



(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) 
1-0019605

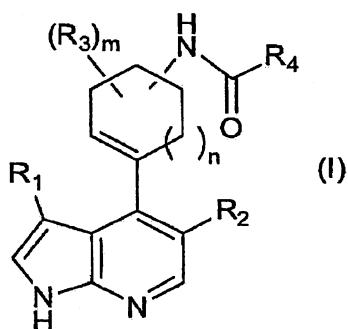
(51)⁷ **C07D 471/04, A61K 31/437, 31/444, (13) B**
A61P 1/04, 3/10, 11/00, 11/02, 11/06,
17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 21/00,
25/00, 25/28, 27/14, 27/16, 29/00,
31/12, 35/00, 35/02, 37/02, 37/06,
37/08, 43/00

(21)	1-2016-02901	(22)	04.02.2015		
(86)	PCT/JP2015/053031	04.02.2015	(87)	WO2015/119126	13.08.2015
(30)	2014-019584	04.02.2014	JP		
(45)	27.08.2018	365	(43)	25.11.2016	344
(73)	TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)				
	1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, Japan				
(72)	NAKAMURA, Masayuki (JP), YAMANAKA, Hiroyoshi (JP), SHIBATA, Kazuaki (JP), MITSUYA, Morihiro (JP), HARADA, Takafumi (JP)				
(74)	Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)				

(54) **HỢP CHẤT AZAINDOL, CHẾ PHẨM ỨC CHẾ JANUS KINAZA 3 (JAK3), DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC ĐỂ PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP HOẶC BỆNH ĐA XƠ CỨNG CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng ức chế Janus kinaza 3 (JAK3) một cách chọn lọc và còn có khả năng hấp thu tốt qua đường miệng. Sáng chế còn đề cập đến thuốc, mà dựa trên tác dụng ức chế Janus kinaza 3 (JAK3) và là hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến Janus kinaza 3 (JAK3), và đặc biệt là, bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh đa xơ cứng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất azaindol có nhóm xycloalkenyl, có công thức (I), hoặc muối của hợp chất này, và dược phẩm chứa hợp chất này:



trong đó từ R₁ đến R₄, m và n có nghĩa tương tự như nghĩa được xác định trong bản mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất azaindol có tác dụng ức chế Janus kinaza 3 (JAK3) một cách chọn lọc và được phẩm chứa hợp chất azaindol này dưới dạng hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết được rằng JAK3, cũng như JAK1, JAK2 và TYK2, là tyrosin kinaza không thụ thể thuộc họ JAK, và JAK3 có liên quan trong việc phát tín hiệu của nhiều loại xytokin.

JAK1, JAK2 và TYK2 được biểu hiện ở nhiều loại mô, trong khi đó việc biểu hiện của JAK3 chủ yếu bị giới hạn ở tế bào bạch huyết như tế bào T, tế bào B, và tế bào giết tự nhiên. Chuột nhắt bị thiếu hụt JAK1 và JAK2 dẫn đến chết phôi, hoặc sẽ bị chết sớm sau khi sinh, trong khi đó chuột nhắt hoặc người bị thiếu hụt JAK3 sẽ phát triển sự thiếu hụt miễn dịch kết hợp nghiêm trọng do sự rối loạn chức năng của tế bào bạch huyết.

Cho rằng chất ức chế JAK3 ức chế tín hiệu của sáu loại xytokin (nghĩa là, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, và IL-21), vì vậy ức chế một cách đặc hiệu chức năng của tế bào bạch huyết như tế bào T hoặc tế bào B, mà đóng vai trò quan

trọng trong hệ miễn dịch. Do vậy, có thể dự đoán được chất ức chế JAK3 này có thể là chất điều trị hữu hiệu các bệnh đi kèm với sự hoạt hóa các tế bào nêu trên, có biểu hiện các tác dụng phụ ở mức tối thiểu (Tài liệu phi sáng chế 1 và 2).

Đã được thông báo rằng ví dụ về các bệnh, mà có thể được điều trị bằng chất ức chế JAK3, bao gồm bệnh tự miễn (bệnh viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ toàn thân, bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm đa cơ-viêm da cơ, hội chứng Sjogren, bệnh Behcet, và các bệnh tương tự), bệnh dị ứng (hen phế quản, viêm mũi dị ứng/bệnh sốt mùa cỏ khô, viêm da dị ứng, dị ứng thức ăn, sốc phản vệ, dị ứng thuốc, chứng phát ban, viêm màng kết và các bệnh tương tự), bệnh về hệ thống thần kinh (bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer và các bệnh tương tự), bệnh viêm đường ruột (bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn), bệnh vảy nến, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh tiểu đường, bệnh tiêu chảy phân mỡ, bệnh nhiễm virus, hội chứng suy kiệt phổi cấp tính (acute respiratory distress syndrome - ARDS), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (graft-versus-host disease - GVHD), bệnh đào thải bộ phận ghép, bệnh máu ác tính (ung thư hạch bạch huyết, bệnh bạch cầu), và các khối u ác tính khác (Tài liệu phi sáng chế từ 3 đến 8).

Ngoài ra, Tofacitinib (Pfizer), chất ức chế JAK3, đã được sử dụng làm chất điều trị cho bệnh viêm khớp dạng thấp ở quy mô lâm sàng. Đã được thông báo rằng chất ức chế JAK3 này có độ chọn lọc thấp với JAK3, và do đó, các tác

dụng phụ (tăng lipit, bệnh thiếu máu, giảm bạch cầu, ức chế miễn dịch, và các tác dụng tương tự) được tạo ra bởi việc ức chế JAK1 và JAK2 (Tài liệu phi sáng chế số 9).

Thêm vào đó, hợp chất azaindol có phần tử thể dạng vòng ở vị trí 4 và hợp chất azaindol có các phần tử thể dạng vòng ở vị trí 3 và 5 đã được thông báo là chất ức chế JAK. Tuy nhiên, các hợp chất azaindol này có độ chọn lọc thấp với JAK3, và hoạt tính ức chế của nó là không đủ (Tài liệu sáng chế 1 và 2).

Các tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế số WO 2006/127587

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số WO 2006/004984

Tài liệu phi sáng chế:

Tài liệu phi sáng chế số 1: Immunol Rev. 2009; 228 (1): 273-87.

Tài liệu phi sáng chế số 2: Int J Biochem Cell Biol. 2009; 41 (12): 2376-9.

Tài liệu phi sáng chế số 3: Trends Pharmacol Sci. 2004; 25 (11): 558-62.

Tài liệu phi sáng chế số 4: J Clin Immunol. 2013; 33 (3): 586-94.

Tài liệu phi sáng chế số 5: PLoS One. 2012; 7 (2): e31721.

Tài liệu phi sáng chế số 6: Cancer Discov. 2012; 2 (7): 591-7.

Tài liệu phi sáng chế số 7: Ann Rheum Dis. 2004; 63 (Suppl II): ii67-ii71.

Tài liệu phi sáng chế số 8: Bull Korean Chem Soc. 2011; 32 (3): 1077-1079.

Tài liệu phi sáng chế số 9: J Med Chem. 2010; 53 (24): 8468-84.

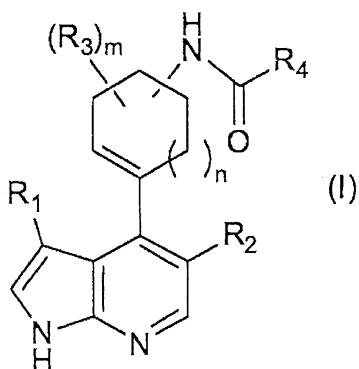
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới, mà ức chế JAK3 một cách chọn lọc và mạnh, hoặc muối của hợp chất này, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Là kết quả của việc nghiên cứu một cách kỹ lưỡng tập trung vào mục đích nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng nhóm hợp chất, mà chứa azaindol làm cấu trúc chính, có nhóm xycloalkenyl ở vị trí 4, và còn có phần tử thể dạng vòng ở vị trí 3, có hoạt tính ức chế chọn lọc đối với JAK3. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng tốt trong việc ngăn chặn sự phát triển của tế bào đơn nhân trong máu ngoại biên ở người (dưới đây gọi là PBMC), và tiếp theo, xác nhận rằng hợp chất này là hữu ích làm dược chất để điều trị nhiều bệnh liên quan đến JAK3 (đặc biệt là bệnh tự miễn). Thêm vào đó, các tác giả sáng chế cũng xác nhận rằng hợp chất theo sáng chế có khả năng hấp thu qua đường miệng tốt và là hữu ích dưới dạng dược phẩm dùng qua đường miệng, do đó hoàn thiện giải pháp theo sáng chế.

Sáng chế đề xuất các phương án từ [1] đến [17] sau:

[1] Hợp chất có công thức (I) sau, hoặc muối của nó:



trong đó:

R_1 là nhóm C_4 - C_{10} xycloalkyl được thế tùy ý, nhóm C_4 - C_{10} xycloalkenyl được thế tùy ý, nhóm C_4 - C_{10} xycloalkynyl được thế tùy ý, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon (C_6 - C_{14} hydrocacbon thơm) được thế tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, $-C(=O)R_x$, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, $-N(R_x)(R_y)$, $-NR_xC(=O)R_y$, $-NR_xS(=O)_2R_y$, $-NR_xC(=O)OR_y$, $-NR_xC(=O)N(R_y)(R_z)$, $-NR_xS(=O)_2N(R_y)(R_z)$, $-OC(=O)R_x$, $-OC(=O)OR_x$, $-OC(=O)N(R_x)(R_y)$, $-SR_x$, $-S(=O)_2R_x$, $-S(=O)_2OR_x$, nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_2 - C_6 alkenyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_1 - C_6 alkoxy được thế R_b tùy ý, nhóm C_3 -

C_{10} xycloalkyl được thế R_c tùy ý, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon thơm được thế R_c tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý;

R_3 là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy;

R_4 là nhóm C_2-C_6 alkenyl được thế R_b tùy ý hoặc nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế R_b tùy ý;

R_b là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)amino, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh;

R_c là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm imino, nhóm N-oxit, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, hoặc nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)amino;

R_x , R_y và R_z , là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc này là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_3-C_{10} xycloalkyl, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh;

m là số nguyên từ 0 đến 3; và

n là số nguyên từ 0 đến 2.

[2] Hợp chất theo phương án [1] hoặc muối của nó, trong đó nhóm mà được thể tùy ý bằng nhóm C₄-C₁₀ xycloalkyl, nhóm C₄-C₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₄-C₁₀ xycloalkynyl, nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh, mà được thể hiện bằng R₁, là R_a, và R_a là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm N-oxit, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -C(=O)SR_x, -C(=S)OR_x, -C(=O)ON(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -N(R_x)-OR_y, =NR_x, =N-OR_x, -OC(=O)R_x, -OC(=S)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -OC(=S)OR_x, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, -S(=O)₂N(R_x)(R_y), nhóm C₁-C₆ alkyl được thể R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆ alkenyl được thể R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆ alkynyl được thể R_b tùy ý, nhóm C₁-C₆ alkoxy được thể R_b tùy ý, nhóm C₃-C₁₀ xycloalkyl được thể R_c tùy ý, nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm được thể R_c tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thể R_c tùy ý.

[3] Hợp chất theo phương án [1] hoặc [2], hoặc muối của nó, trong đó R₁ là nhóm C₅-C₇ xycloalkenyl được thể R_a tùy ý, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon (C₆-C₁₀ hydrocacbon thơm) được thể R_a tùy ý, hoặc nhóm

dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chưa bão hòa đơn vòng được thể R_a tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O.

[4] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [3] trên đây, hoặc muối của nó, trong đó R_1 là nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm phenyl, nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm dihydropyranyl, nhóm dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, và nhóm xycloalkenyl, nhóm hydrocacbon thơm, và nhóm dị vòng chưa bão hòa được thể tùy ý bằng R_a .

[5] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [4] trên đây, hoặc muối của nó, trong đó R_1 là nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm phenyl, nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm dihydropyranyl, nhóm dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, và nhóm xycloalkenyl, nhóm hydrocacbon thơm, và nhóm dị vòng chưa bão hòa được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm N-oxit, nhóm formyl, nhóm C_1 - C_6 alkyl (mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino),

nhóm C₁-C₆ alkoxy (mà được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen), và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh.

[6] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [5], hoặc muối của nó, trong đó R₁ là nhóm xyclopentenyl; nhóm xyclohexenyl; nhóm phenyl; nhóm furanyl, mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm formyl và nhóm C₁-C₆ alkyl (mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆alkyl)amino); nhóm 1H-pyrazolyl, mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C₁-C₆ alkyl và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm thiazolyl; nhóm oxazolyl; nhóm isoxazolyl; nhóm 1,3,4-thiadiazolyl; nhóm 1,2,4-oxadiazolyl; nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, mà được thể tùy ý bằng nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm pyridyl, mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm N-oxit, nhóm C₁-C₆ alkyl (mà được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy), và nhóm C₁-C₆ alkoxy (mà được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen); nhóm dihydropyranyl; nhóm dihydrofuranyl; hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm oxo và nhóm C₁-C₆ alkyl.

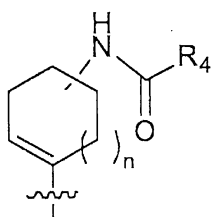
[7] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6], hoặc muối của nó, trong đó R₂ là nguyên tử hydro, nhóm xyano, -C(=O)OR_x, -

$C(=O)N(R_x)(R_y)$, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế R_b tùy ý, hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 7 cạnh đơn vòng được thế R_c tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O.

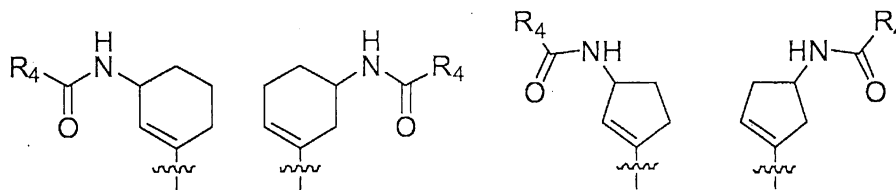
[8] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [7], hoặc muối của nó, trong đó R_2 là nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm $(C_1-C_6$ alkoxy)cacbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)-carbamoyl; nhóm C_1-C_6 alkyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)amino, và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm C_1-C_6 alkoxy; hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, mà được thế tùy ý bằng nhóm C_1-C_6 alkyl.

[9] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [8] trên đây, hoặc muối của nó, trong đó m bằng 0, n bằng 0 hoặc 1, R_4 là nhóm C_2-C_6 alkenyl hoặc nhóm C_2-C_6 alkynyl, và

Trong công thức (I), cấu trúc sau:



là một cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau:



[10] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [9], hoặc muối của hợp chất này, trong đó

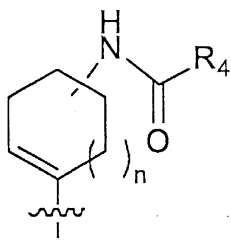
R_1 là nhóm xyclopentenyl; nhóm xyclohexenyl; nhóm phenyl; nhóm furanyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm formyl và nhóm C_1 - C_6 alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino); nhóm 1H-pyrazolyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1 - C_6 alkyl và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm thiazolyl; nhóm oxazolyl; nhóm isoxazolyl; nhóm 1,3,4-thiadiazolyl; nhóm 1,2,4-oxadiazolyl; nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm pyridyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm N-oxit, nhóm C_1 - C_6 alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy), và nhóm C_1 - C_6 alkoxy (mà được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen); nhóm dihydropyranyl; nhóm dihydrofuranyl; hoặc nhóm 4,5-dihydro-

1,3,4-oxadiazolyl, mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm oxo và nhóm C₁-C₆ alkyl,

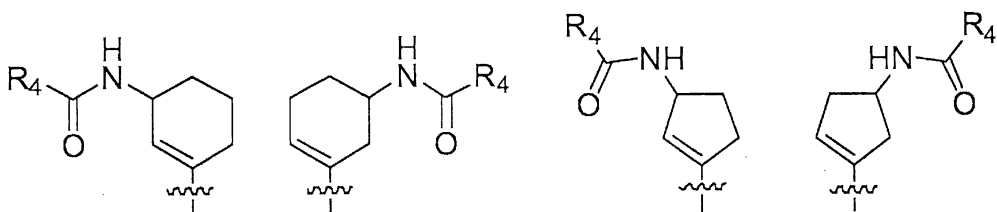
R₂ là nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm (C₁-C₆ alkoxy)cacbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)carbamoyl; nhóm C₁-C₆ alkyl, mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino, và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm C₁-C₆ alkoxy; hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, mà được thể tùy ý bằng nhóm C₁-C₆ alkyl,

m bằng 0, n bằng 0 hoặc 1, R₄ là nhóm C₂-C₆ alkenyl, và

trong công thức (I), cấu trúc sau:



là một cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau:



[11] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [10], hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức từ (1) đến (11) sau:

(1) N-(3-(3-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(2) N-(3-(3-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(3) N-(3-(3-(2-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(4) N-(3-(3-(furan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(5) N-(3-(3-(4-(hydroxymetyl)furan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(6) N-(3-(3-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(7) N-(3-(3-(oxazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(8) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(9) (S)-N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(10) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclopent-3-en-1-yl)acrylamit, và

(11) (S)-N-(3-(3-(isoxazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit.

