỗi thanh của hình thể hiện trung bình và sai số chuẩn của 3 giếng. ANOVA một hướng sau so sánh đa Dunnett được thực hiện để xác định ý nghĩa so với đối chứng DMSO. Thử nghiệm t không có đôi được thực hiện để xác định bất kỳ ý nghĩa giữa tế bào một mình và đối chứng DMSO và tế bào không kích thích và tế bào kích thích LPS.

Xử lý bằng chất ức chế CSF-1R được thử trong thử nghiệm này không có tác động đáng kể lên hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy được kích thích.

Ví dụ 2- 7: Hiệu quả của chất ức chế CSF-1R lên đáp ứng tăng sinh của Tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy

Mục đích của nghiên cứu này là để xác định điều kiện tối ưu cho thử nghiệm tăng sinh do LPS hoặc CSF-1 với tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy và hiệu quả của chất ức chế CSF-1R phân tử nhỏ và Laquinimod (chất so sánh hoạt tính thuố đa xơ cứng) lên tăng sinh của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy sau kích thích LPS hoặc CSF-1.

Não từ năm mươi sáu chuột C57Bl/6 2-3 ngày tuổi được thu hoạch và được trộn trong DMEM/F12-Glutamax/10%FBS/1%Pen/Strep/axit amin 100uM không thiết yếu/natri pyruvat 2mM ("DMEM/F12 đầy đủ") và giữ trên đá lạnh đến khi xử lý. Khi đến phòng thí nghiệm, não được chuyển vào trypsin 0,25% ấm (2mL/não) và được ủ ở 37C trong khi quay trong 30 phút. Phản ứng phân ly được dừng với thể tích bằng nhau của DMEM/F12 đầy đủ. Mô được ly tâm ở 300xg trong 7 phút, và dịch nổi sau đó được cẩn thận loại ra. Viên mô được rửa 3 lần với DMEM/F12 đầy đủ và được ly tâm ở 300xg trong 7 phút. Dịch nổi được cẩn thận loại ra sau mỗi bước rửa với pipet hơn là bằng cách hút chân không. Sau rửa lần cuối, mô được mang vào DMEM/F12 đầy đủ, được nghiền mịn từ từ đến khi không thấy cục, và được lọc qua bộ lọc tế bào 70uM. Huyền phù tế bào đơn thu được được rửa bằng DMEM/F12 đầy đủ, được ly tâm ở 200xg trong 7 phút và được tạo huyền phù lại với DMEM/F12 đầy đủ. Các tế bào được phân bố đều giữa 15 bình nuôi cấy mô T150 (1 bình/chuột), và thể tích cuối cùng được mang đến 35 mL với DMEM/F12 đầy đủ. Các tế bào được nạp với thử thách môi trường đầy đủ 5, 8 và 12 ngày sau.

Vào ngày 13, mỗi bình được rửa bằng 10 mL PBS. Năm mililit trypsin 0,25% được thêm vào mỗi bình, và bình được đặt lên tấm đung đưa ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Mười mililit DMEM/F12 đầy đủ được thêm vào mỗi bình, và các tế bào được nghiền mịn để phá vỡ kết tụ tế bào. Huyền phù tế bào đơn sau đó được lọc qua bộ lọc tế bào 70 µM và

được ly tâm ở 200xg trong 6 phút. Các tế bào sau đó được trộn, được đếm và được tạo huyền phù lại ở $1x10^8$ tế bào/mL trong PBS/2%FBS/1mM EDTA ("môi trường tách"). Các tế bào được chuyển sang ba ống FACS polystyren 5mL, và chất phản ứng chặn CD11b-PE + FcR tạo ra trong bộ kít lựa chọn dương Chuột CD11b (StemCell catalog#18770) được thêm vào ống và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp lựa chọn PE sau đó được thêm vào ống FACS và được trộn kỹ bằng đầu pipet. Mẫu được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Hạt nano từ EasySep tạo ra trong bộ kit được trộn nhẹ và được thêm vào ống và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Ống được đặt vào nam châm EasySep (StemCell catalog#18000) và để đứng trong 7 phút. Trong một chuyển động lỏng, tế bào không dán nhãn trong đệm được rót ra trong khi ống vẫn ở trên nam châm. Ống sau đó được loại khỏi nam châm, môi trường tách được thêm vào ống, và ống được đặt lại vào nam châm thêm 7 phút. Quy trình rửa này được thực hiện trong tổng số 4 lần để loại tất cả tế bào không dán nhãn. Sau khi rửa lần cuối, tế bào CD11b+ không dán nhãn được tạo huyền phù lại trong DMEM/F12 đầy đủ, được đếm và được tạo huyền phù lại ở $5x10^5$ tế bào/mL và $1x10^6$ tế bào/mL. Một trăm microlit tế bào được trải trong tấm nuôi cấy mô đáy phẳng 96 giếng và để nghỉ qua đêm.

Sau khi nghỉ qua đêm, 25uL DMSO được pha loãng 1:167 trong môi trường một mình hoặc chứa chất ức chế CSF-1R hoặc Laquinimod ở nồng độ cuối bằng 500 nM được thêm vào giếng thử nghiệm thích hợp. Hai mươi lăm microlit môi trường cũng được thêm vào tất cả tế bào chỉ các giếng ở thời điểm này. Hai mươi lăm microlit của LPS ở 10 ng/mL hoặc 100 ng/mL hoặc CSF-1 ở 100 ng/mL sau đó được thêm vào giếng thích hợp. Hai mươi lăm microlit của môi trường được thêm vào giếng không nhận LPS hoặc CSF-1 để mang thể tích cuối cùng của tất cả giếng thử nghiệm đến 150uL. Tấm thử nghiệm sau đó được ủ ở 37C và 5% CO_2 lên đến 48 giờ. Tổng số 8 các tấm thử được cài đặt cho thử nghiệm này. 1uCi/giếng ^{3}H-thymidin được thêm vào 2 tấm thứ nhất ngày sau khi cài đặt thử nghiệm và thu hoạch 8 giờ sau đó. Tấm 3 và 4 được xung 8 giờ sau khi cài đặt thử nghiệm và được thu hoạch 16 giờ sau đó. Tấm 5 và 6 được xung 24 giờ sau khi cài đặt thử nghiệm và được thu hoạch 8 giờ sau đó, và 2 tấm còn lại được xung 32 giờ sau khi cài đặt thử nghiệm và được

thu hoạch ở thời điểm 48 giờ. Các điều kiện thử nghiệm sau đây được cài đặt cho thử nghiệm này:

Đối chứng:

Tế bào + 25 µL môi trường + 25 µL môi trường

Tế bào + 25 µL môi trường + 25 µL LPS hoặc CSF-1

Tế bào + 25 µL DMSO + 25 µL môi trường

Tế bào + 25 µL DMSO + 25 µL LPS hoặc CSF-1

Chất ức chế CSF-1R:

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-669195 + 25 µL môi trường

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-669195 + 25 µL LPS hoặc CSF-1

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-666367 + 25 µL môi trường

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-666367 + 25 µL LPS hoặc CSF-1

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-872171 + 25 µL môi trường

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-872171 + 25 µL LPS hoặc CSF-1

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-882706 + 25 µL môi trường

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-882706 + 25 µL LPS hoặc CSF-1

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-1007942 + 25 µL môi trường

Tế bào + 25 µL 500nM Genz-1007942 + 25 µL LPS hoặc CSF-1

Tế bào + 25 µL 500nM Laquinimod + 25 µL môi trường

Tế bào + 25 µL 500nM Laquinimod + 25 µL LPS hoặc CSF-1

Kích thích LPS của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy *trong ống nghiệm* không tạo ra tăng hoạt tính tăng sinh ở bất kỳ trong các thời điểm được thử trong thử nghiệm này (dữ liệu không được thể hiện). Một số trong các hợp chất được thử trong thử nghiệm này, Genz-872171, Genz-882706 và Laquinimod, thực tế gây ra mức tăng của

hoạt tính tăng sinh lên tế bào không kích thích 48 giờ sau xử lý, và lý do cho hiệu quả này là không rõ ràng ở thời điểm này (Hình 7). Kích thích CSF-1 của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy *trong ống nghiệm* tạo ra sự tăng đáng kể trong hoạt tính tăng sinh so với tế bào không kích thích ở 24, 32 và 48 giờ sau kích thích (Hình 8). Không phát hiện tăng về tăng sinh 8 giờ sau khi kích thích (dữ liệu không được thể hiện). Tất cả chất ức chế CSF-1R phân tử nhỏ được thử giảm đáng kể tăng sinh của tế bào tiểu thần kinh đệm 32 và 48 giờ sau kích thích CSF-1 (Hình 8). Ngược lại, Laquinimod không có hiệu quả hoặc tăng hoạt tính tăng sinh của tiểu thần kinh đệm ở các thời điểm này so với đối chứng DMSO.

Tế bào tiểu thần kinh đệm được cô lập được trải ở $1x10^5$tế bào/giếng được xung 32 giờ sau khi thêm hợp chất thử và được thu hoạch 8 giờ sau. Các cột của Hình 7 thể hiện trung bình và SD của các bản sao ba sinh học cho mỗi điều kiện thử nghiệm. ANOVA 1 hướng sau khi so sánh Dunnett với đối chứng DMSO được dùng để phân tích thống kê. Thử nghiệm t không có đôi cũng được thực hiện so sánh hợp chất thử với đối chứng DMSO.

Tế bào tiểu thần kinh đệm được phân lập ở $1x10^5$tế bào/giếng được kích thích với 100 ng/mL CSF-1, và hoạt tính tăng sinh 8, 24, 32 và 48 giờ sau kích thích được đo. Các cột của Hình 8 thể hiện trung bình và SD của bản sao ba sinh học cho mỗi điều kiện thử nghiệm. ANOVA 1 hướng sau khi so sánh Dunnett với đối chứng DMSO được dùng để phân tích thống kê. Thử nghiệm t không có đôi cũng được thực hiện so sánh mỗi hợp chất thử với đối chứng DMSO.

Kích thích LPS của tiểu thần kinh đệm nguyên thủy của chuột không làm tăng hoạt tính tăng sinh. Tuy nhiên, kích thích CSF-1, không làm tăng đáng kể sự tăng sinh, và xử lý bằng tất cả chất ức chế CSF-1R phân tử nhỏ được thử làm giảm đáng kể hoạt tính tăng sinh của tế bào.

Ví dụ 3: Nghiên cứu *trong cơ thể*

Ví dụ 3- 1: Hiệu quả và cơ chế hoạt động của chất ức chế Genz-882706 CSF-1R ở mô hình EAE tiến triển NOD do MOG

Mục đích của nghiên cứu này để đánh giá tính hiệu quả và cơ chế hoạt động của chất ức chế Genz-882706 CSF-1R ở mô hình EAE (bệnh viêm não và dây cột sống tự miễn thử

nghiệm) tiến triển NOD do MOG (myêlin oligodendrocyte glycoprotein) bằng cách đo chất trung gian viêm/gây độc thần kinh trong CNS qua phân tích protein ở chất đồng chất và biểu hiện gen.

Chuột NOD cái (8 tuần tuổi) được chỉ định vào một trong ba nhóm xử lý; vật thử và liều dùng được dùng to mỗi nhóm xử lý được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2: Nhóm xử lý Mô hình EAE tiến triển NOD do MOG (Cơ chế hoạt động)

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và Cách dùng	Động vật/ nhóm
1	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mL CFA)	0,1 mL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	18
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	
	Tá dược lỏng	BID ống dạ dày qua đường miệng	
2	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mL CFA)	100 µL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	18
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và Cách dùng	Động vật/ nhóm
	GENZ-882706 (25 mg/kg/day)	QD ống dạ dày qua đường miệng	
3	Chưa quen thí nghiệm	--	6

Cảm ứng EAE và cho điểm:

Chuột NOD/ShlTJ cái được chủng ngừa bằng nhũ tương của MOG35-55 peptit (150µg/mouse) trong tá dược Freund đầy đủ (CFA) chứa 0,6 mg *Mycobacteriumtuberculosis*. Nhũ tương được phân phối với thể tích bằng 0,2 mL mỗi chuột bằng cách tiêm dưới da ở hai vị trí. *Độc tố ho lâu ngày Bordetella* (PTX) trong PBS được dùng vào các ngày 0 và 2, với liều bằng 150 ng/động vật qua đường trong bụng (i.p.). Chuột được theo dõi hàng ngày đối với triệu chứng liệt của EAE. Chuột được cho điểm đối với triệu chứng lâm sàng sử dụng hệ cho điểm tiến triển trong khoảng 0-5. Điểm 0: không bệnh; Điểm 1: đuôi yếu; Điểm 2; yếu chi sau; Điểm 3: liệt chi sau; Điểm 4: Yếu chi trước/liệt bộ phận; Điểm 5; chết.

Biểu hiện gen/QPCR:

ARN được chiết sử dụng bộ kit RNeasy từ Qiagen (theo hướng dẫn của nhà sản xuất) và sau đó được phiên mã vào cADN sử dụng bộ kit QuantiTect từ Qiagen (theo hướng dẫn của nhà sản xuất.) Các mẫu được nạp (thành ba bản sao) trên tấm 384 giếng. Có 6 đích và một đối chứng nội bộ. Các đích là TNFα, CSF-1R, Arg1, IL-6, Ym1 và MCP-1. RPL37A là gen giữ nhà, được ghép trong mỗi giếng. Các tấm chạy theo hướng dẫn của nhà sản xuất trên máy Applied Biosystems 7900. Dữ liệu được tính toán là biểu hiện tương đối so với đối chứng nội bộ.

Các kết quả:

Bệnh được cảm ứng trong mô hình EAE tiến triển thứ cấp ở chuột NOD bằng nhũ tương của MOG 35-55 và CFA. Điều trị chữa bệnh bằng Genz-882706 (25mg/kg/ngày) hoặc đối chứng chất dẫn thuốc được bắt đầu vào ngày 27 sau cảm ứng bệnh khi chuột bắt đầu vào giai đoạn bệnh tiến triển. Nhóm được xử lý bằng chất ức chế CSF-1R, Genz-882706 thể hiện giảm đáng kể điểm bệnh với đối chứng chất dẫn thuốc vào các ngày 32, 34, và Ngày 41 đến 43 (Hình 9); dữ liệu thể hiện trung bình ± SEM của điểm bệnh. Có xu hướng về điểm thấp hơn, với xử lý Genz-882706 toàn thân.

Thay đổi về biểu hiện gen của một vài chất đánh dấu viêm (IL-6, MCP-1 và TNF-α) và kháng viêm (Ym-1 và Arg-1) trong tủy sống quan sát được trong nghiên cứu này. Tủy sống được thu hoạch từ chuột 4 tuần sau cảm ứng và ARN được thu hoạch và đánh giá đối với thay đổi về biểu hiện gen. Biểu hiện tương đối đề cập đến đối chứng nôi bộ, RPL37A.

Ngoại trừ CSF1R, động vật mà cảm ứng với MOG 35-55 thể hiện điều biến biểu hiện gen trong tất cả các đích trong mô xương sống so với động vật chưa quen thí nghiệm. Có xu hướng tăng biểu hiện gen của Arg1, TNFα, IL-6 và MCP-1 trong mô xương sống của động vật được xử lý bằng Genz-882706 so với đối chứng chất dẫn thuốc, nhưng không đáng kể về mặt thống kê. Tương tự, xu hướng tăng điều biến của Ym-1 được thấy ở động vật được xử lý Genz-882706 so với đối chứng nhưng cũng không đáng kể (Hình 10).

Xử lý hàng ngày bằng hợp chất chất ức chế Genz-882706 CSF-1R làm giảm đáng kể điểm bệnh trung bình so với động vật được xử lý bằng chất dẫn thuốc. Điều này kèm theo xu hướng tăng biểu hiện gen của chất đánh dấu viêm trong tủy sống với mức mARN tăng của MCP-1, TNFa, và IL-6. .

Ví dụ 3- 2: Đánh giá mức xytokin trong tủy sống sau xử lý bằng chất ức chế Genz-882706 CSF-1R trong mô hình EAE tiến triển NOD do MOG

Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá sự khác nhau về mức xytokin trong tủy sống của chuột NOD MOG EAE sau khi xử lý bằng chất ức chế CSF-1R phân tử nhỏ, Genz-882706.

Chuột NOD cái (8 tuần tuổi) được chỉ định vào một trong ba nhóm xử lý; vật thử và liều dùng được dùng cho mỗi nhóm xử lý được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3: Nhóm xử lý Mô hình EAE tiến triển NOD do MOG (mức xytokin)

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
1	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mL CFA)	100 µL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	9
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	
	Tá dược lỏng	QD ống dạ dày qua đường miệng	
2	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mL CFA)	100 µL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	9
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	
	GENZ-882706 (25 mg/kg/day)	QD ống dạ dày qua đường miệng	
3	Chưa quen thí nghiệm	--	3

Chế phẩm chất đồng chất:

Mô tủy sống đông lạnh được gom vào ngày 43 được rã đông, và 700 µL đệm dung giải tế bào Bioplex (BioRad catalog # 171-304011) chứa yếu tố 1 và 2 (chất ức chế proteaza và phosphataza, tương ứng; BioRad catalog # 171-304012), và chất ức chế proteaza phenyl-metylsulfonyl florua (PMSF, 500 mM; Sigma–Aldrich) được thêm. Mô được đồng nhất sử dụng hạt ziriconi và được lắc trên thiết bị Omni Bead Ruptor và sau đó được ly tâm ở 4°C ở 6000 × *g* trong 20 phút. Dịch nổi được loại ra và được phân ước. Các phân ước được lưu trữ ở −20°C đến khi thử nghiệm. Hàm lượng protein của mỗi mẫu được xác định sử dụng thử nghiệm bixinchoninic axit (BCA) (Pierce catalog # 23225, Rockford, IL), với albumin huyết thanh bò (BSA) làm chuẩn, theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Khả năng hút mẫu được đọc ở 560 nm sử dụng quang phổ kế (Thiết bị phân tử Versa Max, Sunnyvale, CA). Các nồng độ mẫu được tính toán là mg/mL của protein. Các kết quả từ thử nghiệm sau được chuẩn hóa đến nồng độ protein, và các mức xytokin/chemokin được báo cáo là pg của xytokin/mg của protein mô.

ELISA yếu tố dinh dưỡng thần kinh chiết xuất từ não chuột (BDNF):

Chất đồng chất được thử sử dụng bộ kit ELISA BDNF bộ gen trong chuột. Các mẫu được pha loãng 1:5 với đệm pha loãng. Một trăm microlit mẫu được pha loãng và tiêu chuẩn được thêm vào tấm 96 giếng phủ trước, được đậy và được ủ ở 37°C trong 90 phút. Sau khi ủ, mẫu và tiêu chuẩn được loại ra và tấm được thấm nhẹ lên khăn giấy. Một trăm microlit dung dịch làm việc kháng thể BDNF kháng chuột biotin hóa được thêm vào mỗi giếng và được ủ ở 37°C trong 60 phút. Tấm sau đó được rửa 3 lần, và 100ul dung dịch làm việc ABC được thêm và tấm được ủ ở 37°C trong 30 phút. Tấm sau đó được rửa 5 lần và 90ul cơ chất TMB được thêm, và tấm được để ủ trong tối trong 8-12 phút. Phản ứng được dừng bằng cách thêm 100ul dung dịch dừng. Các tấm sau đó được đọc trên thiết bị đọc tấm ở 450nm.

ELISA TNF-α ở chuột:

Chất đồng chất được thử với bộ kit ELISA TNF-α Chuột Quantikine từ R&D Systems. Mẫu được pha loãng 1:5 với chất pha loãng Calibrator. Năm mươi microlit chất pha loãng thử nghiệm đầu tiên được thêm vào mỗi giếng. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, đối chứng thử và mẫu pha loãng sau đó được thêm vào giếng. Tấm được trộn bằng cách vỗ nhẹ

khung, và bịt kín bằng băng dính. Tấm được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, tấm được rửa năm lần bằng xấp xỉ 400ul đệm rửa sử dụng bình phun. Sau lần rửa cuối, tấm được vỗ nhẹ lên khăn giấy để loại lượng ẩm dư. Một trăm microlit liên hợp TNF-α của chuột được thêm vào mỗi giếng, được phủ bằng băng dính mới, và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi ủ, tấm được rửa như được mô tả ở trên. Dung dịch cơ chất sau đó được thêm vào mỗi giếng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Sau khi ủ, dung dịch dừng axit được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đọc trên thiết bị đọc tấm ELISA ở 450nm-560nm.

ELISA Protein cảm ứng interferon gamma của chuột (IP-10):

Chất đồng chất được thử bằng bộ kit ELISA IP-10 Chuột Quantikine từ R&D Systems. Các mẫu được pha loãng 1:5 bằng chất pha loãng Calibrator. Năm mươi microlit chất pha loãng thử nghiệm được thêm đầu tiên vào mỗi giếng. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, đối chứng thử nghiệm và mẫu pha loãng sau đó được thêm vào các giếng. Tấm được trộn bằng cách vỗ nhẹ khung, và được bịt kín bằng băng dính. Tấm được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, tấm được rửa bằng xấp xỉ 400ul đệm rửa sử dụng bình xịt 5 lần. Sau lần rửa cuối, tấm được vỗ nhẹ lên khăn giấy để loại lượng ẩm dư. Một trăm microlit liên hợp IP-10 của chuột được thêm vào mỗi giếng, được phủ bằng băng dính mới, và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi ủ, tấm được rửa như được mô tả ở trên. Dung dịch cơ chất sau đó được thêm vào mỗi giếng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Sau khi ủ, dung dịch dừng axit được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đọc trên thiết bị đọc tấm ELISA ở 450nm-560nm.

Chuột IL-10 ELISA:

Chất đồng chất được thử bằng bộ kit ELISA IL-10 Chuột Quantikine từ R&D Systems. Các mẫu được pha loãng 1:5 bằng chất pha loãng Calibrator. Năm mươi microlit chất pha loãng thử nghiệm được thêm đầu tiên vào mỗi giếng. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, đối chứng thử và mẫu pha loãng sau đó được thêm vào các giếng. Tấm được trộn bằng cách vỗ nhẹ khung, và được bịt kín bằng băng dính. Tấm được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, tấm được rửa bằng xấp xỉ 400ul đệm rửa sử dụng bình xịt 5 lần. Sau lần

rửa cuối, tấm được vỗ nhẹ lên khăn giấy để loại lượng ẩm dư. Một trăm microlit liên hợp IL-10 của chuột được thêm vào mỗi giếng, được phủ bằng băng dính mới, và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi ủ, tấm được rửa như được mô tả ở trên. Dung dịch cơ chất sau đó được thêm vào mỗi giếng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Sau khi ủ, dung dịch dừng axit được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đọc trên thiết bị đọc tấm ELISA ở 450nm-560nm.

ELISA RANTES chuột:

Chất đồng chất được thử bằng bộ kit ELISA RANTES chuột Quantikine từ R&D Systems. Các mẫu được pha loãng 1:5 bằng chất pha loãng Calibrator. Năm mươi microlit chất pha loãng thử nghiệm được thêm đầu tiên vào mỗi giếng. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, đối chứng thử và mẫu pha loãng sau đó được thêm vào các giếng. Tấm được trộn bằng cách vỗ nhẹ khung, và được bịt kín bằng băng dính. Tấm được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, tấm được rửa bằng xấp xỉ 400ul đệm rửa sử dụng bình xịt 5 lần. Sau lần rửa cuối, tấm được vỗ nhẹ lên khăn giấy để loại lượng ẩm dư. Một trăm microlit of chuột RANTES conjugate được thêm vào mỗi giếng, được phủ bằng băng dính mới, và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi ủ, tấm được rửa như được mô tả ở trên. Dung dịch cơ chất sau đó được thêm vào mỗi giếng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Sau khi ủ, dung dịch dừng axit được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đọc trên thiết bị đọc tấm ELISA ở 450nm-560nm.

ELISA IL-12p40 Chuột:

Chất đồng chất được thử bằng bộ kit ELISA IL-12p40 chuột Quantikine từ R&D Systems. Các mẫu được pha loãng 1:5 bằng chất pha loãng Calibrator. Năm mươi microlit chất pha loãng thử nghiệm được thêm đầu tiên vào mỗi giếng. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, đối chứng thử và mẫu pha loãng sau đó được thêm vào các giếng. Tấm được trộn bằng cách vỗ nhẹ khung, và được bịt kín bằng băng dính. Tấm được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, tấm được rửa bằng xấp xỉ 400ul đệm rửa sử dụng bình xịt 5 lần. Sau lần rửa cuối, tấm được vỗ nhẹ lên khăn giấy để loại lượng ẩm dư. Một trăm microlit liên hợp IL-12p40 chuột được thêm vào mỗi giếng, được phủ bằng băng dính mới, và được ủ ở nhiệt

độ phòng trong 2 giờ. Sau khi ủ, tấm được rửa như được mô tả ở trên. Dung dịch cơ chất sau đó được thêm vào mỗi giếng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Sau khi ủ, dung dịch dừng axit được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đọc trên thiết bị đọc tấm ELISA ở 450nm-560nm.

ELISA IL-6 Chuột:

Chất đồng chất được thử bằng bộ kit ELISA IL-6 chuột Quantikine từ R&D Systems. Các mẫu được pha loãng 1:4 bằng chất pha loãng Calibrator. Năm mươi microlit chất pha loãng thử nghiệm được thêm đầu tiên vào mỗi giếng. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, đối chứng thử và mẫu pha loãng sau đó được thêm vào các giếng. Tấm được trộn bằng cách vỗ nhẹ khung, và được bịt kín bằng băng dính. Tấm được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, tấm được rửa bằng xấp xỉ 400ul đệm rửa sử dụng bình xịt 5 lần. Sau lần rửa cuối, tấm được vỗ nhẹ lên khăn giấy để loại lượng ẩm dư. Một trăm microlit liên hợp IL-6 chuột được thêm vào mỗi giếng, được phủ bằng băng dính mới, và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi ủ, tấm được rửa như được mô tả ở trên. Dung dịch cơ chất sau đó được thêm vào mỗi giếng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Sau khi ủ, dung dịch dừng axit được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đọc trên thiết bị đọc tấm ELISA ở 450nm-560nm.

ELISA MCP-1 Chuột:

Chất đồng chất được thử bằng bộ kit ELISA MCP-1 chuột Quantikine từ R&D Systems. Các mẫu được pha loãng 1:5 bằng chất pha loãng Calibrator. Năm mươi microlit chất pha loãng thử nghiệm được thêm đầu tiên vào mỗi giếng. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, đối chứng thử và mẫu pha loãng sau đó được thêm vào các giếng. Tấm được trộn bằng cách vỗ nhẹ khung, và được bịt kín bằng băng dính. Tấm được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, tấm được rửa bằng xấp xỉ 400ul đệm rửa sử dụng bình xịt 5 lần. Sau lần rửa cuối, tấm được vỗ nhẹ lên khăn giấy để loại lượng ẩm dư. Một trăm microlit liên hợp MCP-1 chuột được thêm vào mỗi giếng, được phủ bằng băng dính mới, và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi ủ, tấm được rửa như được mô tả ở trên. Dung dịch cơ chất sau đó được thêm vào mỗi giếng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Sau

khi ủ, dung dịch dừng axit được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đọc trên thiết bị đọc tấm ELISA ở 450nm-560nm.

ELISA TGF-β1 chuột:

Chất đồng chấtđược thử trong bộ kit ELISA TGF-β1 Quantikine từ R&D Systems. TGF-β1 ngầm trong các mẫu được hoạt hóa bằng cách hoạt hóa axit và bước trung hòa, và được pha loãng trong chất pha loãng calibrator thu được yếu tố pha loãng bằng 1:7.5. Năm mươi microlit chất pha loãng thử nghiệm được thêm đầu tiên vào mỗi giếng. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, đối chứng thử và mẫu pha loãng sau đó được thêm vào giếng thích hợp. Tấm được trộn bằng cách vỗ nhẹ khung và được bịt kín bằng băng dính và được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, tấm được rửa 4 lần bằng đệm nước. Sau lần rửa cuối, tấm được vỗ nhẹ lên khăn giấy để loại lượng ẩm dư. Một trăm microlit liên hợp TGF-β1 người được thêm vào mỗi giếng và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi ủ, tấm được rửa như được mô tả ở trên. Dung dịch cơ chất TMB sau đó được thêm vào mỗi giếng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Sau khi ủ, dung dịch dừng axit được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đọc trên thiết bị đọc tấm ELISA ở 450nm-560nm.