[12] Chế phẩm ức chế JAK3 chứa, dưới dạng hoạt chất, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [11] hoặc muối của hợp chất này.

[13] Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [11] hoặc muối của hợp chất này.

[14] Dược phẩm theo phương án [13], trong đó dược phẩm này là dược phẩm để điều trị bệnh liên quan đến JAK3.

[15] Chế phẩm để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh đa xơ cứng, chứa, dưới dạng hoạt chất, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [11] hoặc muối của hợp chất này.

[16] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [11] hoặc muối của hợp chất này, để điều trị bệnh liên quan đến JAK3.

[17] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [11] hoặc muối của hợp chất này, để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh đa xơ cứng.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả các phương án từ [18] đến [21] sau:

[18] Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [11] hoặc muối của hợp chất này để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến JAK3.

[19] Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [11] hoặc muối của hợp chất này để bào chế thuốc để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh đa xơ cứng.

[20] Phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến JAK3, bao gồm bước dùng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [11] hoặc muối của hợp chất này.

[21] Phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh đa xơ cứng, bao gồm bước dùng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [11] hoặc muối của hợp chất này.

Sáng chế đề xuất hợp chất azaindol mới hữu ích làm chất ức chế chọn lọc JAK3, mà có công thức (I) trên đây, hoặc muối của hợp chất này.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này bộc lộ hoạt tính ức chế chọn lọc JAK3 tốt và ngăn chặn sự phát triển của PBMC ở người dựa trên tín hiệu JAK3. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có khả năng hấp thu tốt qua đường miệng, và do đó, nó là hữu ích dưới dạng dược chất để dùng qua đường miệng. Do vậy, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có khả năng phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến JAK3 như bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh đa xơ cứng, mà không có các tác dụng phụ nghiêm trọng được tạo ra bởi JAK1 và JAK2 (tăng lipid, bệnh thiếu máu, giảm bạch cầu, ức chế miễn dịch, và các bệnh tương tự).

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I) trên đây là hợp chất, mà chứa azaindol làm cấu trúc chính, có nhóm xycloalkenyl ở vị trí 4, và còn có phần tử thế dạng vòng ở vị trí 3, và là hợp chất mới, chưa được mô tả trong bất kỳ tài liệu nào trong số các tài liệu viện dẫn nêu trên.

Trong phần mô tả về phần tử thế trong bản mô tả này, " C_x-C_y " dùng để chỉ phần tử thế trong đó số nguyên tử cacbon trong phần alkyl hoặc phần alkoxy là từ x đến y. Ví dụ, "nhóm C_1-C_6 alkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và "nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl" dùng để chỉ nhóm cacbonyl mà nhóm alkoxy có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon gắn vào. Ngoài ra,

"từ x đến y cạnh" dùng để chỉ số nguyên tử cấu thành nhân (số nguyên tử nhân) là từ x đến y. Ví dụ, "nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh" có nghĩa là nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 nguyên tử nhân.

Trong bản mô tả này, ví dụ cụ thể về "nguyên tử halogen" bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkyl" là nhóm hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh, và ví dụ cụ thể về nhóm alkyl bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm n-pentyl, và nhóm n-hexyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkenyl" là nhóm hydrocacbon chưa bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, và ví dụ cụ thể về nhóm alkenyl bao gồm nhóm vinyl, nhóm alyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 1-metylvinyl, nhóm 1-butenyl, nhóm 2-butenyl, và nhóm 3-butenyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkynyl" là nhóm hydrocacbon chưa bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, và ví dụ cụ thể về nhóm alkynyl bao gồm nhóm etynyl, nhóm 1-propynyl, nhóm 2-propynyl, nhóm 1-butynyl, nhóm 2-butynyl, và nhóm 3-butynyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm haloalkyl" là nhóm trong đó một đến toàn bộ các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được mô tả trên đây được thế bằng

nguyên tử halogen, và ví dụ cụ thể về nhóm haloalkyl bao gồm nhóm monoflometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm 1-floetyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 1,1-difloetyl, nhóm 1,2-difloetyl, và nhóm 2,2-difloetyl.

Trong bản mô tả này, nhóm alkoxy là nhóm oxy mà nhóm alkyl được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm alkoxy bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, và nhóm tert-butoxy.

Trong bản mô tả này, “nhóm xycloalkyl” là nhóm hydrocacbon bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng, và ví dụ cụ thể về nhóm xycloalkyl bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm decalyl, và nhóm adamantyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm xycloalkenyl” là nhóm hydrocacbon chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, và ví dụ cụ thể về nhóm xycloalkenyl bao gồm nhóm xyclobutenyl, nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, và nhóm xycloheptenyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm xycloalkynyl” là nhóm hydrocacbon chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, và ví dụ cụ thể về nhóm xycloalkynyl bao gồm nhóm xyclobutynyl, nhóm xyclopentynyl, nhóm xyclohexynyl, và nhóm xycloheptynyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm di- hoặc mono-alkylamino” là nhóm aminotrung đó một hoặc hai nguyên tử hydro được thế bằng nhóm alkyl được mô tả trên đây, và ví dụ cụ thể về nhóm di- hoặc mono-alkylamino bao gồm nhóm metylamino, nhóm dimethylamino, nhóm etylmethylamino, và nhóm isopropylamino.

Trong bản mô tả này, “nhóm alkylcacbonyl” là nhóm cacbonyl mà nhóm alkyl được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm alkylcacbonyl bao gồm nhóm axetyl và nhóm propionyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm alkoxycacbonyl” là nhóm cacbonyl mà nhóm alkoxy được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm alkoxycacbonyl bao gồm nhóm metoxycacbonyl và nhóm etoxycacbonyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm di- hoặc mono-alkylcarbamoyl” là nhóm cacbonyl mà nhóm di- hoặc mono-alkylamino được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm di- hoặc mono-alkylcarbamoyl bao gồm nhóm methylcarbamoyl, nhóm dimethylcarbamoyl, nhóm etylmethylcarbamoyl, và nhóm isopropylcarbamoyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm alkylcacbonylamino” là nhóm amino trong đó một nguyên tử hydro được thế bằng nhóm alkylcacbonyl được mô tả trên đây,

và ví dụ cụ thể về nhóm alkylcacbonylamino bao gồm nhóm axetamit và nhóm propionamit.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkoxycacbonylamino" là nhóm amino trong đó một nguyên tử hydro được thế bằng nhóm alkoxycacbonyl được mô tả trên đây, và ví dụ cụ thể về nhóm alkoxycacbonylamino bao gồm nhóm metoxycacbonylamino và nhóm etoxycacbonylamino.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkylcacbonyloxy" là nhóm oxy mà nhóm alkylcacbonyl được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm alkylcacbonyloxy bao gồm nhóm axetoxy và nhóm propionyloxy.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkoxycacbonyloxy" là nhóm oxy mà nhóm alkoxycacbonyl được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm alkoxycacbonyloxy bao gồm nhóm metoxycacbonyloxy và nhóm etoxycacbonyloxy.

Trong bản mô tả này, "nhóm di- hoặc mono-alkylcarbamoxyloxy" là nhóm oxy mà nhóm di- hoặc mono-alkylcarbamoxyl được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm di- hoặc mono-alkylcarbamoxyloxy bao gồm nhóm methylcarbamoxyloxy và nhóm dimethylcarbamoxyloxy.

Trong bản mô tả này, “nhóm alkylthio” là nhóm mercapto trong đó nguyên tử hydro được thế bằng nhóm alkyl được mô tả trên đây, và ví dụ cụ thể về nhóm alkylthio bao gồm nhóm metylthio và nhóm etylthio.

Trong bản mô tả này, “nhóm alkylsulfonyl” là nhóm sulfonyl mà nhóm alkyl được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm alkylsulfonyl bao gồm nhóm metylsulfonyl và nhóm etylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm alkoxysulfonyl” là nhóm sulfonyl mà nhóm alkoxy được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm alkoxysulfonyl bao gồm nhóm metoxysulfonyl và nhóm etoxysulfonyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm alkylulfonamit” là nhóm amino trong đó một nguyên tử hydro được thế bằng nhóm alkylulfonyl được mô tả trên đây, và ví dụ cụ thể về nhóm alkylulfonamit bao gồm nhóm metylulfonamit và nhóm etylulfonamit.

Trong bản mô tả này, “nhóm di- hoặc mono-alkylulfamoyl” là nhóm sulfonyl mà nhóm di- hoặc mono-alkylamino được mô tả trên đây gắn vào, và ví dụ cụ thể về nhóm di- hoặc mono-alkylulfamoyl bao gồm nhóm N-metylsulfamoyl và nhóm N,N-dimetylsulfamoyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm di- hoặc mono-alkylulfamoylamino” là nhóm amino trong đó một nguyên tử hydro được thế bằng nhóm di- hoặc mono-

alkylulfamoyl được mô tả trên đây, và ví dụ cụ thể về nhóm di- hoặc mono-alkylulfamoylamino bao gồm nhóm N-metylsulfamoylamino và nhóm N,N-dimetylsulfamoylamino.

Trong bản mô tả này, “nhóm hydrocacbon thơm” là nhóm hydrocacbon thơm đơn vòng hoặc đa vòng, và nó có thể là nhóm trong đó chỉ một số nhân có tính thơm. Các ví dụ cụ thể bao gồm nhóm phenyl, nhóm naphthyl, và nhóm tetrahydronaphthyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng bão hòa” là nhóm dị vòng bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, và ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng bão hòa bao gồm nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm hexametylenimino, nhóm morpholino, nhóm thiomorpholino, nhóm homopiperazinyl, nhóm oxetanyl, nhóm tetrahydrofuranyl, và nhóm tetrahydropyranyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng chưa bão hòa” là nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn, đơn vòng hoặc đa vòng, có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O (dưới đây còn được gọi là “nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn”), hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa một phần (dưới đây còn được gọi là “nhóm dị vòng chưa bão hòa một phần”). Các ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn bao gồm nhóm imidazolyl, nhóm thienyl, nhóm furanyl,

nhóm pyrolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm indazolyl, nhóm triazolopyridyl, nhóm benzimidazolyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzothieryl, nhóm benzofuranyl, nhóm purinyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinazolinyl, và nhóm quinoxalyl. Các ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng chưa bão hòa một phần bao gồm nhóm dihydropyranlyl, nhóm dihydrofuranyl, nhóm dihydrooxadiazolyl, nhóm metylendioxyphenyl, nhóm etylendioxyphenyl, và nhóm dihydrobenzofuranyl.

Trong bản mô tả này, R_a là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm N-oxit, $-C(=O)R_x$, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, $-C(=O)SR_x$, $-C(=S)OR_x$, $-C(=O)ON(R_x)(R_y)$, $-N(R_x)(R_y)$, $-NR_xC(=O)R_y$, $-NR_xS(=O)_2R_y$, $-NR_xC(=O)OR_y$, $-NR_xC(=O)N(R_y)(R_z)$, $-NR_xS(=O)_2N(R_y)(R_z)$, $-N(R_x)-OR_y$, $=NR_x$, $=N-OR_x$, $-OC(=O)R_x$, $-OC(=S)R_x$, $-OC(=O)OR_x$, $-OC(=O)N(R_x)(R_y)$, $-OC(=S)OR_x$, $-SR_x$, $-S(=O)_2R_x$, $-S(=O)_2OR_x$, $-S(=O)_2N(R_x)(R_y)$, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_2-C_6 alkenyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế R_b tùy ý, nhóm C_3-C_{10} xycloalkyl được thế R_c tùy ý, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon

thơm được thế R_c tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý.

Khi nhóm được biểu thị bằng R_a được thế bằng R_b hoặc R_c , phần tử thế R_b và R_c có thể là giống hoặc khác nhau, và số phần tử thế không bị giới hạn một cách cụ thể. Số lượng nhóm R_b hoặc R_c tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt là 1 hoặc 2.

Trong bản mô tả này, R_b là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh.

Trong bản mô tả này, R_c là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm imino, nhóm N-oxit, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_2 - C_6 alkenyl, nhóm C_2 - C_6 alkynyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, hoặc nhóm di- hoặc mono- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino.

Trong bản mô tả này, R_x , R_y và R_z là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc này là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_1 - C_6 haloalkyl, nhóm C_2 - C_6 alkenyl, nhóm C_2 - C_6 alkynyl, nhóm C_3 - C_{10} xycloalkyl, nhóm C_6 - C_{14} hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, R_1 là nhóm C_4 - C_{10} xycloalkyl được thế tùy ý, nhóm C_4 - C_{10} xycloalkenyl được thế tùy ý, nhóm C_4 -

C₁₀ xycloalkynyl được thể tùy ý, nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm được thể tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thể tùy ý.

Nhóm với nó nhóm C₄-C₁₀ xycloalkyl, nhóm C₄-C₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₄-C₁₀ xycloalkynyl, nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh, mà được thể hiện bằng R₁, là được thể tùy ý, tốt hơn là R_a, và ví dụ về R_a bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm N-oxit, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -C(=O)SR_x, -C(=S)OR_x, -C(=O)ON(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -N(R_x)-OR_y, =NR_x, =N-OR_x, -OC(=O)R_x, -OC(=S)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -OC(=S)OR_x, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, -S(=O)₂N(R_x)(R_y), nhóm C₁-C₆ alkyl được thể R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆ alkenyl được thể R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆ alkynyl được thể R_b tùy ý, nhóm C₁-C₆ alkoxy được thể R_b tùy ý, nhóm C₃-C₁₀ xycloalkyl được thể R_c tùy ý, nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm được thể R_c tùy ý, và nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thể R_c tùy ý.

Trong "nhóm C₄-C₁₀ xycloalkyl được thể tùy ý" được biểu thị bằng R₁, nhóm C₄-C₁₀ xycloalkyl" tốt hơn là nhóm C₄-C₇ xycloalkyl, tốt hơn nữa là nhóm

C₅-C₇ xycloalkyl, còn tốt hơn nữa là nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm xyclohexyl.

Trong "nhóm C₄-C₁₀ xycloalkyl được thế tùy ý" được biểu thị bằng R₁, tốt hơn nếu phần tử thế là R_a, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl được thế R_b tùy ý, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl. Số lượng phần tử thế không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm C₄-C₁₀ xycloalkenyl được thế tùy ý" được biểu thị bằng R₁, nhóm C₄-C₁₀ xycloalkenyl" tốt hơn là nhóm C₄-C₇xycloalkenyl, tốt hơn nữa là nhóm C₅-C₇ xycloalkenyl, còn tốt hơn nữa là nhóm xyclopentenyl hoặc nhóm xyclohexenyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm xyclohexenyl.