ELISA IL-1β Chuột:

Chất đồng chất được thử bằng bộ kit ELISA IL-1β chuột Quantikine từ R&D Systems. Các mẫu được pha loãng 1:3 bằng chất pha loãng Calibrator. Năm mươi microlit chất pha loãng thử nghiệm được thêm đầu tiên vào mỗi giếng. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, đối chứng thử và mẫu pha loãng sau đó được thêm vào các giếng. Tấm được trộn bằng cách vỗ nhẹ khung, và được bịt kín bằng băng dính. Tấm được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, tấm được rửa bằng xấp xỉ 400ul đệm rửa sử dụng bình xịt 5 lần. Sau lần rửa cuối, tấm được vỗ nhẹ lên khăn giấy để loại lượng ẩm dư. Một trăm microlit liên hợp IL-1β chuột được thêm vào mỗi giếng, được phủ bằng băng dính mới, và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi ủ, tấm được rửa như được mô tả ở trên. Dung dịch cơ chất sau đó được thêm vào mỗi giếng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Sau khi ủ, dung dịch dừng axit được thêm vào mỗi giếng, và tấm được đọc trên thiết bị đọc tấm ELISA ở 450nm-560nm.

Thử nghiệm Nitric Oxit (NO) Chuột:

Chất đồng chất được thử bằng bộ kit thử nghiệm Nitric Oxit (Nitrit / Nitrat) OxiSelect *Trong ống nghiệm* từ Cell Biolabs. Các mẫu được pha loãng 1:2 bằng môi trường. Năm mươi microlit tiêu chuẩn, mẫu, hoặc trống nitrat được thêm vào tấm vi chuẩn 96 giếng. Năm mươi microlit hỗn hợp phản ứng enzym được thêm vào mỗi giếng (đã chứa 50 µL tiêu chuẩn hoặc mẫu nitrat). Tấm được đậy và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trên máy lắc bàn phẳng. Năm mươi microlit Chất phản ứng Griess A được thêm vào mỗi giếng ngay sau đó 50 µL chất phản ứng Griess B. Tấm được ủ trong 10 phút, cho phát triển màu. Tấm sau đó được đọc trên thiết bị đọc vi tấm ở 540nm, và các nồng độ được tính toán bằng cách so sánh sự hấp thụ mẫu với đường cong tiêu chuẩn.

Chuột Chitinase 3-tương tự 3/ECF-L (YM-1):

Chất đồng chất được thử trong bộ kit phát triển DuoSet từ R&D Systems. Kháng thể bắt giữ được pha loãng đến nồng độ làm việc của nó trong PBS và 100 µL mỗi giếng được thêm vào vi tấm 96 giếng và được để ủ ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi ủ qua đêm, đậm phủ được đập ra và tấm được rửa ba lần bằng đệm nước. Lượng ẩm dư được loại ra từ các giếng bằng cách gõ khô lên khăn giấy. Các tấm sau đó được chặn bằng cách thêm 300 µL đệm pha loãng chất phản ứng vào mỗi giếng và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Trong khi các tấm được ủ, các mẫu và tiêu chuẩn được điều chế. Chất đồng chất được pha loãng 1:50 trong chất pha loãng chất phản ứng. Tiêu chuẩn được hoàn nguyên với 0,5 ml chất pha loãng chất phản ứng và để yên trong tối thiểu 15 phút trước khi thực hiện pha loãng. Đường cong tiêu chuẩn bảy điểm sử dụng dịch pha loãng 2 lần hàng loạt được tạo ra sử dụng dịch pha loãng chất phản ứng với tiêu chuẩn cao bằng 5000 pg/ml. Sau khi chặn một giờ, các tấm được rửa như được mô tả ở trên. Một trăm microlit các mẫu và tiêu chuẩn được thêm vào giếng thích hợp. Các tấm được bịt kín và để ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, các tấm được rửa 3 lần bằng đệm nước. Một trăm microlit dịch pha loãng làm việc của kháng thể dò được thêm vào mỗi giếng. Các tấm được phủ và để ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Các tấm được rửa như được mô tả ở trên sau khi ủ. 100 µL dịch pha loãng làm việc của Streptavidin-HRP được thêm vào mỗi giếng và để ủ ở nhiệt độ phòng trong 20 phút trong tối. Các tấm sau đó được rửa sau khi ủ. Một trăm microlit Dung dịch cơ chất được thêm vào

mỗi giếng và các tấm được ủ trong tối trong 20 phút. Năm mươi microlit dung dịch dừng được thêm vào mỗi giếng và các tấm được đọc trên thiết bị đọc vi tấm được cài đặt ở 450-560nm.

Kết quả:

Xử lý bằng Genz-882706 ở chuột EAE tạo ra giảm đáng kể mức MCP-1, IL-6, IL-1β và IP-10 ở động vật được xử lý bằng chất đồng chất tủy sống so với chất dẫn thuốc (Hình 11); cột thể hiện trung bình và SEM. Thử nghiệm t không có đôi giữa nhóm chưa quen thí nghiệm và nhóm chất dẫn thuốc cũng như giữa nhóm chất dẫn thuốc và Genz-882706 được sử dụng để phân tích thống kê.

Mặc dù không đáng kể về thống kê, động vật EAE cảm ứng MOG được xử lý bằng Genz-882706 thể hiện xu hướng giảm mức TGF-β. Xử lý bằng chất ức chế phân tử nhỏ CSF-1R Genz-882706 thể hiện tăng đáng kể mức TNF-α trong tủy sống so với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc. Không rõ là tại sao lại xảy ra sự tăng này. Không có hiệu quả lên mức MCSF, RANTES hoặc IL-12p40 sau xử lý bằng chất ức chế phân tử nhỏ CSF-1R. Mức IL-10 giảm đáng kể ở động vật được xử lý bằng chất dẫn thuốc, mắc bệnh so với động vật đối chứng chưa quen thí nghiệm (Hình 12); cột thể hiện trung bình và SEM. Thử nghiệm t không có đôi giữa nhóm chưa quen thí nghiệm và nhóm chất dẫn thuốc cũng như giữa nhóm chất dẫn thuốc và nhóm Genz-882706 được dùng để phân tích thống kê. Xử lý bằng Genz-882706 ở 25mg/kg/ngày thể hiện xu hướng tăng mức IL-10 so với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc. Động vật mắc bệnh được xử lý bằng đối chứng chất dẫn thuốc có mức Ym-1 tăng đáng kể so với hoặc là đối chứng chưa quen thí nghiệm hoặc nhóm được xử lý bằng Genz-882706. Các mức BDNF không ảnh hưởng bởi việc xử lý bằng chất ức chế phân tử nhỏ CSF-1R. Tổng mức Nitric Oxit không đo được bằng hoặc là mẫu lọc hoặc mẫu không lọc.

Xử lý bằng Genz-882706 ở chuột EAE tạo ra mức giảm đáng kể MCP-1, IL-6, IL-1β và IP-10 xytokin viêm ở tủy sống so với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc. Xử lý bằng Genz-882706 thể hiện tăng đáng kể mức TNF-α trong tủy sống so với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc treated. Không rõ tại sao xảy ra việc tăng này. Liên quan đến xytokin

kháng viêm, có xu hướng giảm mức TGF-β sau khi xử lý bằng chất ức chế phân tử nhỏ cFMS nhưng xu hướng tăng mức IL-10 so với đối chứng chất dẫn thuốc. Động vật mắc bệnh được xử lý bằng đối chứng chất dẫn thuốc có sự tăng đáng kể mức Ym-1 so với hoặc là đối chứng chưa quen thí nghiệm hoặc nhóm được xử lý bằng Genz-882706. Tóm lại, xử lý bằng Genz-882706 thể hiện có hiệu quả kháng viêm chung trong tủy sống của chuột EAE NOD.

Ví dụ 3- 3: Hiệu quả của Điều trị phòng bệnh bằng Genz-882706 trong mô hình hoạt hóa tiểu thần kinh đệm do LPS

Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá hiệu quả của chất ức chế CSF-1R xâm nhập CNS, Genz-882706, lên chất đánh dấu hoạt hóa tế bào tiểu thần kinh đệm và quần thể bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và tiểu thần kinh đệm trong não.

Chuột cái C57BL/6 (7-8 tuần tuổi) được chỉ định vào một trong số bảy nhóm xử lý; vật thử và liều dùng được dùng cho mỗi nhóm xử lý được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây. Chuột được thử thách bằng LPS hàng ngày trong bốn ngày và được dùng liều với chất ức chế CSF-1R, Genz-882706, một lần mỗi ngày một giờ trước khi tiêm LPS. Các mẫu mô CNS và máu được gom vào ngày 5, một giờ sau liều cuối cùng của chất ức chế CSF-1R.

Bảng 4: Nhóm xử lý mô hình hoạt hóa tiểu thần kinh đệm do LPS (Prophylactic Treatment, Genz-882706)

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
1	Chưa quen thí nghiệm	--	9
2	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	9
3	Chất dẫn thuốc (15% PEG400/5% Solutol HS 15 trong 30mM đệm xitrat trong nước, pH 3)	200 µL QD đường miệng	9

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	
4	GENZ-882706 (30 mg/kg trong 200 µL Chất dẫn thuốc))	QD ống dạ dày qua đường miệng	9
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	
5	GENZ-882706 (100 mg/kg)	QD ống dạ dày qua đường miệng	9
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	
6	GENZ-882706 (30 mg/kg)	QD ống dạ dày qua đường miệng	4
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
7	GENZ-882706 (30 mg/kg)	QD ống dạ dày qua đường miệng	4
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	
8	GENZ-882706 (100 mg/kg)	QD ống dạ dày qua đường miệng	4
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	
9	GENZ-882706 (100 mg/kg)	QD ống dạ dày qua đường miệng	4
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	
10	Chất dẫn thuốc (15% PEG400/5% Solutol HS 15 trong 30mM đệm xitrat trong nước, pH 3)	200 µL QD đường miệng	4

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	
11	Chất dẫn thuốc (15% PEG400/5% Solutol HS 15 trong 30mM đệm xitrat trong nước, pH 3)	200 µL QD đường miệng	4
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	

Não và tủy sống được gom khi làm chết, được trộn và được giữ trên RPMI trên đá lạnh đến khi xử lý. Mô được loại từ RPMI và được thái thành mảnh ~1mm chia 1mm bằng dao bào. 2mL môi trường phân ly (HBSS+2,5 mg/mL Collagenaza D + 1 mg/mL DNaza) được thêm vào mỗi bể mẫu, được trộn kỹ và được ủ trên tấm đung đưa ở 37°C trong 45 phút. Sau đó mỗi mẫu được nghiền mịn bằng pipet thủy tinh trong xấp xỉ 1 phút và được chuyển sang ống hình nón 15 mL. Mô được rửa bằng PBS và được ly tâm trong 5 phút ở 2000 rpm. 10 mL PBS được thêm vào mỗi viên mô thu được sau đó được lọc qua bộ lọc tế bào 70 µm. Bộ lọc tế bào và huyền phù tế bào được rửa bằng PBS và được ly tâm ở 2000 rpm trong 5 phút. Dịch nổi sau đó được loại bỏ, và viên tế bào được tạo huyền phù lại với nhiệt độ phòng 30% Percoll/HBSS (4mL/bể mô) và được chuyển sang ống hình nón 15 mL bằng pipet thủy tinh. Ống hình nón được ly tâm ở 700xg rpm trong 10 phút ở nhiệt độ phòng bằng ly tâm được hãm. Sau khi ly tâm, lớp myêlin và Percoll được bật hơi, và viên tế bào thu được được tạo huyền phù lại bằng 1 mL PBS và được chuyển sang ống hình nón 15 mL mới bằng pipet thủy tinh. Các tế bào được rửa bằng 15 mL PBS và được ly tâm ở 2000 rpm trong 5 phút. Dịch nổi được loại, và viên tế bào được tạo huyền phù lại trong 300 µL

PBS. 250 µL tế bào sau đó được chuyển sang giếng thích hợp của tấm 96 giếng đáy tròn để nhuộm màu.

Tấm 96 giếng đáy tròn chứa tế bào được ly tâm ở 2000 rpm trong 1 phút, và dịch nổi được vỗ ra. 50 µL chặn chuột được thêm vào mỗi giếng, được trộn kỹ bằng đầu pipet và để ủ trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. 20 µL/mẫu hỗn hợp kháng sau đây được thêm vào giếng:

CD11b-PCP Cy5,5 (BD 550993)

CD45-FITC (BD 553080)

CD80-BV421 (BD 562611)

CD86-PE (BD 553692).

Ống đối chứng bù cũng được cài đặt với các hạt và kháng thể riêng. Kháng thể và tế bào hoặc các hạt sau đó được ủ trong 20 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Hai trăm microlit tác nhân chặn protein (PBA) được thêm vào các tế bào trong tấm nhuộm màu, và tấm được ly tâm trong 1 phút ở 2000 rpm. Viên tế bào được tạo huyền phù lại bằng 230uL 1% formaldehyt không metanol (MFF), được trộn kỹ bằng đầu pipet và lưu trữ ở 4°C đến khi chạy trên tế bào kế dòng chảy LSR. Hai mươi µL hạt đếm sau đó được thêm vào mỗi giếng mẫu để định lượng. Hạt bù sau đó được rửa bằng cách thêm 1mL PBA vào mỗi ống và được ly tâm ở 2400 rpm trong 5 phút. Hạt bù đối chứng được tạo huyền phù lại bằng 250 µL PBA và lưu trữ đến khi thu được. Khi hoàn thành thu mẫu, kết quả mẫu được phân tích sử dụng phần mềm phân tích FlowJo FACS.

Máu được gom khi làm chết bằng cách chảy máu sau hốc mắt, và 100 µL được thêm vào ống FACS. 50 µL chặn chuột sau đó được thêm vào mỗi ống và được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp chứa kháng thể sau trong PBS/1%BSA/0,05%Natri Azit (PBA) được thêm vào ống mẫu ở thể tích cuối bằng 20 µL/mẫu:

CD11b-PCP Cy5,5 (BD 550993)

CD11c-PE (BD557401)

F4/80-APC (eBioscience 17-4801-82)

Kháng thể được ủ trong 20 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. 1 mL 1X dung dịch dung giải FACS sau đó được thêm vào mỗi ống để dung giải tế bào hồng cầu, và ống được ủ lại trong 10 phút trong tối ở nhiệt độ phòng. Ống mẫu được ly tâm ở 2000 rpm trong 1 phút, và viên tế bào được rửa bằng cách tạo huyền phù lại bằng 1 mL PBA và ly tâm ở 2000rpm trong 1 phút. Viên tế bào thu được sau đó được tạo huyền phù lại bằng 200uL 1% formaldehyt không Metanol (MFF). Khi nhuộm CNS trong tấm đáy tròn 96 giếng hoàn thành, 50 µL hạt đếm được thêm vào mỗi mẫu máu, và các mẫu được chuyển sang giếng trống của tấm để thu.

Ban đầu,thử nghiệm t không có đôi được thực hiện giữa nhóm chưa quen thí nghiệm và nhóm được xử lý bằng LPS để xác định thay đổi trong quần thể tế bào do thử thách LPS. Thử nghiệm t không có đôi giữa đối chứng chất dẫn thuốc nhóm và mỗi nhóm được xử lý bằng CSF-1R được thực hiện để xác định hiệu quả của xử lý bằng chất ức chế phân tử nhỏ lên các quần thể tế bào khác nhau.

Như có thể thấy trên Hình 13, sự tăng đáng kể về số lượng tiểu thần kinh đệm, bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và tế bào lympho được thấy trong não và tủy sống sau thử thách LPS. Xử lý bằng chất ức chế CSF-1R phân tử nhỏ Genz-882706 ở cả liều 30 mg/kg và 100 mg/kg giảm đáng kể số lượng tiểu thần kinh đệm và bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong não và tủy sống so với chất dẫn thuốc và đối chứng LPS. Không có tác động lên số lựng tế bào lympho được thấy sau khi cho dùng hàng ngày trong nghiên cứu này.

Chất đánh dấu hoạt hóa lên tiểu thần kinh đệm và quần thể bạch cầu đơn nhân/đại thực bào cũng được đánh giá trong nghiên cứu này. Các mức biểu hiện bằng cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) được báo cáo. Biểu hiện CD80 chỉ tăng nhẹ trên cả tiểu thần kinh đệm và quần thể bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong não và tủy sống, tương ứng, khi thử thách LPS (Hình 14 và Hình 15.) Xử lý bằng Genz-882706 làm giảm vừa phải biểu hiện CD80 lên bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong não so với đối chứng chất dẫn thuốc. Không có hiệu quả đáng kể lên biểu hiện CD86 được thấy. Quan trọng là lưu ý rằng biểu hiện CD80 và CD86 lên tế bào từ chuột chưa quen thí nghiệm là cao gấp xấp xỉ 2 lần trong nghiên cứu này hơn là nghiên cứu trước.

Xử lý bằng Genz-882706 ở 30 mg/kg, nhưng không phải 100 mg/kg, tăng đáng kể số lượng bạch cầu đơn nhân và đại thực bào tuần hoàn so với đối chứng chất dẫn thuốc (Hình 16). Mặc dù không đáng kể, xử lý bằng liều 100 mg/kg Genz-882706 làm giảm số lượng DCs myeloit tuần hoàn >30%. Trong nghiên cứu trước đây, việc giảm đáng kể trong tuần hoàn myeloit DCs xảy ra thống nhất với liều dùng hai lần mỗi ngày với Chất ức chế CSF-1R.

Bốn liều hàng này của LPS tạo ra sự tăng đáng kể trong số lượng tiểu thần kinh đệm, bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và tế bào lympho trong não và tủy sống của chuột C57Bl/6. Xử lý bằng Genz-882706 làm tăng số lượng tiểu thần kinh đệm và bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong cả não và tủy sống sau thử thách LPS. Khi dùng hàng ngày bằng Genz-882706 cũng làm giảm biểu hiện của chất đánh dấu hoạt hóa CD80 lên quần thể bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong não. Không giảm đáng kể bạch cầu đơn nhân hoặc đại thực bào tuần hoàn quan sát được nhưng có sự giảm DCs myeloit ở liều 100 mg/kg.

Ví dụ 3- 4: Đánh giá Chất ức chế CSF-1R trong Mô hình EAE tiến triển NOD do MOG

Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá tác động của điều trị chữa bệnh của chất ức chế kinaza cFMS đã biết, chất ức chế A (Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Nov 1;102(44):16078-83.), và xử lý bằng chất ức chế CSF-1R Genz-882706 trong mô hình EAE tiến triển NOD MOG, mô hình MS tiến triển thứ cấp ở người. Đánh giá bao gồm điểm bệnh trung bình, viêm CNS, sự mất myêlin và mất sợi trục CNS.

Bảng 5: Nhóm xử lý Mô hình EAE tiến triển NOD do MOG

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
1	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mLCFA)	0,1 mL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	11

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	
	Chất dẫn thuốc A (0,5% metoxel trong nước)	BID ống dạ dày qua đường miệng	
2	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mLCFA)	0,1 mL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	11
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	
	Chất ức chế A (150 mg/kg)	BID ống dạ dày qua đường miệng	
3	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mL CFA)	100 µL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	12
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	
	Chất dẫn thuốc B	BID ống dạ dày qua đường miệng	

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
4	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mL CFA)	100 µL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	10
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	
	Genz-882706 (100 mg/kg)	BID ống dạ dày qua đường miệng	
5	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mL CFA)	100 µL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	12
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	
	Genz-882706 (25 mg/kg)	BID ống dạ dày qua đường miệng	
6	MOG 35-55 peptit (150 µg trong 2 mg/mL CFA)	100 µL/vị trí dưới da đến 2 vị trí trong bụng	13

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
	Độc tố ho lâu ngày (150 ng trong 200 µL PBS)	150 ng/chuột trong bụng	
	Không xử lý (Không được xử lý)	--	
7	Chưa quen thí nghiệm	--	6

Cảm ứng EAE và cho điểm:

Chuột cái NOD/ShlTJ được chủng ngừa bằng nhũ tương của MOG35-55 peptit (150 µg/chuột) trong tá dược Freund đầy đủ (CFA) chứa 0,6 mg *Mycobacteriumtuberculosis*. Nhũ tương được phân phối trong thể tích bằng 0,2 mL mỗi chuột bằng cách tiêm dưới da vào hai vị trí. *Độc tố ho lâu ngày Bordetella* (PTX) trong PBS được dùng vào các ngày 0 và 2, với liều bằng 150 ng/động vật qua đường trong bụng (i.p.). Chuột được theo dõi hàng ngày đối với triệu chứng liệt của EAE. Chuột được cho điểm đối với triệu chứng lâm sàng sử dụng hệ cho điểm bệnh trong khoảng 0-5. Điểm 0: không bệnh; Điểm 1: đuôi yếu; Điểm 2; yếu chi sau; Điểm 3: liệt chi sau; Điểm 4: Yếu chi trước/liệt bộ phận; Điểm 5; chết.

Mô học và hóa mô miễn dịch:

Vào cuối giai đoạn thử nghiệm (36 ngày dùng) chuột được an tử bằng isofluran, rắc, được an tử bằng CO2, và tủy sống được gom trong formalin trung tính đệm 10% cho mô bệnh học. Các mẫu tủy sống (cổ và ngực) được chia đoạn theo bước và gắn lên cầu ở phòng thí nghiệm mô khối. Các đoạn tủy sống được nhuộm cho myêlin với màu xanh không phai luxol (LFB) để phát hiện sự mất myêlin, và nhuộm bạc Bielchowsky (bạc) để phát hiện mất sợi trục, SMI-32 (phát hiện neurofilament) để phát hiện hỏng sợi trục, và Iba-1 để phát hiện đại thực bào/bạch cầu đơn nhân/tiểu thần kinh đệm. Các đoạn mô trên cầu được đánh giá bằng kính kiển vi ánh sáng. Tất cả đánh giá sử dụng thước 0 (không thay đổi/phát hiện) đến 5 (thay đổi/phát hiện nhiều).

Kết quả:

EAE tiến triển thứ cấp cảm ứng ở chuột NOD với nhũ tương của MOG 35-55 và CFA. Xử lý điều trị bằng Genz-882706 (100mg/kg hoặc 25mg/kg), hoặc đối chứng chất dẫn thuốc bắt đầu vào ngày 26 sau cảm ứng bệnh. Vào ngày 26 chuột bắt đầu giai đoạn bệnh tiến triển. Nhóm được xử lý bằng chất ức chế CSF-1R nội bộ, Genz-882706, ở 100mg/kg thể hiện điểm bệnh tăng so với đối chứng chất dẫn thuốc vào ngày 30, và Ngày 37 đến 62 (Hình 17). Liều thấp hơn của Genz-882706 (25mg/kg) giảm điểm đáng kể so với chất dẫn thuốc vào các ngày 43-49, 57-59 và 62.

Chất ức chế CSF-1R Genz-882706 với liều 100mg/kg và 25mg/kg giảm đáng kể mất sợi trục và tăng sinh /xâm nhập của đại thực bào/tiểu thần kinh đệm trong tủy sống so với đối chứng chất dẫn thuốc nhóm (Hình 18). Dữ liệu còn thể hiện sự giảm >40% về hư hỏng sợi trục và sự mất myêlin ở cả nhóm được xử lý bằng chất ức chế CSF-1R 882706 25mg/kg và 100mg/kg so với nhóm đối chứng chất dẫn thuốc.

Xử lý hàng ngày bằng hợp chất chất ức chế CSF-1R Genz-882706 làm giảm đáng kể điểm bệnh trung bình và hỏng CNS so với động vật được điều trị và không được điều trị bằng chất dẫn thuốc.

Ví dụ 3- 5: Hiệu quả của điều trị phòng bệnh bằng RA10651967 trong mô hình hoạt hóa tiểu thần kinh đệm/viêm CNS do LPS

Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá hiệu quả của RA10651967 lên chất đánh dấu hoạt hóa tế bào tiểu thần kinh đệm và quần thể bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và tiểu thần kinh đệm trong não và tủy sống.

Chuột cái C57BL/6 (7-8 tuần tuổi) được chỉ định vào một trong số sáu nhóm xử lý; vật thử và liều dùng được dùng cho mỗi nhóm xử lý được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6: Nhóm xử lý mô hình hoạt hóa tiểu thần kinh đệm do LPS (Điều trị phòng bệnh, RA10651967)

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
1	Chưa quen thí nghiệm	--	8
2	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	8
3	Chất dẫn thuốc (20% PEG400/10% SBEβCD in 15 in 30mM đệm xitrat trong nước, pH 3)	200 µL QD đường miệng	8
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	
4	RA10651967 (25 mg/kg trong 200 µL Chất dẫn thuốc))	BID ống dạ dày qua đường miệng	8
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	
5	RA10651967 (25 mg/kg trong 200 µL Chất dẫn thuốc))	BID ống dạ dày qua đường miệng	4
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	

Nhóm số	Nhóm xử lý	Liều dùng và cách dùng	Động vật/ nhóm
6	Chất dẫn thuốc (20% PEG400/10% SBEβCD trong 15 trong 30mM đệm xitrat trong nước, pH 3)	200 µL QD đường miệng	4
	LPS (0,2 mg LPS/mL PBS)	20 µg hoặc 1 mg/kg / chuột trong bụng	

Não được gom khi làm chết, được trộn và được giữ trong RPMI trên đá lạnh đến khi xử lý. Mô được loại khỏi RPMI và được thái thành các mảnh ~1mm chia 1mm với lưỡi dao cạo. 2mL môi trường phân ly (HBSS+2,5 mg/mL Collagenaza D + 1mg/mL DNaza) được thêm vào mỗi bể mẫu, được trộn đều và được ủ trên cần lắc ở 37°C trong 45 phút. Mỗi mẫu sau đó được nghiền mịn với pipet thủy tin trong xấp xỉ 1 phút và được chuyển sang ống hình nón 15 mL. Mô được rửa bằng PBS và được ly tâm trong 5 phút ở 2000 rpm. 10 mL PBS được thêm vào mỗi viên mô thu được sau đó được lọc qua bộ lọc tế bào 70 um. Bộ lọc tế bào và huyền phù tế bào được rửa bằng PBS và được ly tâm ở 2000 rpm trong 5 phút. Dịch nổi sau đó được loại, và viên tế bào được tạo huyền phù lại với nhiệt độ phòng 30% Percoll/HBSS (4mL/bể mô) và được chuyển sang ống hình nón 15 mL với pipet thủy tinh. Ống hình nón được ly tâm ở 700xg rpm trong 10 phút ở nhiệt độ phòng với máy ly tâm được hãm. Sau khi ly tâm, lớp myêlin và Percoll được bật hơi, và viên tế bào thu được được tạo huyền phù lại với PBS 1 mL và được chuyển sang ống hình nón 15 mL sạch với pipet thủy tinh. Các tế bào được rửa bằng 15 mL PBS và được ly tâm ở 2000 rpm trong 5 phút. Dịch nổi được loại, và viên tế bào được tạo huyền phù lại trong 300 µL PBS. 250 µL tế bào sau đó được chuyển sang giếng thích hợp của tấm 96 giếng đáy tròn để nhuộm màu.

Tấm 96 giếng đáy tròn chứa tế bào được ly tâm ở 2000 rpm trong 1 phút, và dịch nổi được đập ra. 50 µL chặn chuột được thêm vào mỗi giếng, các giếng trộn với đầu pipet và để

ủ trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. 20 µL/mẫu của hỗn hợp kháng thể sau được thêm vào giếng:

CD11b-PCP Cy5,5 (BD 550993)

CD45-FITC (BD 553080)

CD80-BV421 (BD 562611)

Các ống đối chứng bù cũng được cài đặt với các hạt và kháng thể riêng. Kháng thể và tế bào hoặc hạt sau đó được ủ trong 20 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. Hai trăm microlit PBA được thêm vào các tế bào trong tấm nhuộm màu, và tấm được ly tâm trong 1 phút ở 2000 rpm. Viên tế bào được tạo huyền phù lại với 230uL MFF, được trộn kỹ bằng đầu pipet và được lưu trữ ở 4°C đến khi chạy trên LSR. 20uL hạt đếm sau đó được thêm vào mỗi giếng mẫu để định lượng. Hạt bù sau đó được rửa bằng cách thêm PBA 1mL vào mỗi ống và được ly tâm ở 2400 rpm trong 5 phút. Hạt đối chứng bù được tạo huyền phù lại với 250uL PBA và được lưu trữ đến khi thu được. Khi hoàn thành thu mẫu, kết quả mẫu được phân tích sử dụng phần mềm phân tích FlowJo FACS.