Trong "nhóm C₄-C₁₀ xycloalkenyl được thế tùy ý" được biểu thị bằng R₁, tốt hơn nếu phần tử thế là R_a, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl được thế R_b tùy ý, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm hydroxy hoặc nhóm oxo. Số lượng phần tử thế không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm C₄-C₁₀ xycloalkynyl được thể tùy ý" được biểu thị bằng R₁, nhóm C₄-C₁₀ xycloalkynyl" tốt hơn là nhóm C₄-C₇xycloalkynyl, tốt hơn nữa là nhóm C₅-C₇ xycloalkynyl, còn tốt hơn nữa là nhóm xyclopentynyl hoặc nhóm xyclohexynyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm xyclohexynyl.

Trong "nhóm C₄-C₁₀ xycloalkynyl được thể tùy ý" được biểu thị bằng R₁, tốt hơn nếu phần tử thể là R_a, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl được thể R_b tùy ý, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl. Số lượng phần tử thể không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thể, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thể.

Trong "nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm được thể tùy ý" được biểu thị bằng R₁, "nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm" tốt hơn là nhóm C₆-C₁₀ hydrocacbon thơm, tốt hơn nữa là nhóm phenyl hoặc nhóm naphthyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm phenyl.

Trong "nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm được thể tùy ý" được biểu thị bằng R₁, tốt hơn nếu phần tử thể là R_a, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl được thể R_b tùy ý, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl. Số lượng phần tử thể không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn

nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" được biểu thị bằng R_1 , "nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh" tốt hơn là nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc đa vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, và còn tốt hơn nữa là nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm hexametylenimino, nhóm morpholino, nhóm thiomorpholino, nhóm homopiperazinyl, nhóm oxetanyl, nhóm tetrahydrofuranyl, hoặc nhóm tetrahydropyranyl.

Trong "nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" được biểu thị bằng R_1 , tốt hơn nếu phần tử thế là R_a , tốt hơn nữa là nguyên tử halogen hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl được thế R_b tùy ý, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử halogen hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl. Số lượng phần tử thế không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm dị vòng chưa bão hòa được thế tùy ý có từ 4 đến 10 cạnh" được biểu thị bằng R_1 , "nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh" tốt hơn

là nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc đa vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, còn tốt hơn nữa là nhóm imidazolyl, nhóm thienyl, nhóm furanyl, nhóm pyrrolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm dihydropyranlyl, nhóm dihydrofuranyl, hoặc nhóm dihydrooxadiazolyl, tốt hơn nữa là nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm 4H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,2,3-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-thiadiazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,3-oxadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm 3,4-dihydro-2H-pyranlyl, nhóm 3,6-dihydro-2H-pyranlyl, nhóm 2,3-dihydrofuranyl, nhóm 2,5-dihydrofuranyl, nhóm 2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, còn tốt hơn nữa là nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm 3,6-dihydro-2H-pyranlyl, nhóm 2,5-dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, còn tốt hơn nữa là nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl,

nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm 3,6-dihydro-2H-pyranyl, nhóm 2,5-dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm 2,5-dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl.

Trong "nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thể tùy ý" được biểu thị bằng R_1 , tốt hơn nếu phần tử thể là R_a , tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm N-oxit, $-C(=O)R_x$, nhóm C_1-C_6 alkyl được thể R_b tùy ý, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thể R_b tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thể R_c tùy ý, còn tốt hơn nữa là nguyên tử halogen; nhóm amino; nhóm oxo; nhóm N-oxit; nhóm formyl; nhóm C_1-C_6 alkyl được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)amino; nhóm C_1-C_6 alkoxy được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen; hoặc nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử halogen; nhóm oxo; nhóm C_1-C_6 alkyl được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy; hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy. Số lượng phần tử thể không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thể, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thể, hoặc 1 hoặc 2.

Tốt hơn, nếu R_1 trong sáng chế là nhóm C_4-C_{10} xycloalkenyl được thể tùy ý, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon thơm được thể tùy ý, hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O được thể tùy ý,

Tốt hơn nữa là, nhóm C_4-C_{10} xycloalkenyl được thể R_a tùy ý, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon thơm được thể R_a tùy ý, hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O đơn vòng hoặc đa vòng được thể R_a tùy ý,

Còn tốt hơn nữa là, nhóm C_5-C_7 xycloalkenyl được thể R_a tùy ý, nhóm C_6-C_{10} hydrocacbon thơm được thể R_a tùy ý, hoặc nhóm dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chưa bão hòa đơn vòng được thể R_a tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O,

Còn tốt hơn là, nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm phenyl, nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm dihydropyranyl, nhóm dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl (trong đó nhóm xycloalkenyl, nhóm hydrocacbon thơm, và nhóm dị vòng chưa bão hòa được thể tùy ý bằng R_a),

Còn tốt hơn là, nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm phenyl, nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm dihydropyranlyl, nhóm dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl (trong đó nhóm xycloalkenyl, nhóm hydrocacbon thơm, và nhóm dị vòng chưa bão hòa được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm N-oxit, nhóm formyl, nhóm C₁-C₆ alkyl (mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino), nhóm C₁-C₆ alkoxy (mà được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen), và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh),

Vẫn còn tốt hơn là, nhóm xyclopentenyl; nhóm xyclohexenyl; nhóm phenyl; và nhóm furanyl được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm formyl và nhóm C₁-C₆ alkyl (mà được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino); nhóm 1H-pyrazolyl được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C₁-C₆ alkyl và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm thiazolyl; nhóm oxazolyl; nhóm isoxazolyl; nhóm 1,3,4-thiadiazolyl; nhóm 1,2,4-oxadiazolyl; nhóm 1,3,4-oxadiazolyl được thể tùy ý bằng nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm pyridyl được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ

nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm N-oxit, nhóm C₁-C₆ alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy), và nhóm C₁-C₆ alkoxy (mà được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen); nhóm dihydropyranyl; nhóm dihydrofuranyl; và nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm oxo và nhóm C₁-C₆ alkyl, và

Đặc biệt tốt hơn là, nhóm phenyl; nhóm furanyl được thế tùy ý bằng nhóm C₁-C₆ alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy); nhóm 1H-pyrazolyl; nhóm oxazolyl; nhóm 1,3,4-thiadiazolyl; nhóm 1,3,4-oxadiazolyl; nhóm pyridyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm dihydrofuranyl; và nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm oxo và nhóm C₁-C₆ alkyl.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, R₂ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -OC(=O)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, nhóm C₁-C₆ alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆ alkenyl được thế R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆ alkynyl được thế R_b tùy ý, nhóm C₁-C₆ alkoxy được thế R_b tùy ý, nhóm C₃-

C_{10} xycloalkyl được thế R_c tùy ý, nhóm C_6 - C_{14} hydrocacbon thơm được thế R_c tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý.

Tốt hơn, nếu " $-C(=O)R_x$ " được biểu thị bằng R_2 là nhóm formyl hoặc nhóm (C_1 - C_6 alkyl)cacbonyl, tốt hơn nữa là nhóm formyl, nhóm axetyl, hoặc nhóm propionyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm formyl.

Tốt hơn, nếu " $-C(=O)OR_x$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm cacboxy hoặc nhóm (C_1 - C_6 alkoxy)cacbonyl, tốt hơn nữa là nhóm metoxycacbonyl hoặc nhóm etoxycacbonyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm metoxycacbonyl.

Tốt hơn, nếu " $-C(=O)N(R_x)(R_y)$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm carbamoyl ($-C(=O)NH_2$) hoặc nhóm di- hoặc mono- (C_1 - C_6 alkyl)carbamoyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm carbamoyl, nhóm methylcarbamoyl, hoặc nhóm dimethylcarbamoyl.

Tốt hơn, nếu " $-N(R_x)(R_y)$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm amino hoặc nhóm di- hoặc mono- (C_1 - C_6 alkyl)amino, tốt hơn nữa là nhóm amino, nhóm metylamino, hoặc nhóm dimethylamino, và đặc biệt tốt hơn là nhóm amino.

Tốt hơn, nếu " $-NR_xC(=O)R_y$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm formamit hoặc nhóm (C_1 - C_6 alkyl)cacbonylamino, tốt hơn nữa là nhóm formamit, nhóm axetamit, hoặc nhóm propionamit, và đặc biệt tốt hơn là nhóm formamit.

Tốt hơn, nếu " $\text{-NR}_x\text{S(=O)}_2\text{R}_y$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm hydrosulfonylamino ($\text{-NH-S(=O)}_2\text{H}$) hoặc nhóm ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl)sulfonamit, tốt hơn nữa là nhóm hydrosulfonylamino, nhóm metylsulfonamit, hoặc nhóm etylsulfonamit, và đặc biệt tốt hơn là nhóm hydrosulfonylamino.

Tốt hơn, nếu " $\text{-NR}_x\text{C(=O)OR}_y$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm cacboxyamino (-NH-C(=O)OH) hoặc nhóm ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy)cacbonylamino, tốt hơn nữa là nhóm cacboxyamino, nhóm metoxycacbonylamino, hoặc nhóm etylcacbonylamino, và đặc biệt tốt hơn là nhóm cacboxyamino.

Tốt hơn, nếu " $\text{-NR}_x\text{C(=O)N(R}_y\text{)(R}_z\text{)}$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm ureido (-NH-C(=O)NH_2) hoặc nhóm di- hoặc mono- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl)ureido, tốt hơn nữa là nhóm ureido nhóm, nhóm 3-metylureido, hoặc nhóm 3,3-dimetylureido, và đặc biệt tốt hơn là nhóm ureido.

Tốt hơn, nếu " $\text{-NR}_x\text{S(=O)}_2\text{N(R}_y\text{)(R}_z\text{)}$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm sulfamoylamino ($\text{-NH-S(=O)}_2\text{NH}_2$) hoặc nhóm di- hoặc mono- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl)sulfamoylamino, tốt hơn nữa là nhóm sulfamoylamino, nhóm N-metylsulfamoylamino, hoặc nhóm N,N-dimetylsulfamoylamino, và đặc biệt tốt hơn là nhóm sulfamoylamino.

Tốt hơn, nếu " $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_x$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm formyloxy, hoặc nhóm ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl)cacbonyloxy, tốt hơn nữa là nhóm formyloxy, nhóm axetoxo, hoặc nhóm propionyloxy, và đặc biệt tốt hơn là nhóm formyloxy.

Tốt hơn, nếu " $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_x$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm cacboxyoxo hoặc nhóm ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy)cacbonyloxy, tốt hơn nữa là nhóm cacboxyoxo, nhóm metoxycacbonyloxy, hoặc nhóm etoxycacbonyloxy, và đặc biệt tốt hơn là nhóm cacboxyoxo.

Tốt hơn, nếu " $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm carbamoyloxy ($-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$) hoặc nhóm di- hoặc mono- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl)carbamoyloxy, tốt hơn nữa là nhóm carbamoyloxy, nhóm methylcarbamoyloxy, hoặc nhóm dimethylcarbamoyloxy, và đặc biệt tốt hơn là nhóm carbamoyloxy.

Tốt hơn, nếu " $-\text{SR}_x$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm mercapto hoặc nhóm ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl)thio, tốt hơn nữa là nhóm mercapto, nhóm methylthio, hoặc nhóm etylthio, và đặc biệt tốt hơn là nhóm mercapto.

Tốt hơn, nếu " $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_x$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl)sulfonyl, tốt hơn nữa là nhóm methylsulfonyl hoặc nhóm etylsulfonyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm methylsulfonyl.

Tốt hơn, nếu " $-S(=O)_2OR_x$ " được biểu thị bằng R_2 tốt hơn là nhóm sulfo ($-S(=O)_2OH$) hoặc nhóm (C_1-C_6 alkoxy)sulfonyl, tốt hơn nữa là nhóm sulfo, nhóm metoxysulfonyl, hoặc nhóm etoxysulfonyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm sulfo.

Trong "nhóm C_1-C_6 alkyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R_2 , nhóm " C_1-C_6 alkyl" tốt hơn là nhóm C_1-C_4 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm methyl.

Trong "nhóm C_1-C_6 alkyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R_2 , R_b tốt hơn là nhóm hydroxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono-(C_1-C_6 alkyl)amino, hoặc nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là nhóm hydroxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono-(C_1-C_6 alkyl)amino, hoặc nhóm dị vòng bão hòa đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O, và đặc biệt tốt hơn là nhóm hydroxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono-(C_1-C_6 alkyl)amino, hoặc nhóm morpholino. Số lượng nhóm R_b không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là 1.

Trong "nhóm C_2-C_6 alkenyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R_2 , nhóm C_2-C_6 alkenyl" tốt hơn là nhóm C_2-C_4 alkenyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm vinyl.

Trong "nhóm C₂-C₆ alkenyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R₂, R_b tốt hơn là nguyên tử halogen. Số lượng nhóm R_b không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm C₂-C₆ alkynyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R₂, nhóm C₂-C₆ alkynyl" tốt hơn là nhóm C₂-C₄ alkynyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm etynyl.

Trong "nhóm C₂-C₆ alkynyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R₂, R_b tốt hơn là nguyên tử halogen. Số lượng nhóm R_b không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm C₁-C₆alkoxy được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R₂, nhóm C₁-C₆ alkoxy" tốt hơn là nhóm C₁-C₄alkoxy tốt hơn nữa là nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy, và đặc biệt tốt hơn là nhóm metoxy.

Trong "nhóm C₁-C₆ alkoxy được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R₂, R_b tốt hơn là nguyên tử halogen. Số lượng nhóm R_b không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế R_c tùy ý" được biểu thị bằng R₂, nhóm C₃-C₁₀ xycloalkyl" tốt hơn là nhóm C₄-C₇ xycloalkyl, tốt hơn nữa là nhóm C₅-C₇xycloalkyl, còn tốt hơn nữa là nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm xyclohexyl.

Trong "nhóm C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế R_c tùy ý" được biểu thị bằng R₂, R_c tốt hơn là nguyên tử halogen. Số lượng nhóm R_c không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm được thế R_c tùy ý" được biểu thị bằng R₂, "nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm" tốt hơn là nhóm C₆-C₁₀ hydrocacbon thơm, tốt hơn nữa là nhóm phenyl hoặc nhóm naphthyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm phenyl.

Trong "nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm được thế R_c tùy ý" được biểu thị bằng R₂, R_c tốt hơn là nguyên tử halogen. Số lượng nhóm R_c không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý" được biểu thị bằng R₂, "nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh" tốt hơn là nhóm dị vòng bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên

tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O, còn tốt hơn nữa là nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm hexametylenimino, nhóm morpholino, nhóm homopiperazinyl, nhóm oxetanyl, nhóm tetrahydrofuranyl, hoặc nhóm tetrahydropyranyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm morpholino.

Trong "nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý" được biểu thị bằng R_2 , R_c tốt hơn là nguyên tử halogen. Số lượng nhóm R_c không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

Trong "nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý" được biểu thị bằng R_2 , "nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh" tốt hơn là đơn vòng hoặc đa vòng nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, còn tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, tốt hơn nữa là nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm pyridyl,

nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidinyl, hoặc nhóm pyridazinyl, còn tốt hơn nữa là nhóm pyrazolyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm 1H-pyrazolyl.

Trong "nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý" được biểu thị bằng R_2 , R_c tốt hơn là nguyên tử halogen hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm C_1 - C_6 alkyl. Số lượng nhóm R_c không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế hoặc 1.

Tốt hơn, nếu R_2 trong sáng chế là nguyên tử hydro, nhóm xyano, - $C(=O)OR_x$, - $C(=O)N(R_x)(R_y)$, nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_1 - C_6 alkoxy được thế R_b tùy ý, hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 7 cạnh đơn vòng được thế R_c tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O,

Tốt hơn nữa là, nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm (C_1 - C_6 alkoxy)cacbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm di- hoặc mono-(C_1 - C_6 alkyl)carbamoyl; nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono-(C_1 - C_6 alkyl)amino, và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm C_1 - C_6 alkoxy; hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, mà được thế tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl,

còn tốt hơn nữa là, nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm C₁-C₆ alkoxy; hoặc nhóm pyrazolyl được thế tùy ý bằng nhóm C₁-C₆ alkyl, và đặc biệt tốt hơn là, nguyên tử hydro.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, R₃ là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₂-C₆ alkenyl, nhóm C₂-C₆ alkynyl, hoặc nhóm C₁-C₆ alkoxy.