Máu được gom khi làm chết bằng chảy máu sau hốc mắt, và 100 µL được thêm vào ống FACS. 50 µL chặn chuột sau đó được thêm vào mỗi ống và được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp chứa kháng thể sau đây trong PBS/1%BSA/0,05%Natri Azit (PBA) được thêm vào ống mẫu ở nồng độ cuối cùng bằng 20 µL/mẫu:

CD11b-PCP Cy5,5 (BD 550993)

CD11c-PE (BD557401)

F4/80-APC (eBioscience 17-4801-82)

Kháng thể được ủ trong 20 phút ở nhiệt độ phòng trong tối. 1 mL dung dịch dung giải 1X FACS sau đó được thêm vào mỗi ống để dung giải tế bào hồng cầu, và ống lại được ủ trong 10 phút trong tối ở nhiệt độ phòng. Ống mẫu được ly tâm ở 2000 rpm trong 1 phút, và viên tế bào được rửa bằng cách tạo huyền phù lại với 1 mL PBA và ly tâm ở 2000rpm trong 1 phút. Viên tế bào thu được sau đó được tạo huyền phù lại với 200uL 1% formaldehyt không

Metanol (MFF). Khi hoàn thành nhuộm CNS trong tấm đáy tròn 96 giếng, 50 µL hạt đếm được thêm vào mỗi mẫu máu, và mẫu được chuyển sang giếng trống của tấm nhận.

Ban đầu,thử nghiệm t không có đôi được thực hiện giữa nhóm chưa quen với thử nghiệm và nhóm được xử lý LPS để xác định thách thức trong quần thể tế bào tạo ra bởi thử thách LPS. Thử nghiệm t không có đôi giữa nhóm đối chứng chất dẫn thuốc và mỗi nhóm được xử lý chất ức chế CSF-1R được thực hiện để xác định hiệu quả của xử lý bằng chất ức chế phân tử nhỏ trên quần thể tế bào khác nhau.

Như có thể thấy trên Hình 19, sự tăng đáng kể về số lượng bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và tế bào lympho được thấy trong não sau thử thác LPS. Xử lý bằng chất ức chế CSF-1R tế bào nhỏ RA10651967 ở 25 mg/kg giảm đáng kể số lượng tiểu thần kinh đệm và bạch cầu đơn nhân/đại thực bào so với đối chứng chất dẫn thuốc.

Chất đánh dấu hoạt hóa CD80 trên tiểu thần kinh đệm và quần thể bạch cầu đơn nhân/đại thực bào cũng được đánh giá trong thử nghiệm này. Trên Hình 20, các mức biểu hiện bằng cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) được báo cáo. Biểu hiện CD80 được tăng đáng kể trên quần thể tế bào tiểu thần kinh đệm trong não khi thử thách LPS. Xử lý bằng RA10651967 làm tăng đáng kể biểu hiện CD80 trên tiểu thần kinh đệm 40% so với đối chứng chất dẫn thuốc. Đây là lần đầu tiên xảy ra trong mô hình với chất ức chế CSF-1R phân tử nhỏ.

Trong máu, việc dùng LPS làm giảm đáng kể tuần hoàn bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và mDCs (Hình 21). Thường trong mô hình này, tăng đáng kể trong mDCs được quan sát sau khi dùng LPS. RA10651967 làm tăng tất cả quần thể tế bào tuần hoàn được phân tích so với đối chứng chất dẫn thuốc.

Xử lý bằng chất ức chế CSF-1R tế bào nhỏ RA10651967 làm giảm đáng kể số lượng tiểu thần kinh đệm và bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong não sau thử thách LPS so với đối chứng chất dẫn thuốc. Bất ngờ là, biểu hiện của chất đánh dấu hoạt hóa CD80 được tăng đáng kể lên tiểu thần kinh đệm sau xử lý bằng hợp chất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ:

3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(piperidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin
3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyrolidin-3-ylethynyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin
4-(3-(3-metoxy-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin
4-(3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-2-metylbut-3-yn-2-amin
3-((5-etoxy-6-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin
3-((5-etoxy-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metyl)-*N*,*N*-dimetylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-7-cacboxamit
4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)metyl)-*N*-metylpicolinamit
4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-etoxypyridin-3-yl)oxy)-*N*-metylpicolinamit
4-((6-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-5-flopyridin-3-yl)oxy)-*N*-metylpicolinamit

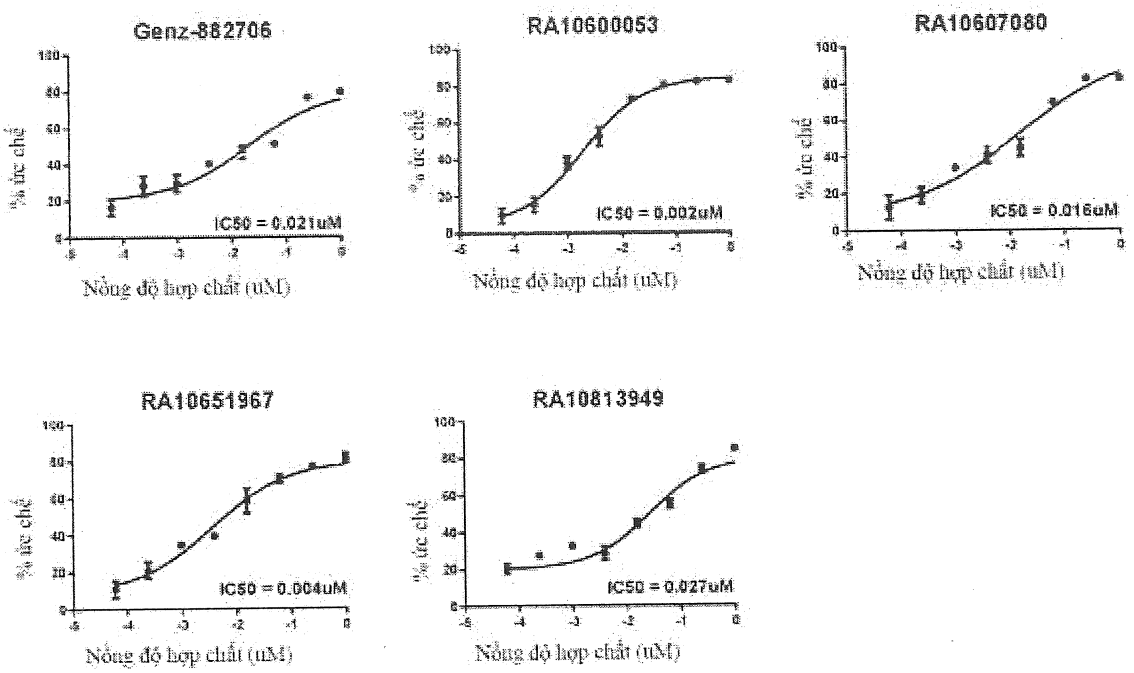
và/hoặc chất đồng phân lập thể, các đồng phân quang học, các hỗn hợp triệt quang và đồng phân không đối quang, và/hoặc muối dược dụng của chúng.

2. Dược phẩm chứa hợp chất và/hoặc muối dược dụng được xác định theo điểm 1 và tá dược dược dụng.

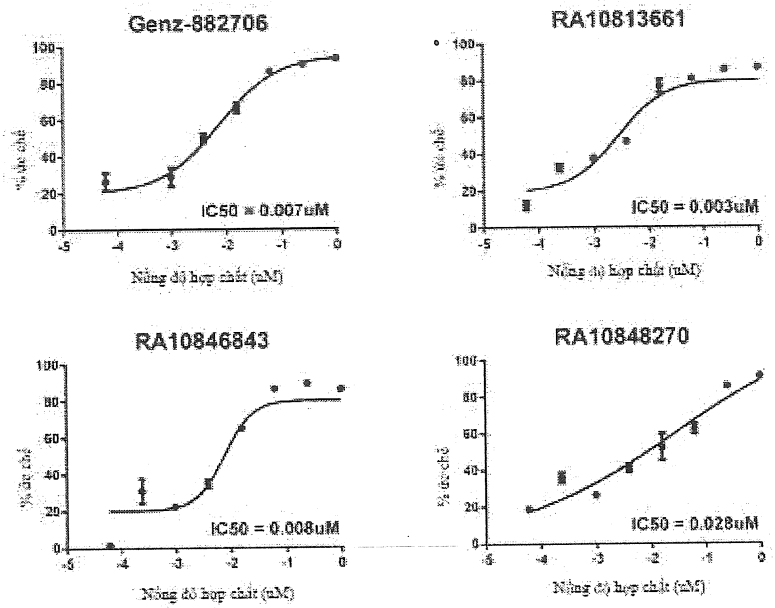
3. Thuốc điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ bệnh đa xơ cứng, bệnh teo cơ xơ cứng một bên (ALS), bệnh Huntington, lupus, viêm thận lupus và bệnh thấp khớp, bao gồm hợp chất và/hoặc muối dược dụng như được định nghĩa trong điểm 1 và tá dược dược dụng.

1/17

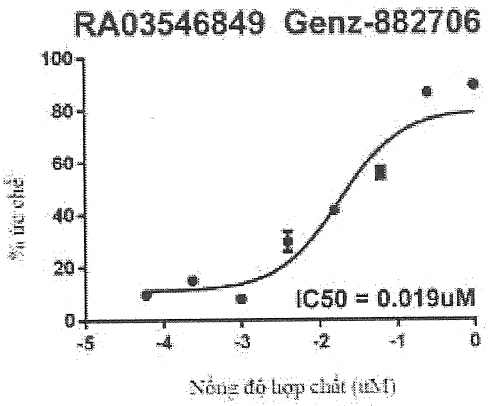
Hình 1: Ức chế tăng sinh đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột (BMDMs) được xử lý bằng các chất ức chế CSF-1 và CSF-1R (Nhóm I)

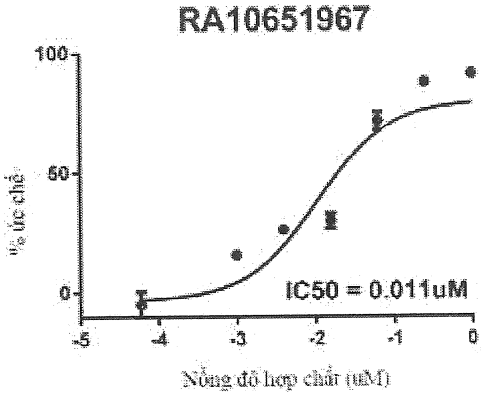


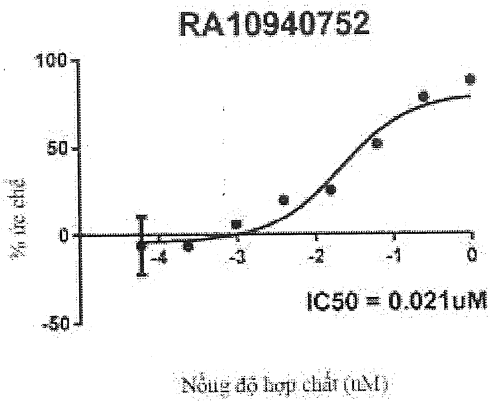
Hình 2: Ức chế tăng sinh đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột (BMDMs) được xử lý bằng các chất ức chế CSF-1 và CSF-1R (Nhóm 2)

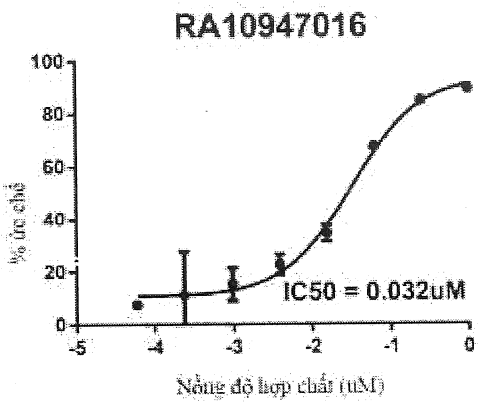


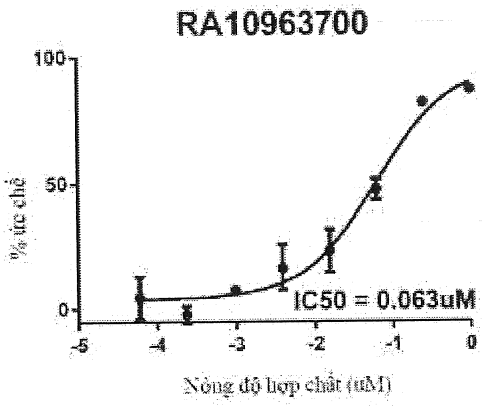
Hình 3: Ức chế tăng sinh đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột (BMDMs) được xử lý bằng các chất ức chế CSF-1 và CSF-1R (Nhóm 3)

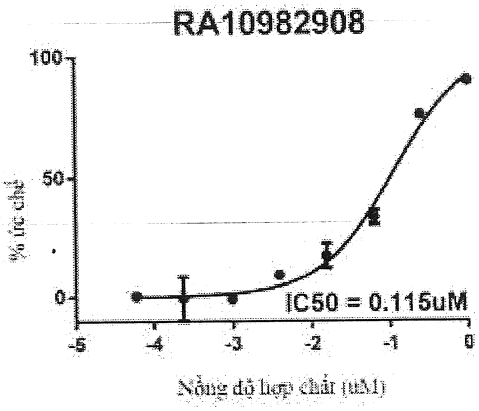






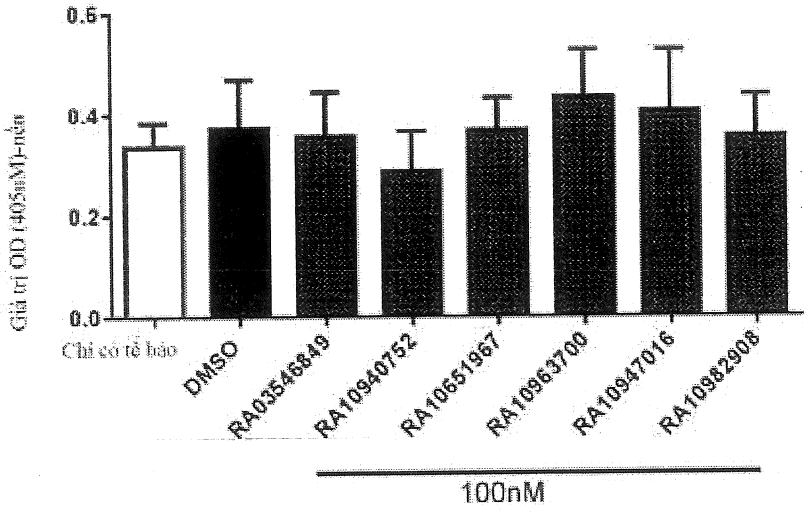




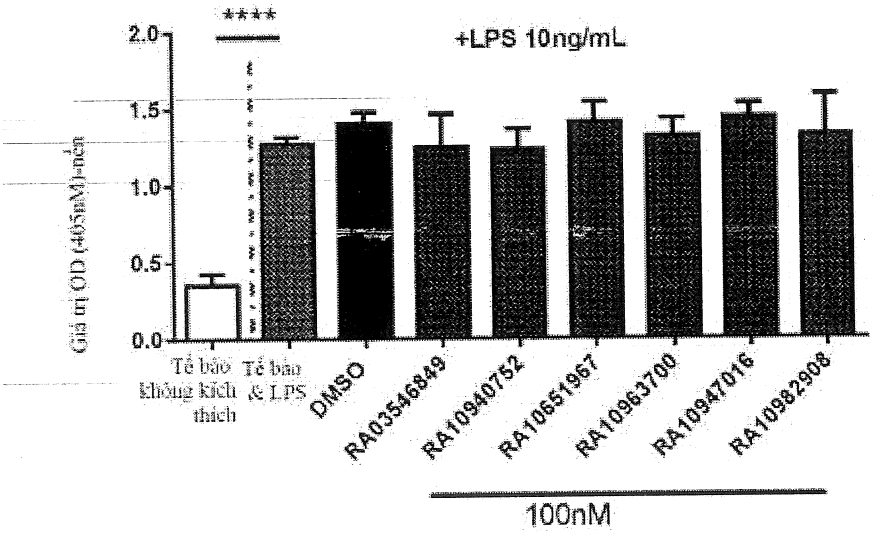


Hình 4: Hoạt tính thực bào của đại thực bào dẫn xuất từ tủy xương của chuột

Không kích thích

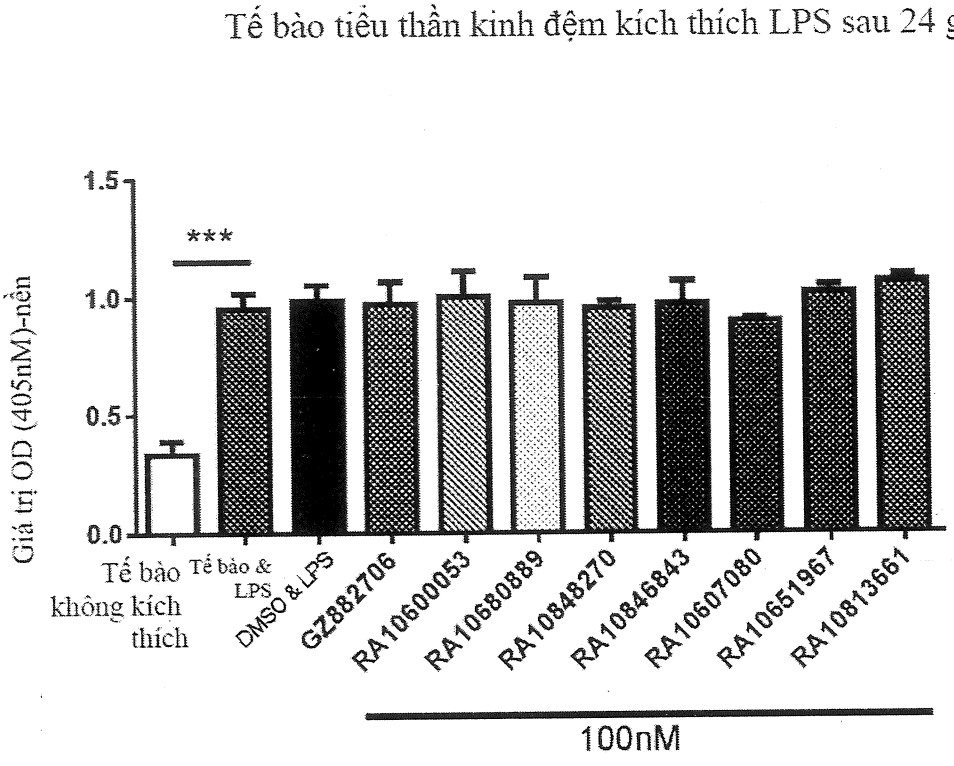


Kích thích LPS

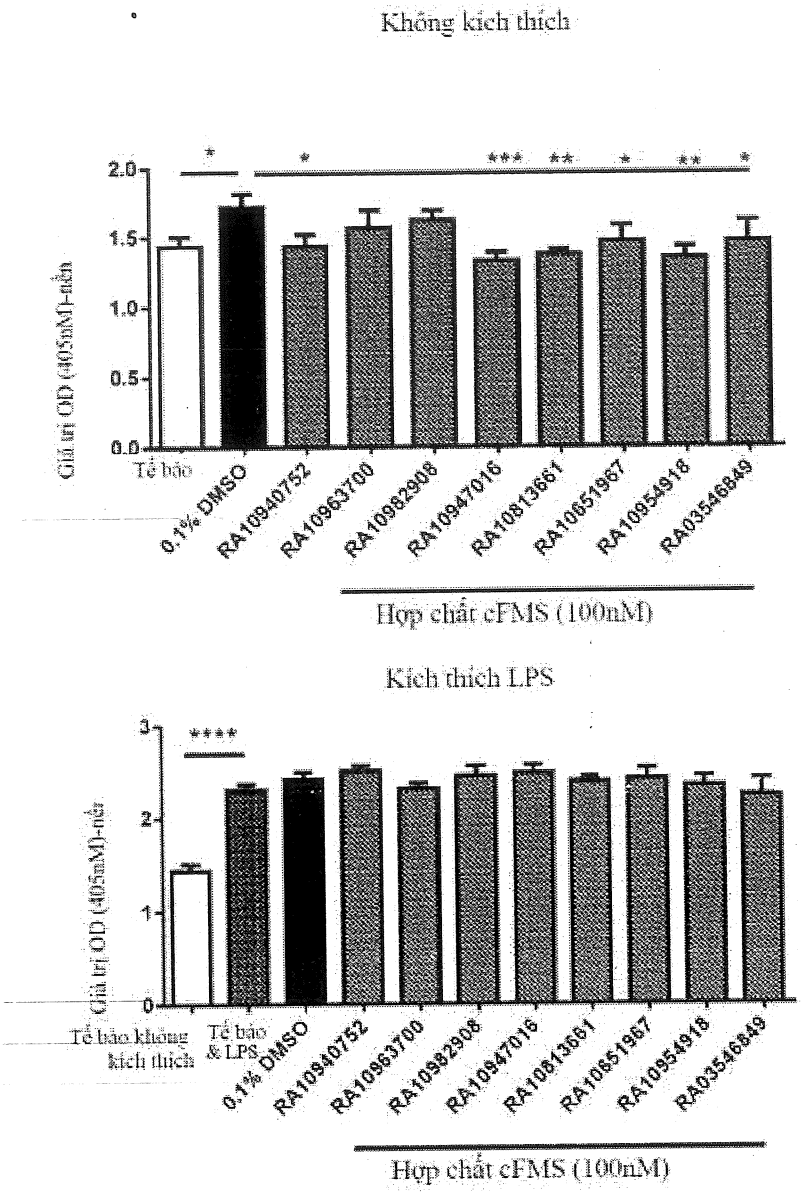


5/17

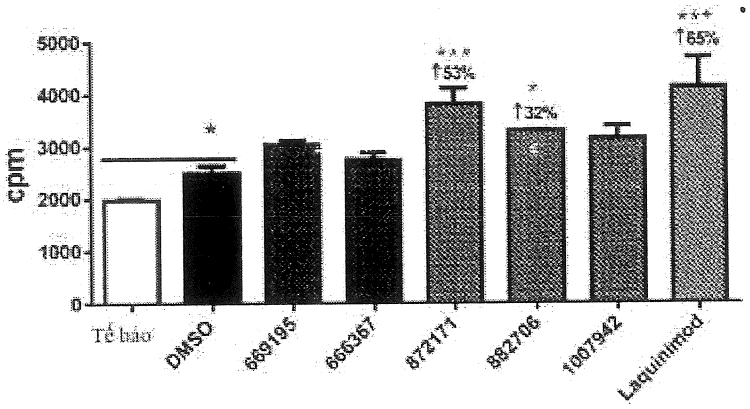
Hình 5: Hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên thủy



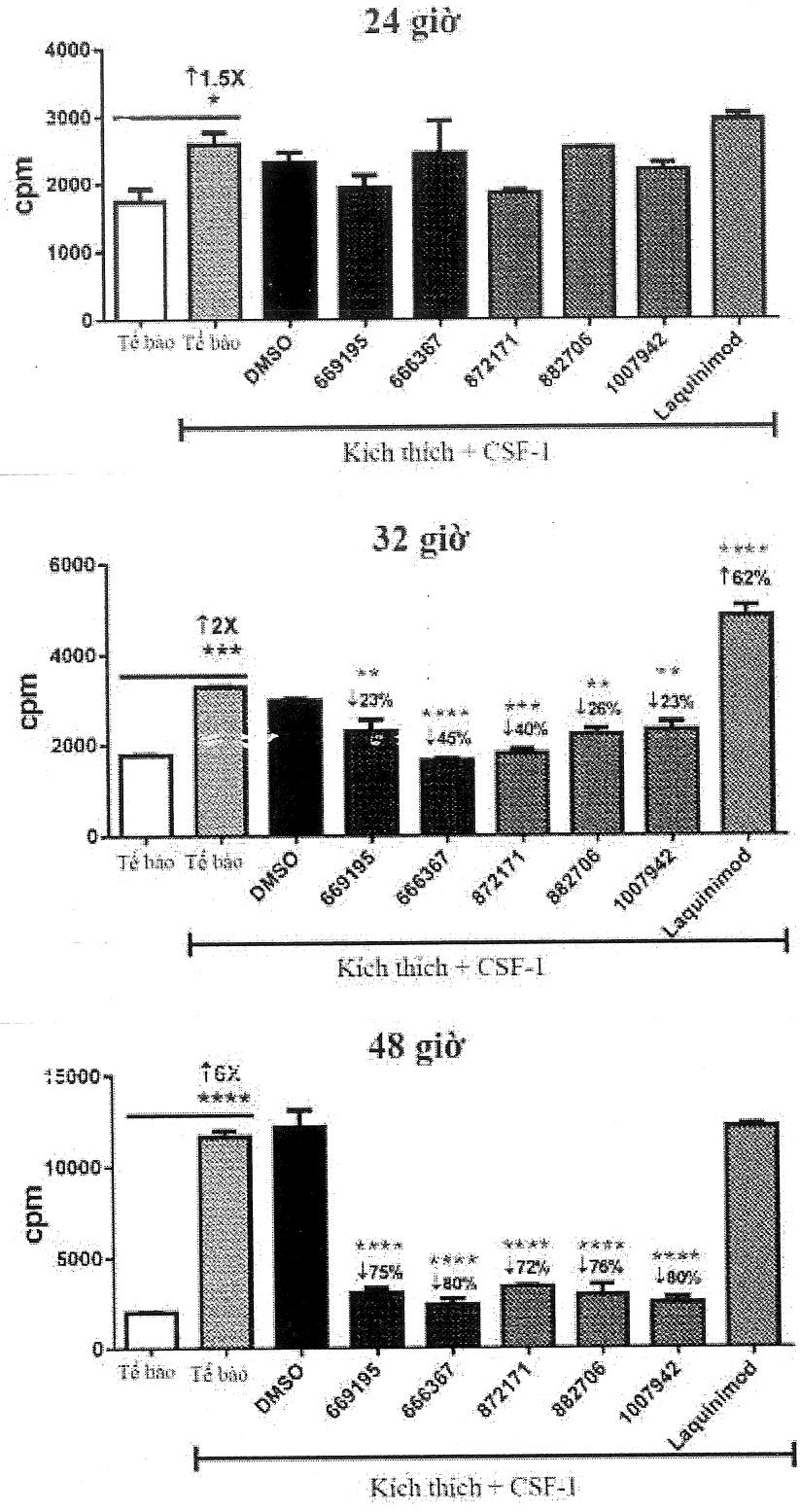
Hình 6: Hoạt tính thực bào của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột sau khi ủ với DMSO hoặc chất ức chế CSF-1R với LPS



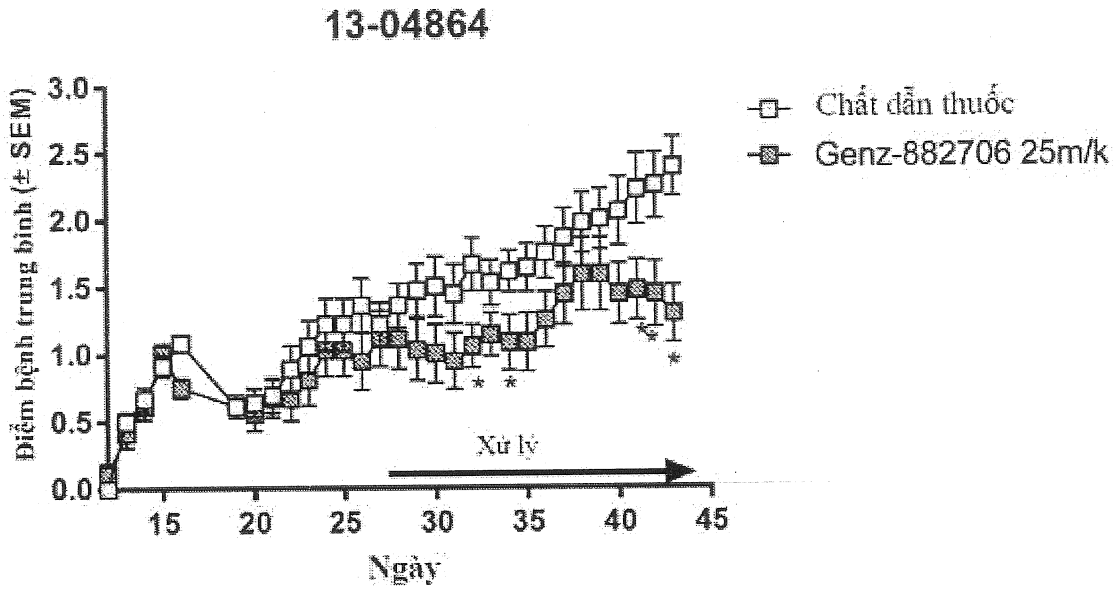
Hình 7: Hiệu quả của chất ức chế CSF-1R và Laquinimod lên sự tăng sinh của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên sinh không được kích thích