Tốt hơn, nếu R₃ trong sáng chế là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử halogen.

Số lượng nhóm R₃ trong sáng chế, mà là m, tốt hơn là từ 0 đến 2, tốt hơn nữa là 0 hoặc 1, và đặc biệt tốt hơn là 0, nghĩa là, không được thế.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, R₄ là nhóm C₂-C₆ alkenyl được thế R_b tùy ý hoặc nhóm C₂-C₆ alkynyl được thế R_b tùy ý.

Trong "nhóm C₂-C₆ alkenyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R₄, nhóm C₂-C₆ alkenyl" tốt hơn là nhóm C₂-C₄ alkenyl, tốt hơn nữa là nhóm vinyl, nhóm allyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 1-metylvinyl, nhóm 1-butenyl, nhóm 2-butenyl, hoặc nhóm 3-butenyl, còn tốt hơn nữa là nhóm vinyl hoặc nhóm 1-propenyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm vinyl.

Trong "nhóm C₂-C₆ alkenyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R₄, R_b tốt hơn là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C₁-C₆ alkoxy, hoặc nhóm di-

hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkoxy, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử halogen. Số lượng nhóm R_b không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

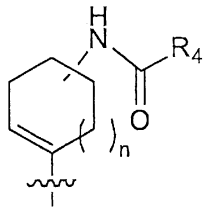
Tốt hơn, nếu "nhóm C₂-C₆ alkynyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R₄ là nhóm C₂-C₄ alkynyl, tốt hơn nữa là nhóm etynyl, nhóm 1-propynyl, hoặc nhóm 1-butynyl, còn tốt hơn nữa là nhóm etynyl hoặc nhóm 1-propynyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm etynyl.

Trong "nhóm C₂-C₆ alkynyl được thế R_b tùy ý" được biểu thị bằng R₄, R_b tốt hơn là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C₁-C₆ alkoxy, hoặc nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkoxy, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử halogen. Số lượng nhóm R_b không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn nếu bằng 0, nghĩa là, không được thế, hoặc từ 1 đến 3, và đặc biệt tốt hơn là không được thế.

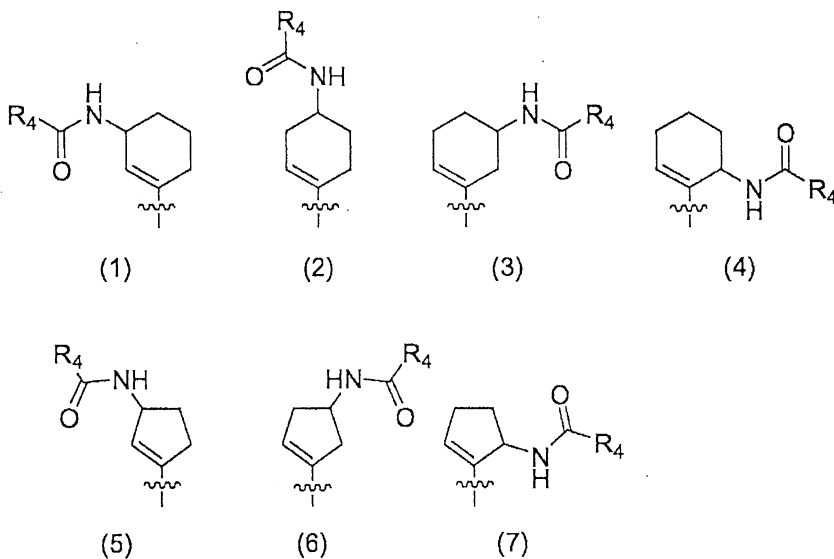
Tốt hơn, nếu R₄ trong sáng chế là nhóm C₂-C₆ alkenyl hoặc nhóm C₂-C₆ alkynyl, tốt hơn nữa là nhóm C₂-C₄ alkenyl hoặc nhóm C₂-C₄ alkynyl, còn tốt hơn nữa là nhóm vinyl, nhóm 1-propenyl, nhóm etynyl, hoặc nhóm 1-propynyl, tốt hơn nữa là nhóm vinyl hoặc nhóm etynyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm vinyl.

Tốt hơn, nếu n trong sáng chế bằng 0 hoặc 1, và đặc biệt tốt hơn là 1.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, cấu trúc sau



tốt hơn là các cấu trúc từ (1) đến (7) sau.



Trong số các cấu trúc này, cấu trúc (1), (3), (5) và (6) là được ưu tiên hơn, cấu trúc (1) và (3) là được ưu tiên hơn, và cấu trúc (3) là được đặc biệt ưu tiên.

Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất trong đó R_1 là nhóm C_4-C_{10} xycloalkenyl được thế R_a tùy ý, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon thơm được thế R_a tùy ý, hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O được thế R_a tùy ý,

R_2 là nguyên tử hydro, nhóm xyano, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế R_b tùy ý, hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 7 cạnh đơn vòng được thế R_c tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O,

m bằng 0, n bằng 0 hoặc 1, R_4 là nhóm C_2-C_6 alkenyl hoặc nhóm C_2-C_6 alkynyl,

R_a là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm N-oxit, $-C(=O)R_x$, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, $-C(=O)SR_x$, $-C(=S)OR_x$, $-C(=O)ON(R_x)(R_y)$, $-N(R_x)(R_y)$, $-NR_xC(=O)R_y$, $-NR_xS(=O)_2R_y$, $-NR_xC(=O)OR_y$, $-NR_xC(=O)N(R_y)(R_z)$, $-NR_xS(=O)_2N(R_y)(R_z)$, $-N(R_x)-OR_y$, $=NR_x$, $=N-OR_x$, $-OC(=O)R_x$, $-OC(=S)R_x$, $-OC(=O)OR_x$, $-OC(=O)N(R_x)(R_y)$, $-OC(=S)OR_x$, $-SR_x$, $-S(=O)_2R_x$, $-S(=O)_2OR_x$, $-S(=O)_2N(R_x)(R_y)$, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_2-C_6 alkenyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế R_b tùy ý, nhóm C_3-C_{10} xycloalkyl được thế R_c tùy ý, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon thơm được thế R_c tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý,

R_b là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)amino, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh,

R_c là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm imino, nhóm N-oxit, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy hoặc nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)amino, và

R_x , R_y và R_z , là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc này là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_3-C_{10} xycloalkyl, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh.

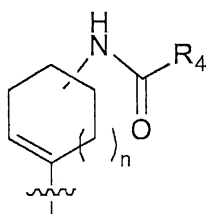
Tốt hơn nữa, nếu hợp chất theo sáng chế là hợp chất trong đó R_1 là nhóm C_5-C_7 xycloalkenyl được thế R_a tùy ý, nhóm C_6-C_{10} hydrocacbon thơm được thế R_a tùy ý, hoặc nhóm dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chưa bão hòa đơn vòng được thế R_a tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O,

R_2 là nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm $(C_1-C_6$ alkoxy)cacbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)carbamoyl; nhóm C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)amino, và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm C_1-C_6 alkoxy; hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn

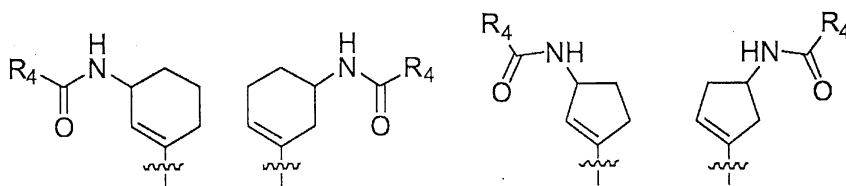
có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, mà được thế tùy ý bằng nhóm C₁-C₆ alkyl,

m bằng 0, n bằng 0 hoặc 1, R₄ là nhóm C₂-C₆ alkenyl, và

trong công thức (I), cấu trúc sau:



là một cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau:



R_a là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm N-oxit, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -C(=O)SR_x, -C(=S)OR_x, -C(=O)ON(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -N(R_x)-OR_y, =NR_x, =N-OR_x, -OC(=O)R_x, -OC(=S)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -OC(=S)OR_x, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, -S(=O)₂N(R_x)(R_y), nhóm C₁-C₆ alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆ alkenyl được thế R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆alkynyl được thế R_b tùy ý, nhóm C₁-C₆ alkoxy được thế R_b tùy ý, nhóm C₃-C₁₀ xycloalkyl

được thế R_c tùy ý, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon thơm được thế R_c tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý,

R_b là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ amino, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh,

R_c là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm imino, nhóm N-oxit, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy hoặc nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ amino, và

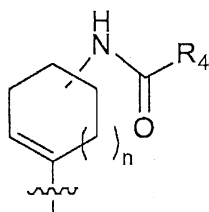
R_x , R_y và R_z , là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc này là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_3-C_{10} xycloalkyl, nhóm C_6-C_{14} hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh.

Còn tốt hơn nữa, nếu hợp chất theo sáng chế là hợp chất trong đó R_1 là nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm phenyl, nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm dihydropyranyl, nhóm dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl được thế R_a tùy ý,

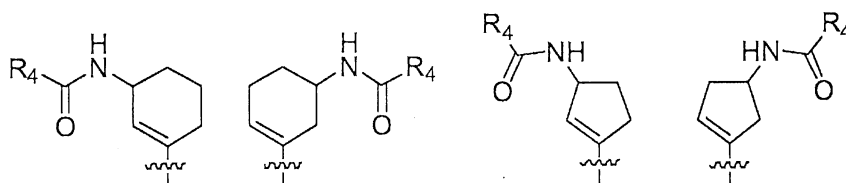
R_2 là nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm (C_1 - C_6 alkoxy)carbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm di- hoặc mono-(C_1 - C_6 alkyl)carbamoyl; nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono-(C_1 - C_6 alkyl)amino, và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm C_1 - C_6 alkoxy; hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, mà được thế tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl,

m bằng 0, n bằng 0 hoặc 1, R_4 là nhóm C_2 - C_6 alkenyl, và

trong công thức (I), cấu trúc sau:



là một cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau:



R_a là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm N-oxit, $-C(=O)R_x$, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, $-C(=O)SR_x$, $-C(=S)OR_x$, $-C(=O)ON(R_x)(R_y)$, $-N(R_x)(R_y)$, $-NR_xC(=O)R_y$, $-NR_xS(=O)_2R_y$, -

$\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{OR}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_y)(\text{R}_z)$, $-\text{NR}_x\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_y)(\text{R}_z)$, $-\text{N}(\text{R}_x)-\text{OR}_y$,
 $=\text{NR}_x$, $=\text{N}-\text{OR}_x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_x$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{R}_x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, -
 $\text{OC}(=\text{S})\text{OR}_x$, $-\text{SR}_x$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_x$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_x$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl
 được thế R_b tùy ý, nhóm $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl được thế R_b tùy ý, nhóm $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl
 được thế R_b tùy ý, nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy được thế R_b tùy ý, nhóm $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ xycloalkyl
 được thế R_c tùy ý, nhóm $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ hydrocacbon thơm được thế R_c tùy ý, hoặc nhóm
 dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý,

R_b là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm
 nitro, nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, nhóm di- hoặc mono- $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$ amino, hoặc nhóm
 dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh,

R_c là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm
 nitro, nhóm oxo, nhóm imino, nhóm N-oxit, nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, nhóm $\text{C}_2\text{-C}_6$
 alkenyl, nhóm $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy hoặc nhóm di- hoặc mono- $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$ amino, và

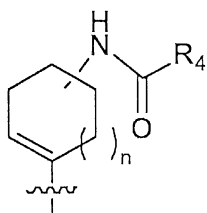
R_x , R_y và R_z , là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc này là nguyên tử hydro,
 nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, nhóm $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, nhóm $\text{C}_2\text{-C}_6$
 alkynyl, nhóm $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ xycloalkyl, nhóm $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị
 vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh.

Tốt hơn nữa, nếu hợp chất theo sáng chế là hợp chất trong đó R_1 là nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm phenyl, nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm dihydropyranyl, nhóm dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm N-oxit, nhóm formyl, nhóm C_1 - C_6 alkyl (mà được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino), nhóm C_1 - C_6 alkoxy (mà được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen), và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh,

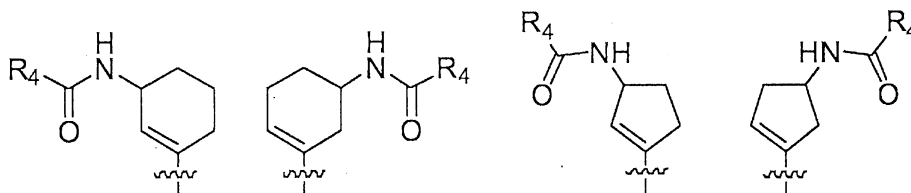
R_2 là nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm $(C_1$ - C_6 alkoxy)cacbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm di- hoặc mono- $(C_1$ - C_6 alkyl)carbamoyl; nhóm C_1 - C_6 alkyl được thể tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino, và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm C_1 - C_6 alkoxy; hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, mà được thể tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl,

m bằng 0, n bằng 0 hoặc 1, R_4 là nhóm C_2 - C_6 alkenyl, và

trong công thức (I), cấu trúc sau:



là một cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau:



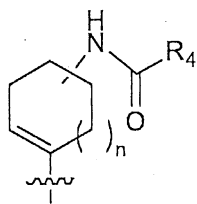
Đặc biệt tốt hơn nếu hợp chất theo sáng chế là hợp chất trong đó R_1 là nhóm xyclopentenyl; nhóm xyclohexenyl; nhóm phenyl; nhóm furanyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm formyl và nhóm C_1 - C_6 alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino); nhóm 1H-pyrazolyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1 - C_6 alkyl và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm thiazolyl; nhóm oxazolyl; nhóm isoxazolyl; nhóm 1,3,4-thiadiazolyl; nhóm 1,2,4-oxadiazolyl; nhóm 1,3,4-oxadiazolyl được thế tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm pyridyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm N-oxit,

nhóm C₁-C₆ alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy) và nhóm C₁-C₆ alkoxy (mà được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen); nhóm dihydropyranyl; nhóm dihydrofuranyl; hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm oxo và nhóm C₁-C₆ alkyl,

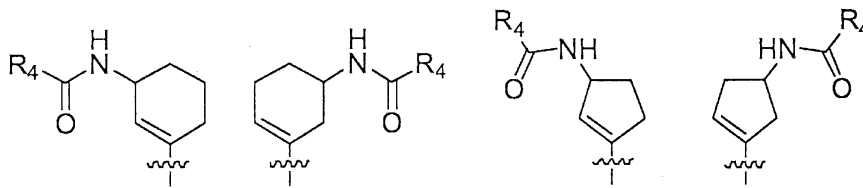
R₂ là nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm (C₁-C₆ alkoxy)carbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)carbamoyl; nhóm C₁-C₆ alkyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino, và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm C₁-C₆ alkoxy; hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, mà được thế tùy ý bằng nhóm C₁-C₆ alkyl,

m bằng 0, n bằng 0 hoặc 1, R₄ là nhóm C₂-C₆ alkenyl, và

trong công thức (I), cấu trúc sau:



là một cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau:



Các ví dụ cụ thể về hợp chất được ưu tiên theo sáng chế bao gồm:

(1) N-(3-(3-phenyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit

(Hợp chất 1),

(2) N-(3-(3-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-

yl)acrylamit (Hợp chất 3),

(3) N-(3-(3-(2-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-

en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 6),

(4) N-(3-(3-(furan-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-

yl)acrylamit (Hợp chất 12),

(5) N-(3-(3-(4-(hydroxymetyl)furan-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-

yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 14),

(6) N-(3-(3-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-

en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 34),

(7) N-(3-(3-(oxazol-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-

yl)acrylamit (Hợp chất 48),

(8) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 49),

(9) (S)-N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 55),

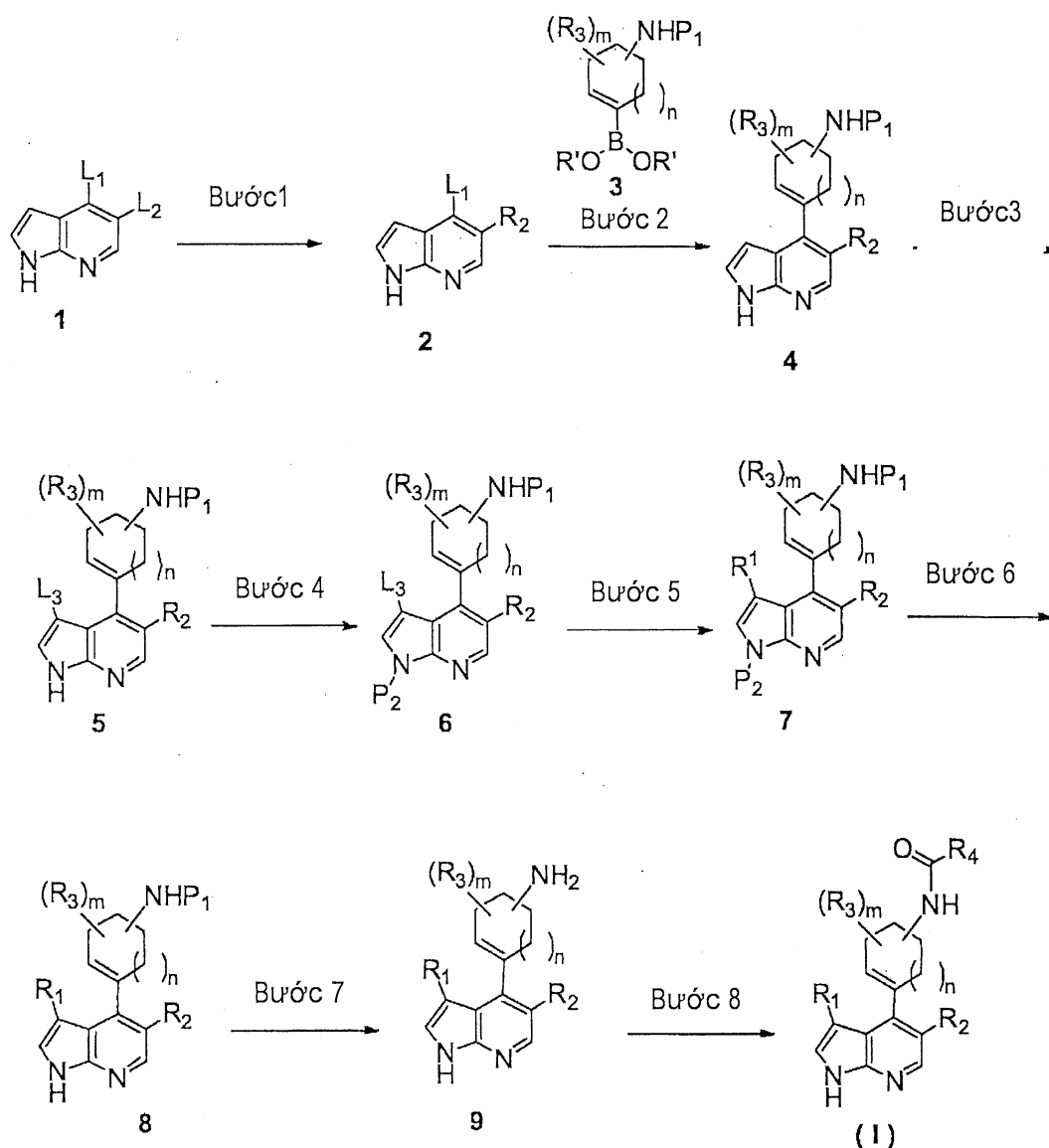
(10) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclopent-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 57), và

(11) (S)-N-(3-(3-(isoxazol-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 59).

Tiếp theo, các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế sẽ được mô tả.

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I) có thể được điều chế, ví dụ, bằng các phương pháp điều chế từ A đến E sau:

Phương pháp điều chế A:



trong đó L_1 , L_2 , và L_3 , là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc là nhóm rời chuyển, P_1 và P_2 mỗi gốc là nhóm bảo vệ, và các ký hiệu khác có nghĩa tương tự như được mô tả trên đây.

Bước 1

Bước này là phương pháp cho phép hợp chất có công thức 1 phản ứng với axit arylboronic hoặc este của axit arylboronic, hoặc với nhân dị vòng chưa bão

hòa-axit boronic hoặc nhân dị vòng chưa bão hòa-este của axit boronic, mỗi hợp chất này là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, theo phản ứng liên hợp, khi L_2 trong hợp chất có công thức 1 có nhóm rời chuyển như halogen, vì vậy thu được hợp chất có công thức 2.

Bước này có thể thường được tiến hành theo phương pháp đã biết (ví dụ, tài liệu: "Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457, 1995"), và nó có thể được tiến hành, ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp và bazơ, trong dung môi không có ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng.

Axit arylboronic hoặc este của axit arylboronic, hoặc nhân dị vòng chưa bão hòa-axit boronic hoặc nhân dị vòng chưa bão hòa-este của axit boronic có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, và tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, dựa trên lượng hợp chất có công thức 1 (1mol).

Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm chất xúc tác paladi (ví dụ, paladiacetat, paladiclorua, và tetrakis(triphenylphosphin)paladi) và chất xúc tác niken (ví dụ, nikenclorua). Nếu cần, một phối tử (ví dụ, triphenylphosphin và tri-tert-butylphosphin) được bổ sung vào chất xúc tác, và oxit kim loại (ví dụ, đồng oxit và bạc oxit) và các oxit kim loại tương tự có thể được sử dụng làm chất đồng xúc tác. Lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thay đổi phụ thuộc vào loại chất xúc

tác, và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 1 (1mol). Phối tử được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 4mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 1 (1mol), và chất đồng xúc tác được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 4mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 1 (1mol).

Ví dụ về bazơ bao gồm amin hữu cơ (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, pyridin, và N,N-dimetylanilin), muối kim loại kiềm (ví dụ, natrihydro cacbonat, kalihydro cacbonat, natricacbonat, kalicacbonat, xericacbonat, natriphosphat, kaliphosphat, natri hydroxit và kali hydroxit), hydrua kim loại (ví dụ, kalihydrua và natrihydrua), alkoxit kim loại kiềm (ví dụ, natri metoxit, natrietoxit, natri tert-butoxit, và kali tert-butoxit), và disilazit kim loại kiềm (ví dụ, lithi disilazit, natri disilazit và kali disilazit). Bazơ được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 1 (1mol).

Dung môi không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không proton (ví dụ, dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 150°C.

Do đó, hợp chất có công thức 2 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 2

Bước này là phương pháp cho phép hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 3, mà là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, theo phản ứng liên hợp, vì vậy thu được hợp chất có công thức 4. Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 1.

Bước 3

Bước này là phương pháp halogen hóa hợp chất có công thức 4 để thu được hợp chất có công thức 5. Việc halogen hóa có thể được tiến hành, ví dụ, bằng phương pháp sử dụng flo, clo, brom, iot, và các chất tương tự, hoặc phương pháp sử dụng N-closuccinimit, N-bromosuccinimit hoặc N-iodosuccinimit. Trong phản ứng này, phương pháp sử dụng N-closuccinimit, N-bromosuccinimit, N-iodosuccinimit, và các chất tương tự là được ưu tiên.

N-closuccinimit, N-bromosuccinimit, N-iodosuccinimit, và các chất tương tự có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, và tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, dựa trên lượng hợp chất có công thức 4 (1mol).

Dung môi không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không proton (ví dụ, dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Do đó, hợp chất có công thức 5 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 4

Bước này là phương pháp đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 5 để thu được hợp chất có công thức 6. Việc bảo vệ có thể được tiến hành theo phương pháp chung đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: “Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981)”, hoặc phương pháp tương đương với nó. Trong phản ứng này, nhóm toluensulfonat, nhóm benzensulfonat, nhóm metansulfonat, nhóm 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, nhóm metoxymetyl, nhóm trityl và các nhóm tương tự là được ưu tiên.

Ví dụ về chất có nhóm bảo vệ được sử dụng trong phản ứng này bao gồm toluensulfonyl clorua, benzensulfonyl clorua, metansulfonyl clorua, 2-(clometoxy)etyltrimetylsilan, clo(metoxy)metan và trityl clorua. Chất có nhóm bảo vệ này được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol,

và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 5 (1mol).

Ví dụ về bazơ bao gồm amin hữu cơ (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, pyridin, và N,N-dimetylanilin), muối kim loại kiềm (ví dụ, natrihydro cacbonat, kalihydro cacbonat, natricacbonat, kalicacbonat, xericacbonat, natriphosphat, kaliphosphat, natri hydroxit, và kali hydroxit), hydrua kim loại (ví dụ, kalihydrua và natrihydrua), alkoxit kim loại kiềm (ví dụ, natri metoxit, natrietoxit, natri tert-butoxit, và kali tert-butoxit), và disilazit kim loại kiềm (ví dụ, lithi disilazit, natri disilazit và kali disilazit). Bazơ được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 5 (1mol).

Dung môi không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxyetan và tetrahydrofuran), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không proton (ví dụ, dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Do đó, hợp chất có công thức 6 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 5

Bước này là phương pháp cho phép hợp chất có công thức 6 phản ứng với axit arylboronic hoặc este của axit arylboronic, hoặc với nhân dị vòng chưa bão hòa-axit boronic hoặc nhân dị vòng chưa bão hòa-este của axit boronic, mỗi hợp chất này là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, theo phản ứng liên hợp, hoặc cho phép hợp chất có công thức 6 phản ứng với hợp chất thiếc hữu cơ mà là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, theo phản ứng liên hợp, vì vậy thu được hợp chất có công thức 7.

Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 1.

Bước 6

Bước này là phương pháp khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P₂ của hợp chất có công thức 7 để thu được hợp chất có công thức 8. Việc khử nhóm bảo vệ có thể được tiến hành theo phương pháp chung đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: “Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981)” hoặc phương pháp tương đương với nó.

Ví dụ về nhóm bảo vệ bao gồm nhóm axit para-toluensulfonic và nhóm trimethylsilyletoxymetyl. Khi nhóm axit para-toluensulfonic được sử dụng làm nhóm bảo vệ, ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, tetrabutylamoniflorua và các nhóm tương tự là được ưu tiên sử dụng. Nhóm bảo vệ này được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 7 (1mol).

Ngoài ra, khi nhóm bảo vệ P₂ là nhóm trimethylsilyletoxymetyl hoặc nhóm trityl, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, tetrabutylamoniflorua, axit (ví dụ, axit clohydric, axit trifloaxetic, axit axetic và axit sulfuric) và các chất tương tự là được ưu tiên sử dụng. Nhóm bảo vệ này được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 7 (1mol).

Dung môi được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm rượu (ví dụ, metanol), hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylene), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylenclorua, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), dung môi phân cực không proton (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và hexametylphosphoramit) và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Do đó, hợp chất có công thức 8 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 7

Bước này là phương pháp khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ nhóm amino của hợp chất có công thức 8 để thu được hợp chất có công thức 9. Việc khử nhóm bảo vệ có thể được tiến hành theo phương pháp chung đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: "Protective Groups in Organic Synthesis,

T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981)", hoặc phương pháp tương đương với nó.

Ví dụ về nhóm bảo vệ này là tert-butyloxycarbonyl. Khi nhóm tert-butyloxycarbonyl được sử dụng làm nhóm bảo vệ, ví dụ, khử nhóm bảo vệ tốt hơn là được tiến hành trong điều kiện axit. Ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit sulfuric, và axit tosic. Axit này được sử dụng với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 đương lượng dựa trên lượng hợp chất có công thức 8 (1mol).

Dung môi được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm rượu (ví dụ, metanol), hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylene), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylenclorua, cloroform, và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), dung môi phân cực không proton (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và hexametylphosphoramit), và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C, và tốt hơn là từ 0°C đến 50°C.

Do đó, hợp chất có công thức 9 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 8

Bước này là phương pháp cho phép nhóm amino của hợp chất có công thức 9 phản ứng với axit cacboxylic được biểu thị bằng $R_4\text{-COOH}$ hoặc với axit halogenua được biểu thị bằng $R_4\text{-C(=O)-L}$ (trong đó L là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom) theo phản ứng amit hóa, vì vậy thu được hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Khi axit cacboxylic được biểu thị bằng $R_4\text{-COOH}$ được sử dụng, axit cacboxylic được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 9 (1mol) với sự có mặt của chất ngưng tụ. Lưu ý là axit cacboxylic là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết.

Ví dụ về chất ngưng tụ bao gồm N,N'-dixyclohexylcarbodiimide (DCC), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochlorua (WSC), diphenylphosphoryl azide (DPPA), benzotriazol-1-yl-oxytrisdimethylaminophosphoni hexaflorophosphat (BOP), benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoni hexaflorophosphat (PyBOP), 7-azabenzotriazol-1-

yl oxytrispyrolidinophosphoniphosphat (PyAOP), bromotrispyrolidinophosphoni hexaflophosphat (BroP), clotris(pyrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyCroP), 3-(dietoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on (DEPBT), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), và 4-(5,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholin hydroclorua (DMTMM). Ví dụ về chất phụ gia được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), và N-hydroxysuccinimit (HOSu). Các chất này được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 9 (1mol).

Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung, nếu cần. Ví dụ về bazơ này bao gồm amin hữu cơ (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, pyridin, và N,N-dimetylanilin), muối kim loại kiềm (ví dụ, natrihydro cacbonat, kalihydro cacbonat, natricacbonat, kalicacbonat, xericacbonat, natriphosphat, kaliphosphat, natri hydroxit, và kali hydroxit), hydrua kim loại (ví dụ, kalihydrua và natrihydrua), và alkoxit kim loại kiềm (ví dụ, natri metoxit, natrietoxit, natritert-butoxit và kali tert-butoxit). Bazơ này được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 1

đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 9 (1mol).

Dung môi được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm rượu (ví dụ, metanol), hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylenclorua, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), dung môi phân cực không proton (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và hexametylphosphoramit), và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Khi axit halogenua được biểu thị bằng $R_4-C(=O)-L$ (trong đó L là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom) được sử dụng, axit halogenua được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 9 (1mol). Lưu ý là axit halogenua là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết.

Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung, nếu cần. Ví dụ về bazơ này bao gồm amin hữu cơ (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, pyridin và N,N-dimetylanilin), muối kim loại kiềm (ví dụ, natrihydro cacbonat, kalihydro cacbonat, natricacbonat, kalicacbonat, xericacbonat, natriphosphat, kaliphosphat, natri hydroxit và kali hydroxit), hydrua kim loại (ví dụ, kalihydrua và natrihydrua), và alkoxit kim loại kiềm (ví dụ, natri metoxit, natrietoxit, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit). Bazơ này được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 9 (1mol).

Dung môi được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm rượu (ví dụ, metanol), hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylenclorua, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), dung môi phân cực không proton (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và hexametylphosphoramit) và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Do đó, hợp chất có công thức (I) theo sáng chế thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết như cô, cô trong điều kiện chân không, kết tinh, chiết bằng dung môi, tái kết tủa hoặc sắc ký.