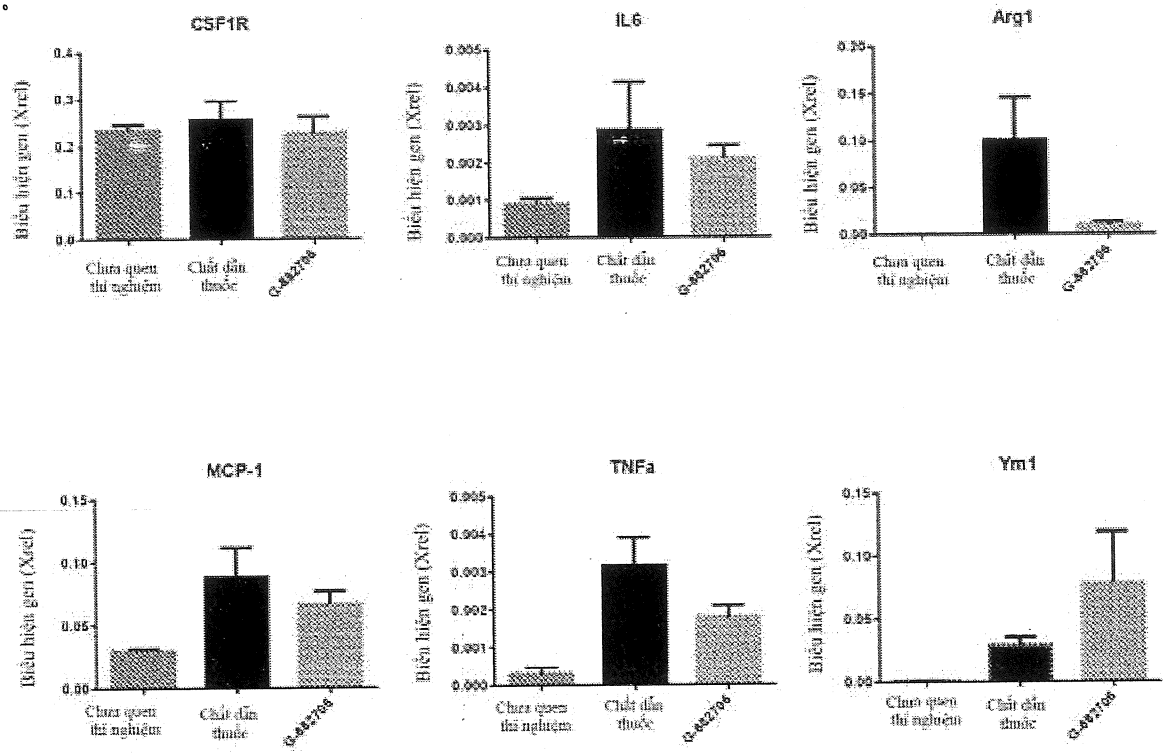
Hình 8: Hiệu quả của chất ức chế CSF-1R và Laquinimod lên sự tăng sinh của tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột nguyên sinh được kích thích bằng CSF-1



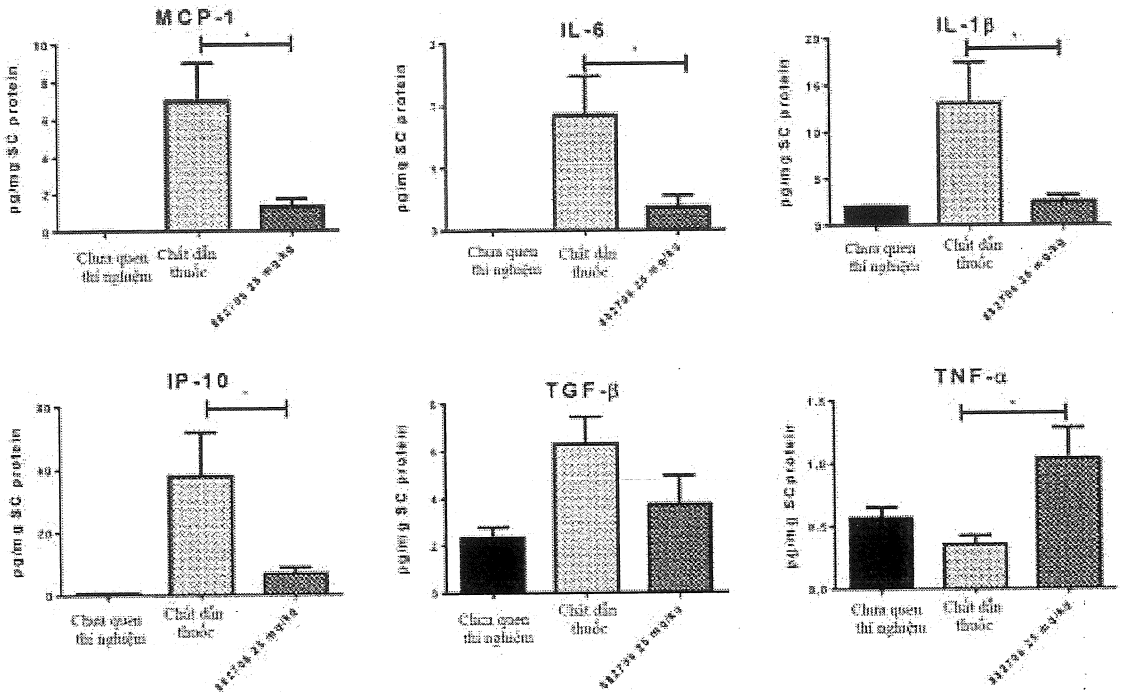
Hình 9: So sánh chuột EAE tiến triển NOD do MOG được xử lý bằng GENZ-882706 và chất dẫn thuốc



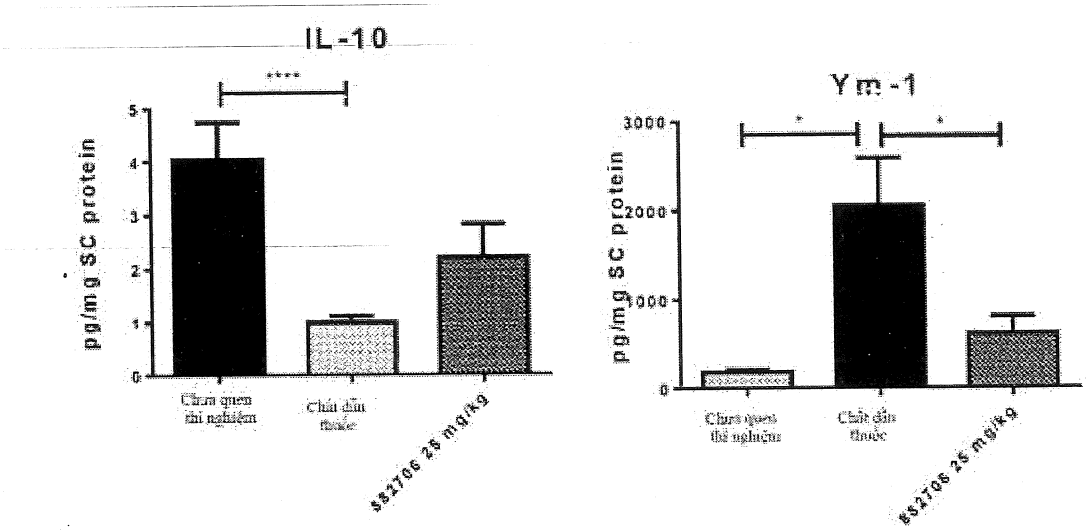
Hình 10: Biểu hiện gen của Chất đánh dấu không viêm và viêm trong tủy sống từ chuột EAE tiến triển NOD do MOG



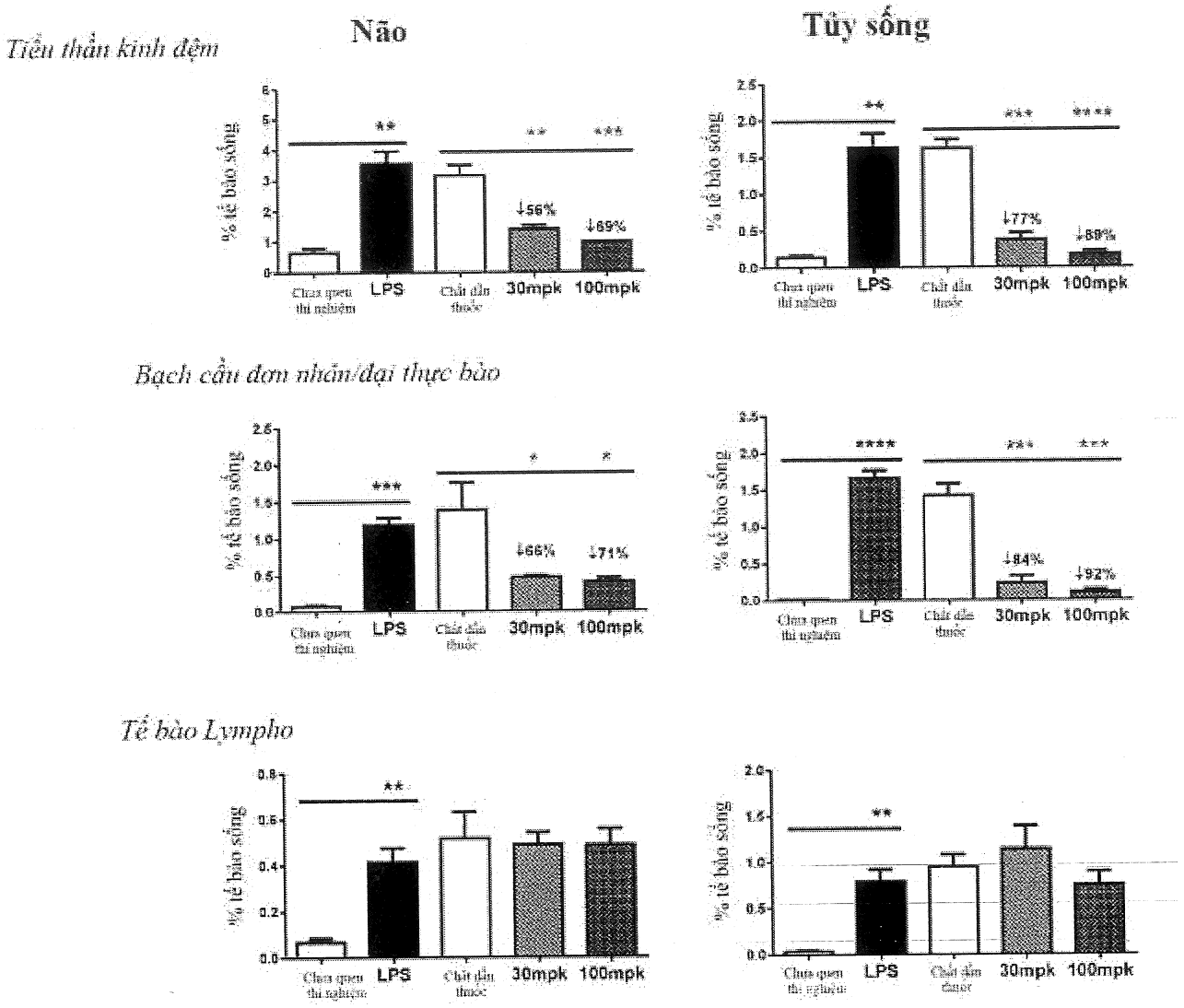
Hình 11: Tạo ra xytokin viêm trong tủy sống sau khi xử lý bằng GENZ-882706



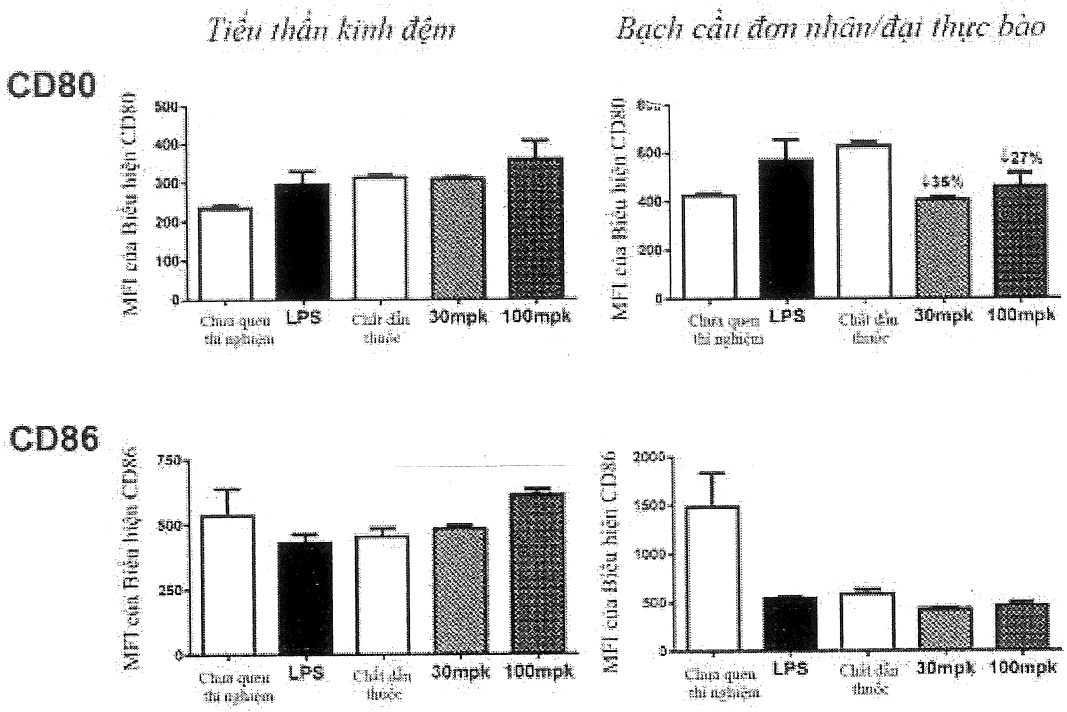
Hình 12: Tạo ra xytokin điều biến trong tủy sống sau khi xử lý bằng GENZ-882706