Ngoài ra, trong Phương pháp điều chế A, các bước "nối khung azaindol với hợp chất có công thức 3," "đưa R₁ vào khung azaindol," và "khử nhóm bảo vệ P₁ và đưa -C(=O)-R₄ vào" được tiến hành theo thứ tự này. Tuy nhiên, thứ tự này có thể được thay đổi. Điều này có nghĩa là, hợp chất này còn có thể được điều chế theo thứ tự "đưa R₁ vào khung azaindol," "nối khung azaindol với hợp chất có công thức 3," và "khử nhóm bảo vệ P₁ và đưa -C(=O)-R₄ vào." Cụ thể, hợp chất có công thức 2 được cho qua từng bước riêng biệt theo thứ tự Bước 3, Bước 4, Bước 5 và Bước 2, sao cho nó có thể tạo ra hợp chất có công thức 7. Điều kiện được áp dụng cho mỗi bước là giống với các điều kiện được mô tả trên đây. Ngoài ra, hợp chất này còn có thể được điều chế theo thứ tự "nối khung azaindol với hợp chất có công thức 3," "khử nhóm bảo vệ P₁ và đưa -C(=O)-R₄ vào," và "đưa R₁ vào khung azaindol." Cụ thể, hợp chất có công thức 6 được cho qua từng bước

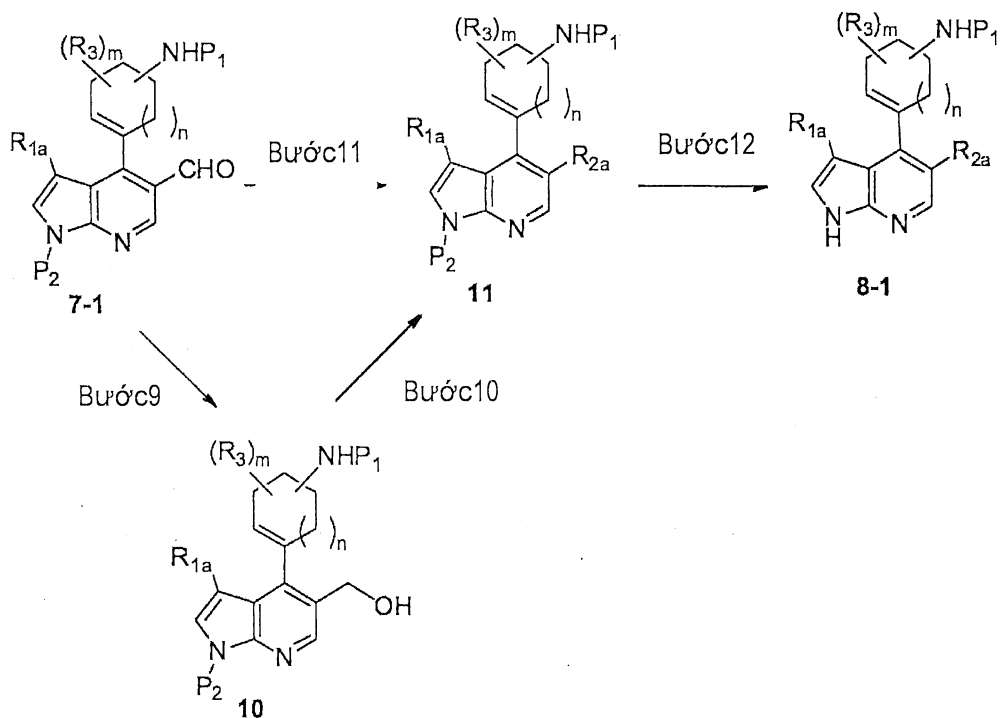
riêng biệt theo thứ tự Bước 7, Bước 8, Bước 5, và Bước 6, sao cho nó có thể tạo ra hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Thêm vào đó, trong hợp chất trung gian thích hợp trong Phương pháp điều chế A, một phần tử thế được biểu thị bằng R_2 có thể được chuyển hóa thành phần tử thế khác được biểu thị bằng R_2 . Ví dụ, nhóm formyl có thể được chuyển hóa thành nhóm methyl được thế bằng nhóm di- hoặc mono-alkylamino, nhóm formyl có thể được chuyển hóa thành nhóm hydroxymethyl, nhóm este có thể được chuyển hóa thành nhóm cacboxy, và nhóm este có thể được chuyển hóa thành nhóm amit. Việc chuyển hóa phần tử thế không bị giới hạn ở đó, và việc chuyển hóa đã được mô tả trong các tài liệu công bố đã biết cũng như trong các tài liệu tương tự. Việc chuyển hóa phần tử thế R_2 từ hợp chất có công thức 7 thành hợp chất có công thức 8 được thể hiện trong Phương pháp điều chế B, và việc chuyển hóa phần tử thế R_2 từ hợp chất có công thức 8 thành hợp chất có công thức 9 được thể hiện trong các Phương pháp điều chế C và D. Việc chuyển hóa R_2 không bị giới hạn ở các hợp chất trung gian này, và nó có thể được tiến hành nếu phù hợp.

Ngoài ra, ở Bước 5 của Phương pháp điều chế A, phương pháp đưa R_1 vào khung azaindole đã được mô tả. Thay cho phương pháp này, R_1 còn có thể được lấy từ nhóm formyl. Phương pháp này sẽ được mô tả trong Phương pháp điều chế E.

Phương pháp điều chế B

Phương pháp điều chế B là phương pháp có bước chuyển hóa phân tử thể R_2 từ hợp chất có công thức 7 thành hợp chất có công thức 8, vì vậy thu được hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.



Việc chuyển hóa phân tử thể trong phương pháp điều chế này là chuyển hóa nhóm formyl thành nhóm methyl được thế bằng nhóm di- hoặc mono-alkylamino. Hợp chất có công thức 7-1 là hợp chất có công thức 7, trong đó R_2 là nhóm formyl. Phân tử thể R_{1a} là phân tử thể không có nhóm formyl trong phân tử thể R_x của nó, trong số các phân tử thể được xác định là R_1 . Phân tử thể R_{2a} là nhóm methyl được thế bằng nhóm di- hoặc mono-alkylamino, trong số các phân

tử thể được xác định là R_2 . Các ký hiệu khác có nghĩa tương tự như nghĩa được mô tả trên đây.

Bước 9

Bước này là phương pháp cho hợp chất có công thức 7-1 qua phản ứng khử, dẫn đến việc chuyển hóa thành nhóm hydroxymetyl, vì vậy thu được hợp chất có công thức 10.

Ví dụ về chất khử bao gồm hydrua kim loại kiềm (ví dụ, natribohhydrua, lithibohydrua, natrixyanobohydrua, natri triaxetoxibohydrua, và lithinhômhydrua), hợp chất phức hydro kim loại (ví dụ, bis(2-metoxietoxy) nhôm natrihydrua và diisobutyl nhômhydrua), và phức boran (phức boran tetrahydrofuran, phức boranpyridin, và các phức tương tự). Chất khử được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 7-1 (1mol).

Dung môi không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không proton (ví dụ,

dimethylformamit, dimethyl sulfoxit và hexametylphosphoramit), nước và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Do đó, hợp chất có công thức 10 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 10

Bước này là phương pháp cho hợp chất có công thức 10 qua phản ứng Mitsunobu để thu được hợp chất có công thức 11.

Ví dụ về chất phản ứng Mitsunobu được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm diethyl azodicacboxylat và diisopropyl azodicacboxylat. Chất phản ứng Mitsunobu được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 10 (1mol).

Ví dụ về chất phản ứng phosphin được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm triphenylphosphin, tributylphosphin và trifurylphosphin. Chất phản ứng phosphin được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, và

tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 10 (1mol).

Dung môi không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylene), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không proton (ví dụ, dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và hexametylphosphoramit), nước và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Do đó, hợp chất có công thức 11 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 11

Bước này là phương pháp cho phép hợp chất có công thức 7-1 phản ứng với amin, là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được thu được bằng

phương pháp đã biết, theo phản ứng amin hóa khử bằng cách sử dụng chất khử, vì vậy thu được hợp chất có công thức 11.

Ví dụ về chất khử được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm hydrua kim loại như natribohýdrua, lithibohýdrua, natrixyanobohýdrua, natri triaxetoxýbohýdrua, lithi nhôm hydrua, bis(2-metoxýetoxý) nhôm natrihydrua, phức boran tetrahydrofuran, hoặc diisobutyl nhôm hydrua. Ngoài ra, axit vô cơ như axit clohydric hoặc axit bromhydric, axit hữu cơ như axit axetic, axit paratoluensulfonic hoặc axit triflometansulfonic, hoặc axit Lewis như titan tetracloerua hoặc ytterbi triflometansulfonat có thể được bổ sung và được sử dụng, nếu cần. Chất khử được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 7-1 (1mol). Axit được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 7-1 (1mol).

Dung môi không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxýetan và tetrahydrofuran), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi phân cực không proton (ví dụ,

dimethylformamit, dimethyl sulfoxit và hexamethylphosphoramit), nước, và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Do đó, hợp chất có công thức 11 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

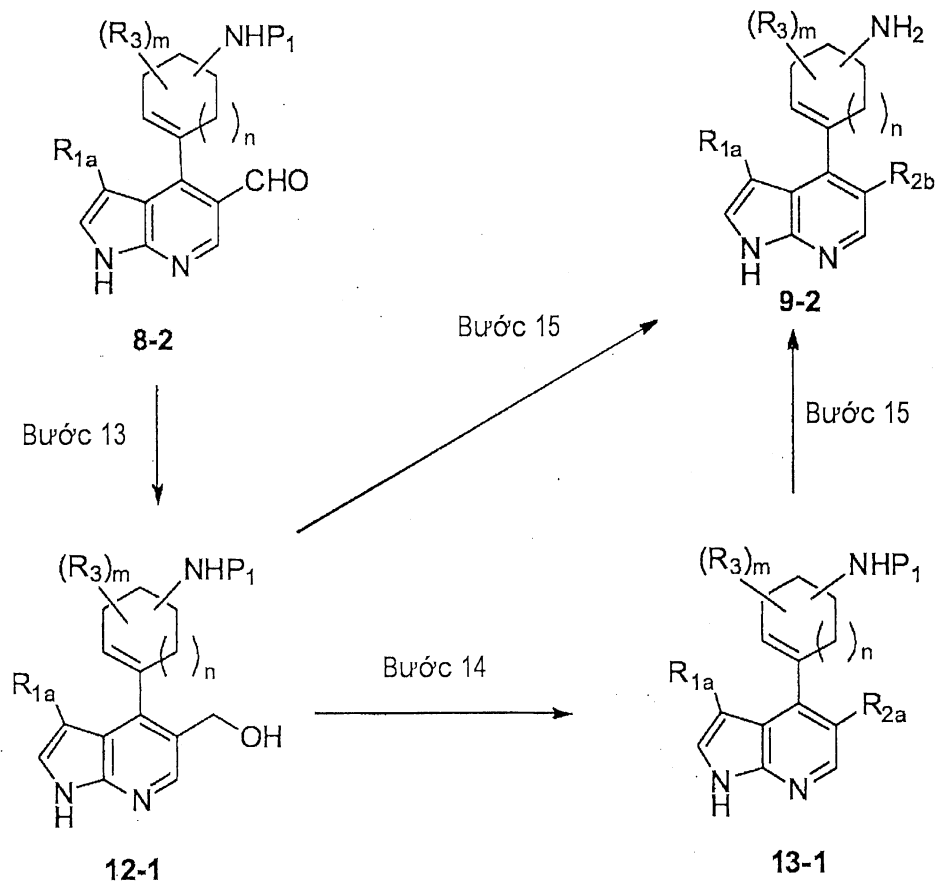
Bước 12

Bước này là phương pháp khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P₂ của hợp chất có công thức 11 để thu được hợp chất có công thức 8-1. Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 6.

Do đó, hợp chất có công thức 8-1 thu được được xử lý theo cách tương tự như trong trường hợp khử hợp chất có công thức 8 thành hợp chất có công thức (I) theo sáng chế trong Phương pháp điều chế A, vì vậy thu được hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Phương pháp điều chế C:

Phương pháp điều chế C là phương pháp có bước chuyển hóa phân tử thể R_2 từ hợp chất có công thức 8 thành hợp chất có công thức 9, vì vậy thu được hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.



Việc chuyển hóa phân tử thể là chuyển hóa nhóm formyl thành nhóm methyl được thể bằng nhóm di- hoặc mono-alkylamino và chuyển hóa nhóm formyl thành nhóm hydroxymetyl. Hợp chất có công thức 8-2 là hợp chất có công thức 8, trong đó R_2 là nhóm formyl. Phân tử thể R_{2b} là nhóm hydroxymetyl, hoặc nhóm methyl được thể bằng nhóm di- hoặc mono-alkylamino, trong số các phân tử thể

được xác định là R₂. Các ký hiệu khác có nghĩa tương tự như nghĩa được mô tả trên đây.

Bước 13

Bước này là phương pháp cho nhóm formyl của hợp chất có công thức 8-2 qua phản ứng khử sao cho nó được chuyển hóa thành nhóm hydroxymetyl, vì vậy thu được hợp chất có công thức 12-1. Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 9.

Bước 14

Bước này là phương pháp cho hợp chất có công thức 12-1 qua phản ứng Mitsunobu để thu được hợp chất có công thức 13-1. Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 10.

Bước 15

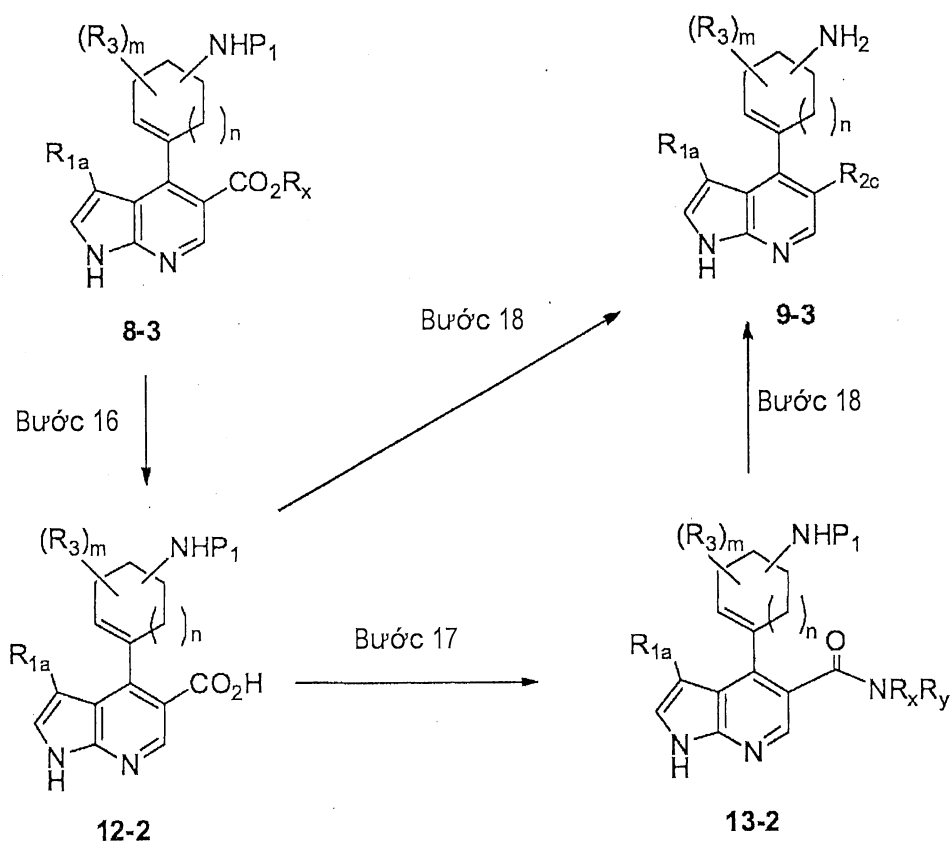
Bước này là phương pháp khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ nhóm amino của hợp chất có công thức 12-1 hoặc hợp chất có công thức 13-1, vì vậy thu được hợp chất có công thức 9-2. Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 7.

Do đó, hợp chất có công thức 9-2 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Do đó, hợp chất có công thức 9-2 thu được được xử lý theo cách tương tự như trong trường hợp khử hợp chất có công thức 9 thành hợp chất có công thức (I) theo sáng chế trong Phương pháp điều chế A, vì vậy thu được hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Phương pháp điều chế D:

Phương pháp điều chế D là phương pháp có bước chuyển hóa phân tử thể R_2 từ hợp chất có công thức 8 thành hợp chất có công thức 9, vì vậy thu được hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.



Hợp chất có công thức 8-3 là hợp chất có công thức 8, trong đó R_2 là nhóm este $C(=O)OR_x$. Việc chuyển hóa phần tử thể là việc chuyển hóa nhóm este thành nhóm cacboxy và nhóm amit. Phần tử thể R_{2c} là nhóm cacboxy hoặc nhóm được biểu thị bằng $-C(=O)-N(R_x)(R_y)$, trong số các phần tử thể được xác định là R_2 . Các ký hiệu khác có nghĩa tương tự như nghĩa được mô tả trên đây.