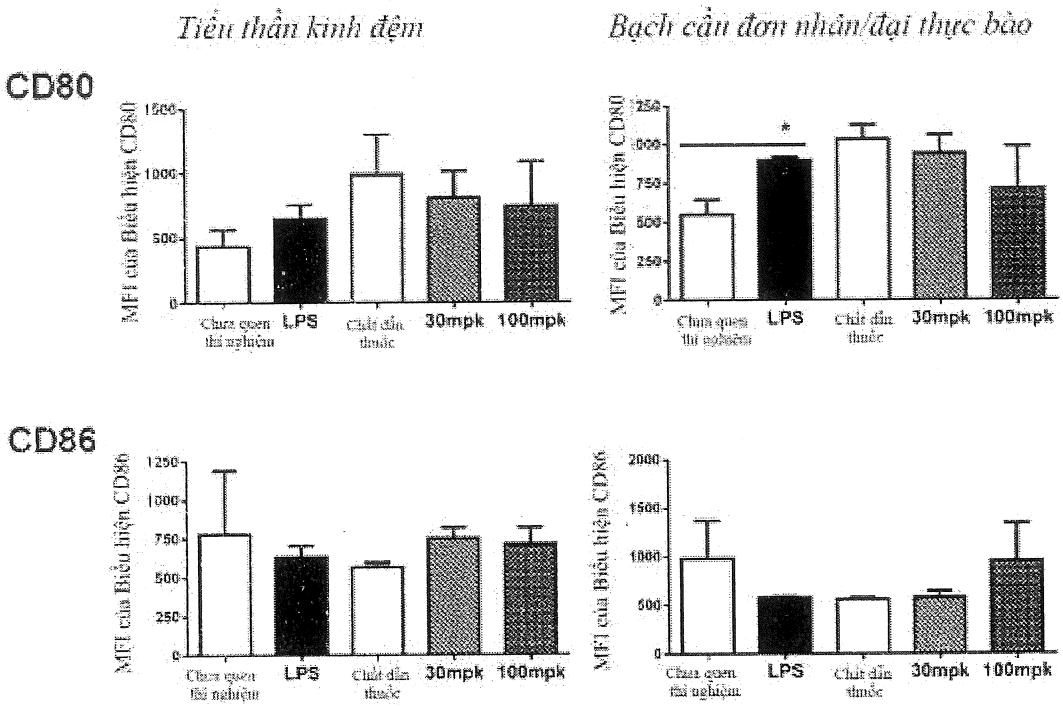
Hình 13: Tiểu thần kinh đệm, các quần thể bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và tế bào Lympho trong não và tủy sống sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng GENZ-882706



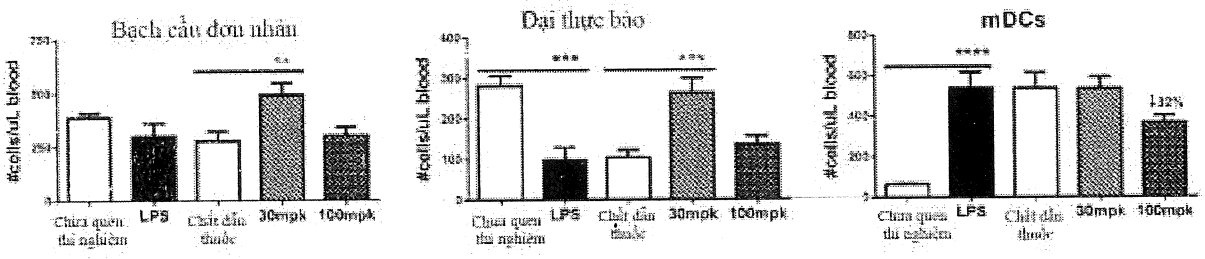
Hình 14: Cường độ huỳnh quang trung bình (MFIs) của chất đánh dấu hoạt hóa lên tiểu thần kinh đệm và các quần thể tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong não sau thử thách LPS trong *cơ thể* và điều trị phòng bệnh bằng GENZ-882706



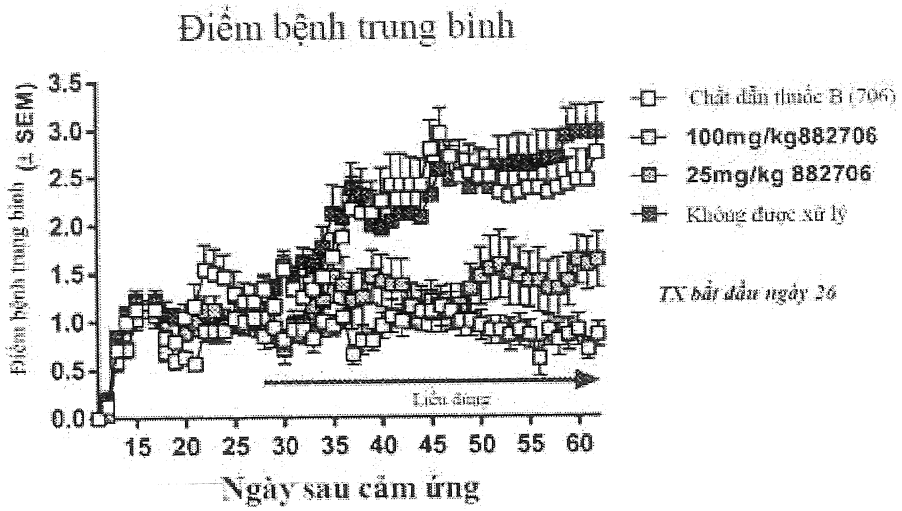
Hình 15: Cường độ huỳnh quang trung bình (MFIs) của chất đánh dấu hoạt hóa lên tiểu thần kinh đệm và các quần thể tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong tủy sống sau thử thách LPS trong *cơ thể* và điều trị phòng bệnh bằng GENZ-882706

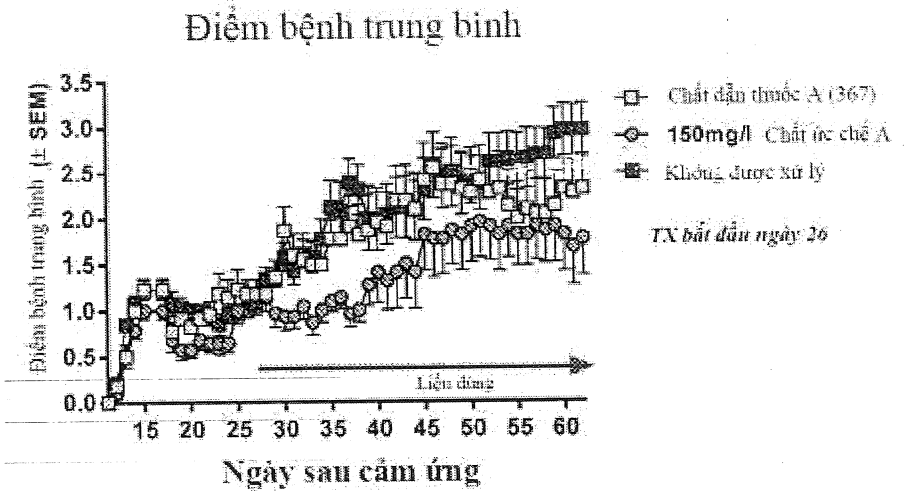


Hình 16: Quần thể tế bào trong máu sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng GENZ-882706

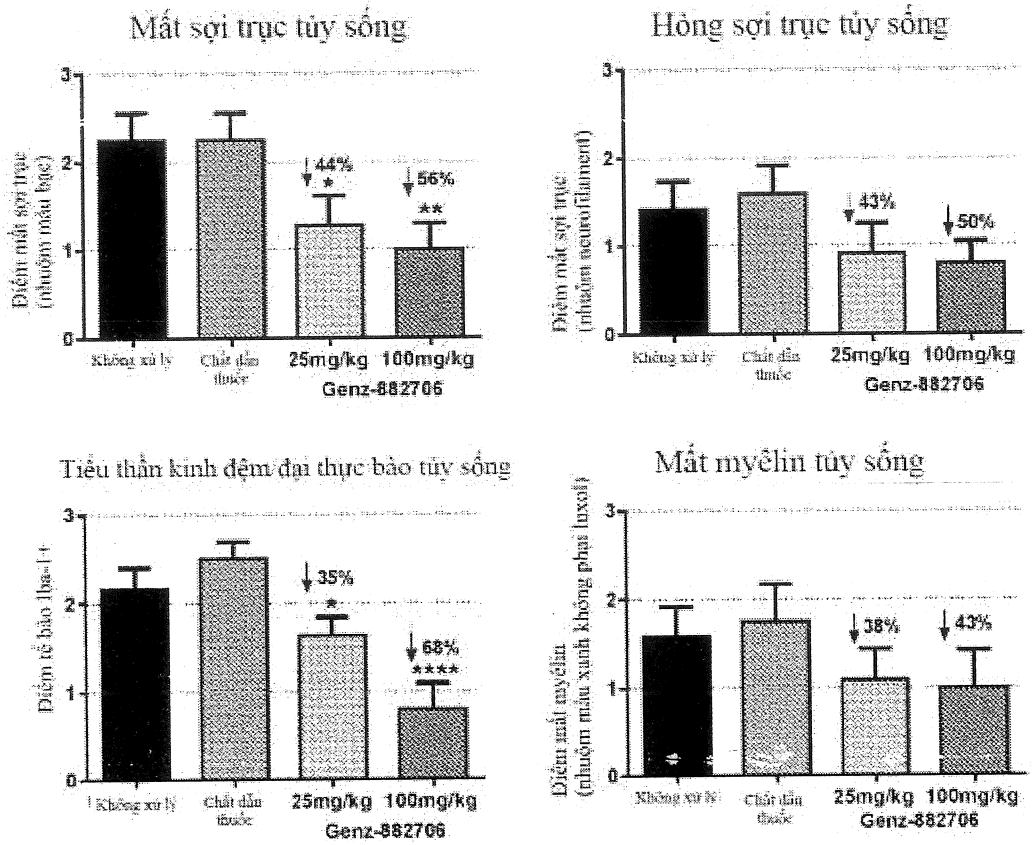


Hình 17: Điều trị chữa bệnh bằng GENZ-882706 (100mg/kg hoặc 25mg/kg, đỉnh) và Chất ức chế A (150mg/kg, đáy).

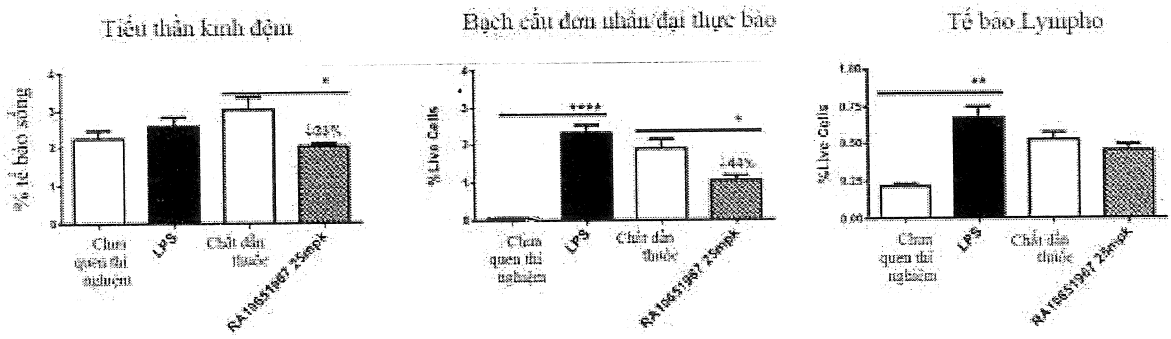




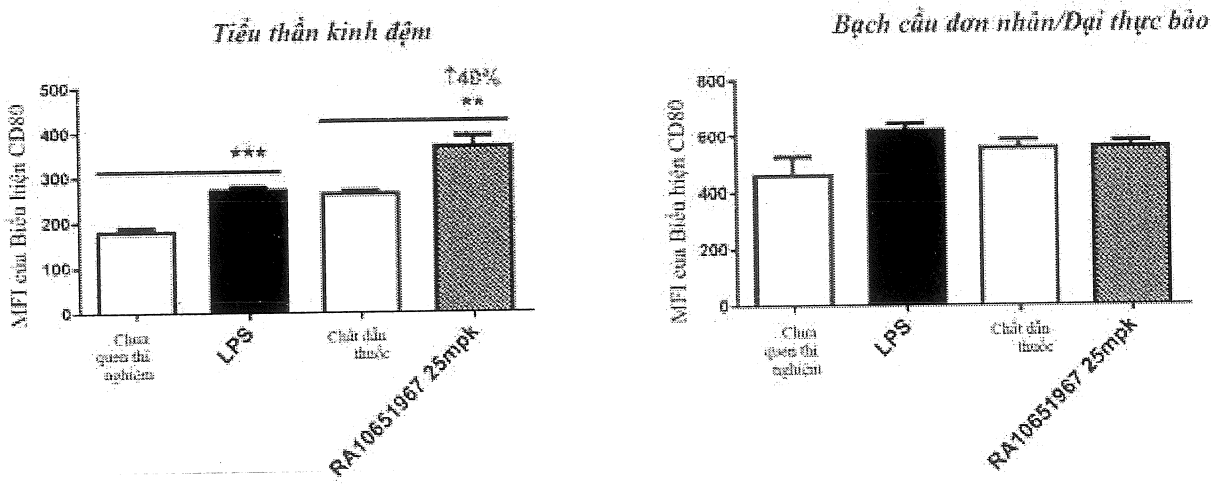
Hình 19: Cho điểm mô bệnh học của các phần tủy sosongs của chuột EAE tiến triển NOD do MOG được xử lý bằng GENZ-882706, chất dẫn thuốc, và không được xử lý



Hình 19: Tiểu thần kinh đệm, các quần thể tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và tế bào Lympho trong não sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng RA10651967



Hình 20: Cường độ huỳnh quang trung bình (MFIs) của chất đánh dấu hoạt hóa lên tiểu thần kinh đệm và các quần thể tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong não sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng RA10651967



Hình 21: Quần thể tế bào trong máu sau thử thách LPS và điều trị phòng bệnh bằng RA10651967