Bước 16

Bước này là phương pháp cho hợp chất có công thức 8-3 qua phản ứng thủy phân trong điều kiện bazơ, vì vậy thu được hợp chất có công thức 12-2.

Ví dụ về bazơ, mà tốt hơn là được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm natrihydro cacbonat, natricacbonat, kalicacbonat, xericacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, và lithi hydroxit. Bazơ được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 8-3 (1mol).

Dung môi không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi bao gồm nước, metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, và N,N-dimetylformamit. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C

đến 100°C. Do đó, hợp chất có công thức 12-2 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 17

Bước này là phương pháp cho hợp chất có công thức 12-2 và amin qua phản ứng amit hóa để thu được hợp chất có công thức 13-2.

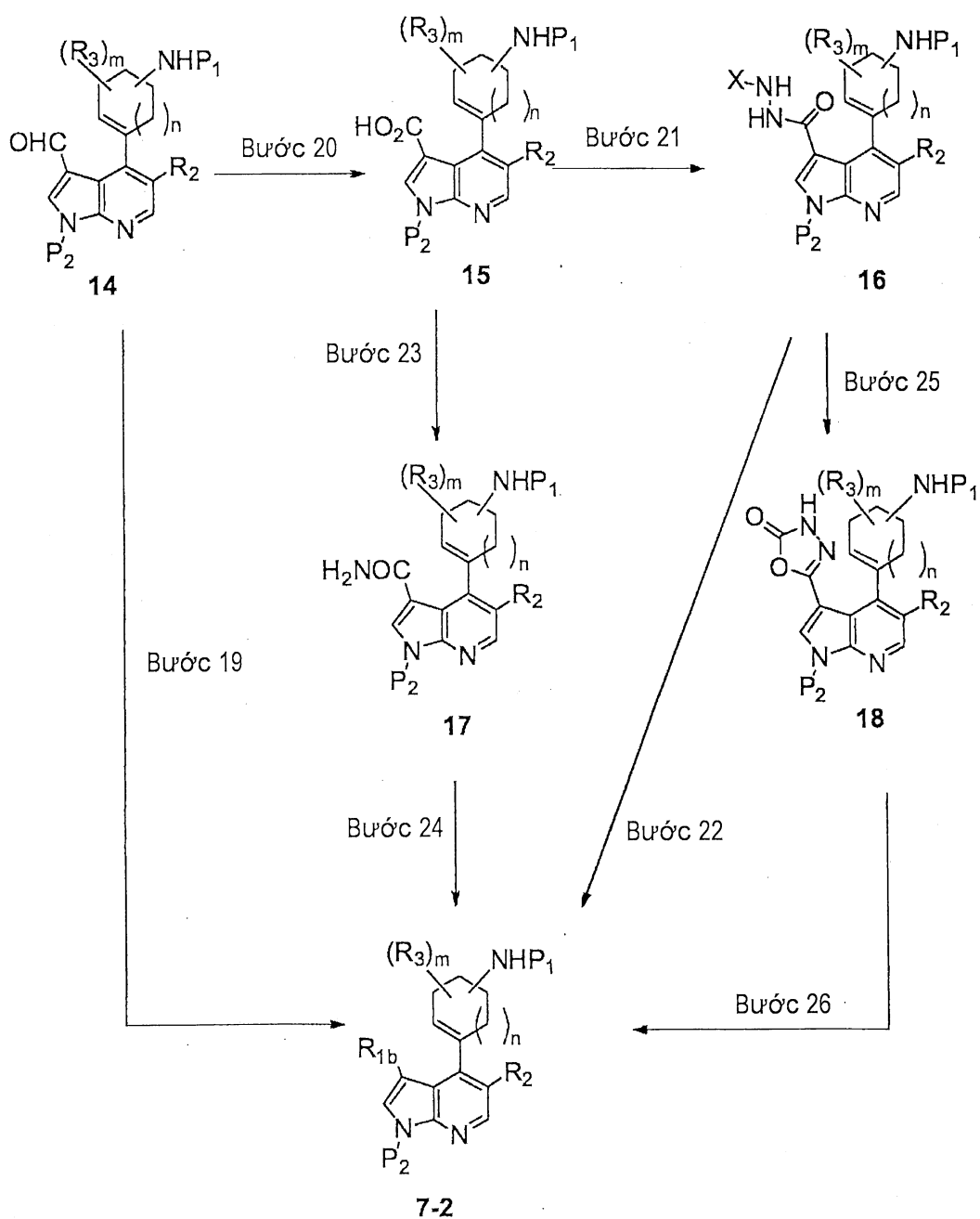
Việc amit hóa có thể được tiến hành bằng các phương pháp thông thường đã biết. Ví dụ về bằng các phương pháp thông thường đã biết này là phương pháp cho phép hợp chất có công thức 12-2 phản ứng với amin tương ứng với sự có mặt của chất ngưng tụ (xem tài liệu: "*Peptit Gosei no Kiso to Jikken* (Base and Experiments of Peptit Synthesis)" (Nobuo IZUMIYA, et al., Maruzen, 1983)). Do đó, hợp chất có công thức 13-2 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 18

Bước này là phương pháp khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ nhóm amino của hợp chất có công thức 12-2 hoặc hợp chất có công thức 13-2, vì vậy thu được hợp chất có công thức 9-3. Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 7. Do đó, hợp chất có công

thức 9-3 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Phương pháp điều chế E:



Phương pháp điều chế E là phương pháp khử hợp chất có công thức 14 có nhóm formyl làm phần tử thế của azaindol thành hợp chất có công thức 7-2 có R₁ bằng cách chuyển hóa nhóm formyl. R_{1b} là nhóm oxazol-5-yl, nhóm 4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl, nhóm 1,3,4-oxadiazol-2-yl, hoặc nhóm 1,2,4-oxadiazol-5-yl, trong số các phần tử thế được biểu thị bằng R₁. Hợp chất có công thức 14 có thể được thu được từ 4-clo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbaldehyt có bán trên thị trường hoặc các chất tương tự, qua Bước 2 và Bước 4. Các ký hiệu khác có nghĩa tương tự như nghĩa được mô tả trên đây.

Bước 19

Bước này là phương pháp cho phép hợp chất có công thức 14 hoạt động trên para-tolylsulfonylmetylisoxyanua trong điều kiện bazơ để tạo ra nhân oxazol, vì vậy thu được hợp chất có công thức 7-2.

Para-tolylsulfonylmetylisoxyanua được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 14 (1mol).

Có thể sử dụng bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ trong bản mô tả này làm bazơ. Ví dụ về bazơ hữu cơ bao gồm alkyl amin như dicyclohexylamin, diisopropylamin, dietylamín, trietylamin, tributylamin hoặc diisopropyletylamin, alkyl anilin như N,N-dimetylanilin, amin dị vòng như piperidin, pyrrolidin, 2,2,6,6-tetrametyl-

piperidin, morpholin, piperazin, imidazol, 1-ethylpiperidin, 4-methylmorpholin, 1-methylpyrolidin, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan hoặc 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen, muối amoni bậc bốn như benzyltriethylamoniclơua hoặc methyltrioctylamoniclơua, và diaminnhư N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin. Ví dụ về bazơ vô cơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natricacbonat, kalicacbonat, natrihydrocacbonat, và kalihydro cacbonat. Bazơ được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 14 (1mol).

Dung môi được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm rượu (ví dụ, metanol), hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylenclơua, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), dung môi phân cực không proton (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và hexametylphosphoramit) và hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Do đó, hợp chất có công thức 7-2 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 20

Bước này là phương pháp cho hợp chất có công thức 14 vào phản ứng oxy hóa để thu được hợp chất có công thức 15.

Việc oxy hóa có thể được tiến hành theo phương pháp chung đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: "5th edition, *Jikken Kagaku Koza 17, Yuki Kagobutsu no Gosei V, Sanka Hanno* (5th Edition, Experimental Chemistry Seminar 17, Synthesis of Organic Compounds V, Oxidation Reaction)," do Chemical Society of Japan xuất bản (2005), hoặc phương pháp tương đương với nó. Trong phản ứng này, tốt hơn là sử dụng phương pháp oxy hóa Pinnick (ví dụ, tài liệu: "Tetrahedron 1981, 37, 2091").

Do đó, hợp chất có công thức 15 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 21

Bước này là phương pháp cho hợp chất có công thức 15 và hydrazin, là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết,

vào phản ứng ngưng tụ loại nước, vì vậy thu được hợp chất có công thức 16. Ví dụ về hydrazin được sử dụng ở bước này bao gồm hydrazin monohydrat và formyl hydrazin. Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp đã biết bằng cách sử dụng chất ngưng tụ thông thường, vì vậy thu được hợp chất có công thức 16.

Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 8.

Do đó, hợp chất có công thức 16 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 22

Bước này là phương pháp chuyển hóa nhóm axyl hydrazit của hợp chất có công thức 16 thành nhân 1,3,4-oxadiazol để thu được hợp chất có công thức 7-2.

Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp đã biết thông thường (ví dụ, tài liệu: "J. Med. Chem, Vol. 34, p. 2060, 1991, Tetrahedron Letters, vol. 49, p. 879, 2008, J. Med. Chem., vol. 52, p. 6270, 2009"). Hợp chất có công thức 7-2 có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng cách cho triethyl orthoformat, triethyl orthoaxetat, triethyl orthopropionat, axitanhydrit, axetyl clorua hoặc các chất tương tự phản ứng với hợp chất có công thức 16, và hợp chất này được sử dụng

với lượng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol, dựa trên lượng hợp chất có công thức 16 (1mol).

Nếu cần, axit Lewis, bao gồm axit vô cơ như axit clohydric hoặc axit bromhydric và axit hữu cơ như axit axetic, axit para-toluensulfonic hoặc axit triflometansulfonic, có thể được bổ sung. Axit này được sử dụng với lượng thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10mol, dựa trên lượng Hợp chất 16 (1mol).

Dung môi được sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng. Ví dụ về dung môi được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm rượu (ví dụ, metanol), hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylenclorua, cloroform và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), dung môi phân cực không proton (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và hexametylphosphoramit), và hỗn hợp của chúng. Do đó, thu được hợp chất có công thức 7-2 có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 23

Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 14.

Do đó, hợp chất có công thức 17 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 24

Bước này là phương pháp chuyển hóa amit nhóm của hợp chất có công thức 17 thành nhân 1,2,4-oxadiazol, vì vậy thu được hợp chất có công thức 7-2.

Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 22.

Do đó, hợp chất có công thức 7-2 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 25

Bước này là phương pháp chuyển hóa nhóm axyl hydrazit của hợp chất có công thức 16 thành nhân 1,3,4-oxadiazolon, vì vậy thu được hợp chất có công thức 18. Hợp chất có công thức 18 có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng cách cho cacbonylimidazol, phosgen hoặc các chất tương tự phản ứng với hợp chất có công thức 16.

Bước này có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phương pháp được nêu ở Bước 22.

Do đó, thu được hợp chất có công thức 18 có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Bước 26

Bước này là phương pháp cho hợp chất có công thức 18 vào phản ứng alkyl hóa với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất có công thức 7-2.

Việc alkyl hóa có thể được tiến hành bằng các phương pháp thông thường đã biết.

Do đó, hợp chất có công thức 7-2 thu được có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách, tinh chế đã biết, hoặc nó có thể được cho qua bước tiếp theo mà không cần bước tách và tinh chế này.

Do đó, hợp chất có công thức 7-2 thu được có thể tạo ra hợp chất có công thức (I) theo sáng chế theo cách tương tự với phương pháp thu được hợp chất có công thức (I) theo sáng chế từ hợp chất có công thức 7 trong Phương pháp điều chế A.

Hợp chất theo sáng chế có thể được tách và được tinh chế một cách dễ dàng theo phương pháp tách thông thường. Ví dụ về các phương pháp này bao gồm

chiết bằng dung môi, tái kết tinh, sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo điều chế, sắc ký cột và sắc ký lớp mỏng điều chế.

Khi hợp chất theo sáng chế có các chất đồng phân như chất đồng phân quang học, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vị trí, chất đồng phân quay hoặc chất hỗ biến, các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng là cũng được bao hàm trong hợp chất của sáng chế. Ví dụ, khi hợp chất theo sáng chế có chất đồng phân quang học, chất đồng phân quang học thu được là kết quả của việc phân giải hỗn hợp triệt quang cũng được bao hàm trong hợp chất của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có thể là tinh thể. Cho dù nếu dạng tinh thể là dạng đơn hoặc hỗn hợp đa hình, tinh thể này được bao hàm trong hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó. Tinh thể này có thể được điều chế bằng cách tinh thể hóa hợp chất này theo phương pháp kết tinh đã biết. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có thể là solvat (ví dụ, hydrat), hoặc không phải solvat và cả hai dạng này đều được bao hàm trong hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó. Hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, dơteri, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{35}S và ^{125}I) hoặc các dạng tương tự cũng được bao hàm trong hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó.

Tiền được chất của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có nghĩa là hợp chất mà có thể chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó là

kết quả của việc phản ứng với enzym, axit dạ dày hoặc các chất tương tự trong *in vivo* điều kiện sinh lý; cụ thể, hợp chất chịu oxy hóa, khử, thủy phân, và các điều kiện tương tự bằng enzym, sao cho nó được thay đổi thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó, hoặc hợp chất chịu sự thủy phân hoặc phản ứng tương tự dưới tác động của axit dạ dày hoặc chất tương tự, sao cho nó được thay đổi thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó. Ngoài ra, tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó còn có thể là hợp chất sẽ thay đổi thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó trong điều kiện sinh lý như được mô tả trong tài liệu: "*Iyakuhin no Kaihatsu* (Development of Pharmaceutical Products), Vol. 7, *Bunshi Sekkei* (Molecular Designing), pp. 163-198, published by Hirokawa Shoten, 1990".

Muối của hợp chất theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó là dược dụng, và nó có nghĩa là muối thường được sử dụng trong lĩnh vực hóa hữu cơ. Ví dụ về muối này bao gồm muối, như muối cộng bazơ trong nhóm cacboxy khi hợp chất theo sáng chế có nhóm cacboxy, hoặc muối cộng axit trong nhóm amino hoặc nhóm dị vòng bazơ khi hợp chất này có nhóm amino hoặc nhóm dị vòng bazơ.

Ví dụ về muối cộng bazơ bao gồm: muối kim loại kiềm như muối natri hoặc muối kali; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi hoặc muối magie; muối

amoni; và muối amin hữu cơ như muối trimetylamin, muối trietylamin, muối dicyclohexylamin, muối etanolamin, muối dietanolamin, muối trietanolamin, muối procain và muối N,N'-dibenzyletylendiamin.

Ví dụ về muối cộng axit bao gồm: muối axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat, hoặc perclorat; muối axit hữu cơ như axetat, format, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, ascorbat, hoặc trifloaxetat; và sulfonat như metansulfonat, isethionat, benzensulfonat, hoặc p-toluensulfonat.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có hoạt tính ức chế chọn lọc đối với JAK3, cao hơn đối với JAK1 và JAK2. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có tác dụng ngăn chặn tốt sự phát triển của PBMC ở người. Do hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có hoạt tính ức chế JAK3 tốt, nó là hữu ích làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến JAK3. Ngoài ra, do hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có độ chọn lọc tốt với JAK3, nó là hữu ích làm thuốc để làm giảm các tác dụng phụ được tạo ra bởi JAK1 và JAK2 (nghĩa là, tăng lipid, bệnh thiếu máu, giảm bạch cầu, ức chế miễn dịch, và các tác dụng tương tự). "Bệnh liên quan đến JAK3" là bệnh, mà phạm vi ảnh hưởng của nó được làm giảm và triệu chứng của nó đạt được sự thuyên giảm, được làm dịu, và/hoặc được phục hồi hoàn toàn bằng cách loại bỏ, ngăn chặn và/hoặc ức chế chức năng của JAK3. Ví dụ về bệnh liên

quan đến JAK3 bao gồm bệnh tự miễn (bệnh viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ toàn thân, bệnh xơ cứng bì, viêm đa cơ/viêm da cơ, hội chứng Sjogren, bệnh Behcet và các bệnh tương tự), bệnh dị ứng (hen phế quản, viêm mũi dị ứng/bệnh sốt mùa cỏ khô, viêm da dị ứng, dị ứng thức ăn, sốc phản vệ, dị ứng thuốc, chứng phát ban, viêm màng kết và các bệnh tương tự), bệnh về hệ thống thần kinh (bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer và các bệnh tương tự), bệnh viêm đường ruột (bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn), bệnh vẩy nến, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh tiểu đường, bệnh tiêu chảy phân mỡ, bệnh nhiễm virus, hội chứng suy kiệt phổi cấp tính (ARDS), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (GVHD), bệnh đào thải bộ phận ghép, bệnh máu ác tính (ung thư hạch bạch huyết, bệnh bạch cầu), và các khối u ác tính khác. Trong số này bệnh, bệnh vẩy nến, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm đường ruột, lupus ban đỏ toàn thân và bệnh viêm khớp dạng thấp được ưu tiên, và bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh đa xơ cứng là được ưu tiên hơn.

Khi hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này được sử dụng làm thuốc, chất mang được dụng có thể được trộn vào hợp chất, nếu cần, và một vài dạng liều có thể được tiếp nhận tùy thuộc vào mục đích phòng ngừa hoặc điều trị bệnh. Để làm dạng liều này, một chất bất kỳ trong số các chất dùng qua đường miệng, thuốc tiêm, thuốc đạn, thuốc mỡ, thuốc xông, miếng dán và các dạng

tương tự có thể được tiếp nhận. Do hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có khả năng hấp thu tốt qua đường miệng, tốt hơn là chất dùng qua đường miệng được tiếp nhận. Các dạng liều này có thể được bào chế bằng phương pháp bào chế thường được sử dụng, mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Để làm chất mang được dụng, một vài loại chất mang hữu cơ hoặc vô cơ, mà thường được sử dụng làm nguyên liệu bào chế, được sử dụng. Chất mang này được trộn dưới dạng tá dược, chất kết dính, chất gây rã hoặc chất bôi trơn vào chế phẩm rắn, và còn được trộn dưới dạng dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất làm dịu và các chất tương tự vào chế phẩm lỏng. Ngoài ra, các chất phụ gia bào chế như chất khử trùng, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt hoặc chất ổn định cũng có thể được sử dụng, nếu cần.

Trong quá trình bào chế chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng, tá dược, và nếu cần, tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất bôi trơn, chất tạo màu, chất tạo mùi và các chất tương tự được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế, và tiếp đó, viên nén, viên nén được bao, thuốc cốm, chế phẩm dạng bột, viên nang, và các dạng tương tự có thể được bào chế bằng phương pháp thông thường.

Trong quá trình bào chế thuốc tiêm, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất làm ổn định, chất đẳng trương, thuốc gây tê cục bộ và các chất tương tự được bổ

sung vào hợp chất theo sáng chế, và tiếp đó, chế phẩm tiêm dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch có thể được bào chế bằng phương pháp thông thường.

Lượng của hợp chất theo sáng chế để trộn vào mỗi trong số các dạng liều nêu trên là không cố định, và nó phụ thuộc vào triệu chứng của bệnh nhân được dùng hợp chất này, hoặc dạng liều hoặc các yếu tố tương tự. Nói chung, mong muốn là hợp chất theo sáng chế được sử dụng với liều nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1,000mg trên mỗi liều đơn vị trong trường hợp tác nhân dùng qua đường miệng, và với liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500mg trong trường hợp thuốc tiêm, và với liều nằm trong khoảng từ 1 đến 1,000mg trong trường hợp thuốc đạn.

Liều được áp dụng của thuốc có dạng liều nêu trên thay đổi phụ thuộc vào triệu chứng, trọng lượng cơ thể, tuổi, giới tính và các yếu tố tương tự của bệnh nhân, và nó không thể được xác định một cách vô điều kiện. Nói chung, hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng với liều nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5,000mg, và tốt hơn là từ 0,1 đến 1,000mg, cho mỗi người lớn (trọng lượng cơ thể: 50 kg) trong một ngày. Tốt hơn là liều này được dùng cho bệnh nhân một lần trong ngày, hoặc chia thành 2 hoặc 3 lần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể trong các ví dụ sau. Tuy nhiên, các ví dụ này không nằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. Các loại chất

phản ứng được sử dụng trong ví dụ là sản phẩm có bán trên thị trường, trừ khi có quy định khác. Đối với sắc ký silicagel, Biotage SNAP Cartridge Ultra do Biotage sản xuất được sử dụng, và đối với sắc ký silicagel bazơ, Biotage SNAP Cartridge KP-NH do Biotage sản xuất được sử dụng.

Đối với sắc ký lớp mỏng điều chế, Kieselgel TM60F254, Art. 5744 do Merck sản xuất, hoặc NH₂ Silica Gel 60F254 Plate Wako do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất được sử dụng.

Đối với ¹H-NMR, AL400 (400 MHz) do JEOL sản xuất, Mercury (400 MHz) do Varian sản xuất, hoặc Inova (400 MHz) do Varian sản xuất được sử dụng, và việc đo được tiến hành bằng cách sử dụng tetrametylsilan làm chất nội chuẩn. Ngoài ra, đối với phổ khối, Micromass ZQ hoặc SQD do Waters sản xuất được sử dụng, và việc đo được tiến hành theo phương pháp ion hóa phun điện (electrospray ionization - ESI) hoặc phương pháp ion hóa hóa học áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization - APCI). Phản ứng vi sóng được tiến hành bằng cách sử dụng Initiator do Biotage sản xuất.

Các chữ viết tắt có nghĩa sau:

s: vạch đơn

d: vạch đôi

t: vạch ba

q: vạch bốn

dd: cặp vạch đôi

dt: cặp vạch ba

td: ba cặp vạch đôi

tt: ba cặp vạch ba

ddd: hai bộ cặp vạch đôi

ddt: hai bộ cặp vạch ba

dtd: hai bộ ba cặp vạch đôi

tdd: ba bộ cặp vạch đôi

m: đa vạch

br: rộng

Boc: tert-butoxycarbonyl

DMSO-d₆: dimetyl sulfoxit dơteri hóa

CDCl₃: chloroform dơteri hóa

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimetylformamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

TFA: axit trifloaxetic

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat

HBTU: O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexaflophosphat

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: tetrakis(triphenylphosphin)paladi

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$: phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)

diclometan

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$: diclobis(triphenylphosphin)paladi(II)

Ví dụ tham khảo 1

Ví dụ tham khảo 1(1a): 5-((tert-Butoxycacbonyl)amino)xyclohex-1-en-1-yl

triflometansulfonat

Ví dụ tham khảo 1(1b): 3-((tert-Butoxycacbonyl)amino)xyclohex-1-en-1-yl

triflometansulfonat

Tert-Butyl (3-oxoxyclohexyl)cacamat (5,0g) và N-phenyl-bis(triflometansulfonimit) (11,0g) được hòa tan trong THF (100ml), và tiếp theo, dung dịch thu được được làm mát xuống -78°C . Sau đó, dung dịch THF (26,0ml) chứa lithi diisopropylamit 2,0M được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, nhiệt độ của dung dịch đã trộn tăng lên đến 0°C , và tiếp theo, dung dịch đã trộn được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước kali hydro sulfat 0,5M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và dung dịch thu được tiếp theo, chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp

suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được mỗi hợp chất trong số các hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(1a) (4,39g, hiệu suất: 54%), và hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(1b) (2,00g, hiệu suất: 25%).

Ví dụ tham khảo 1(1a): ^1H NMR(CDCl_3) δ : 5,84- 5,74 (m, 1H), 4,74 - 4,46 (m, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,38 - 2,18 (m, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

ESI-MS m/z 346(MH^+)

Ví dụ tham khảo 1(1b): ^1H NMR(CDCl_3) δ : 5,79 - 5,72 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 1,94 - 1,67 (m, 3H), 1,56 - 1,49 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

ESI-MS m/z 346(MH^+)

Ví dụ tham khảo 1(2a): tert-Butyl (3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohex-3-en-1-yl)carbamate

DMF (90ml) được bổ sung vào hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(1a) (9,25g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (10,2g) và ethylaxetat (3,95g), tiếp theo là thế bằng nitơ. Sau đó, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (980mg) được bổ sung vào hỗn hợp tạo ra, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong thời gian 14 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và ethylaxetat và tiếp theo, nước được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau

đó, hỗn hợp thu được như vậy được lọc qua Celite. Dịch lọc được chiết bằng etylaxetat, và tiếp đó, gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (6,51g, hiệu suất: 75%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 6,56 - 6,51 (m, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 1H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (s, 12H)

ESI-MS m/z 324(MH^+)

Ví dụ tham khảo 1(2b): tert-Butyl (3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohex-2-en-1-yl)carbamate

Sản phẩm quan tâm là thu được theo Ví dụ tham khảo 1(2a), với ngoại trừ là hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(1b) được sử dụng thay cho hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(1a).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 6,40 - 6,32 (m, 1H), 4,53 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,49 - 1,44 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (s, 12H)

ESI-MS m/z 324(MH^+)

Ví dụ tham khảo 2

Ví dụ tham khảo 2(1a): 4-((tert-Butoxycarbonyl)amino)cyclopent-1-en-1-yl triflometansulfonat

Ví dụ tham khảo 2(1b): 3-((tert-Butoxycarbonyl)amino)cyclopent-1-en-1-yl triflometansulfonat

Trong môi trường nitơ, dung dịch THF (114ml) chứa lithi hexametyldisilazit 1,0M được bổ sung vào THF (100ml), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống -78°C . Dung dịch THF (100ml) chứa tert-butyl (3-oxocyclopentyl)carbamate (9,0g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này trong thời gian 10 phút. Sau đó, N-phenyl-bis(triflometansulfonimide) (19,4g) được bổ sung vào hỗn hợp này, và tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến 0°C , tiếp theo là khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, nước, toluen và dung dịch nước natri hydroxit 5M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng toluen. Gom các lớp hữu cơ, rửa liên tiếp bằng dung dịch nước kali hydro sulfat 0,5M, dung dịch nước natrihydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :ethylacetat) để thu được mỗi hợp chất trong số các

hợp chất của Ví dụ tham khảo 2(1a) (8,61g, hiệu suất: 58%) và hợp chất của Ví dụ tham khảo 2(1b) (4,31g, hiệu suất: 29%).

Ví dụ tham khảo 2(1a): ^1H NMR(CDCl_3) δ : 5,62 - 5,56 (m, 1H), 4,87 - 4,67 (m, 1H), 4,49 - 4,23 (m, 1H), 3,07 - 2,76 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

ESI-MS m/z 332(MH^+)

Ví dụ tham khảo 2(1b): ^1H NMR(CDCl_3) δ : 5,68 - 5,61 (m, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 1H), 4,69 - 4,48 (m, 1H), 2,75 - 2,43 (m, 3H), 1,84 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

ESI-MS m/z 332(MH^+)

Ví dụ tham khảo 2(2a): tert-Butyl (3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclopent-3-en-1-yl)cacbammat

Sản phẩm quan tâm là thu được theo Ví dụ tham khảo 1(2a), với ngoại trừ là hợp chất của Ví dụ tham khảo 2(1a) được sử dụng thay cho hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(1a).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 6,50 - 6,45 (m, 1H), 4,76 - 4,58 (m, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 2H), 2,37 - 2,22 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,27 (s, 12H)

ESI-MS m/z 310(MH^+)

Ví dụ tham khảo 2(2b): tert-Butyl (3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclopent-2-en-1-yl)cacbammat

Sản phẩm quan tâm là thu được theo Ví dụ tham khảo 1(2a), với ngoại trừ là hợp chất của Ví dụ tham khảo 2(1b) được sử dụng thay cho hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(1a).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 6,42 - 6,32 (m, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (s, 12H)

ESI-MS m/z 310(MH^+)

Ví dụ tham khảo 3

Ví dụ tham khảo 3(1): tert-Butyl ((1S,3R)-3-hydroxycyclohexyl)cacbamate

(1R,3S)-3-Aminocyclohexanol (13,7g) được hòa tan trong 2-metyltetrahydrofuran (140ml), và tiếp theo, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa(70ml) được bổ sung vào dung dịch thu được. Sau đó, di-tert-butyl dicacbonat (27,5g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C , và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng 2-metyltetrahydrofuran. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Chất rắn

thu được được rửa bằng heptan để thu được sản phẩm quan tâm (22,7g, hiệu suất: 89%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4,82 - 4,58 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 - 1,04 (m, 4H)

ESI-MS m/z 216(MH^+)

Ví dụ tham khảo 3(2): (S)-tert-Butyl (3-oxocyclohexyl)carbamate

Hợp chất của Ví dụ tham khảo 3(1) (21,5g) được hòa tan trong ethylacetate (200ml), và tiếp đó, 1-methyl-2-azaadamantan N-oxyl (166mg), dung dịch nước natri bromua 5M (6ml) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100ml) được bổ sung liên tiếp vào dung dịch thu được trên đây. Sau đó, dung dịch nước natri hypoclorit 10% (100ml) được bổ sung vào dung dịch đã trộn ở nhiệt độ 0°C , và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro sulfite 10% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp thu được được pha loãng với dung dịch nước kali cacbonat 10% và tiếp theo, chiết bằng ethylacetate. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M, bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, bằng nước và bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo

là cô trong điều kiện chân không. Chất rắn thu được được rửa bằng diisopropyl ete-heptan để thu được sản phẩm quan tâm (19,4g, hiệu suất: 91%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 4,67 - 4,35 (m, 1H), 4,05 - 3,77 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,43 - 2,19 (m, 3H), 2,14 - 1,92 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)

ESI-MS m/z 214(MH^+)

Ví dụ tham khảo 3(3): (S)-5-((tert-Butoxycarbonyl)amino)cyclohex-1-en-1-yl triflometansulfonat

Dung dịch THF (160ml) chứa hợp chất của Ví dụ tham khảo 3(2) (32,3g) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch THF (780ml) chứa natri bis(trimetylsilyl)amit (60,5g), mà đã được làm mát xuống -78°C , và tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút. N-phenyl-bis(triflometansulfonimide) (64,3g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -78°C , và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này tăng lên đến 0°C , và hỗn hợp này được khuấy tiếp trong thời gian 2 giờ. Sau đó, nước và dung dịch nước natri hydroxit 1M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, hỗn hợp này được chiết bằng toluen. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước kalihydro sulfat 1M, bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, bằng nước và bằng dung

dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Heptan được bổ sung vào cặn thu được, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và tiếp theo, rửa bằng heptan để thu được sản phẩm quan tâm (41,6g, hiệu suất: 79%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 5,84 - 5,74 (m, 1H), 4,74 - 4,46 (m, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,38 - 2,18 (m, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

ESI-MS m/z 346(MH^+)

Ví dụ tham khảo 3(4): (S)-tert-Butyl (3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohex-3-en-1-yl)carbamate

Bis(pinacolato)diborane (26,5g), kaliumacetat (28,0g), triphenylphosphine (2,49g) và $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,33g) được bổ sung liên tiếp vào dung dịch toluen (450ml) chứa hợp chất của Ví dụ tham khảo 3(3) (32,8g). Nhiệt độ của hỗn hợp thu được tăng lên đến 60°C , và tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, toluen được bổ sung vào hỗn hợp này, và tiếp đó hỗn hợp thu được như vậy được lọc qua Celite. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M, bằng dung dịch axit clohydric 1M, bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, bằng nước và bằng dung dịch nước muối bão hòa,

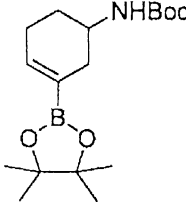
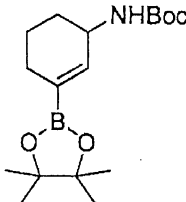
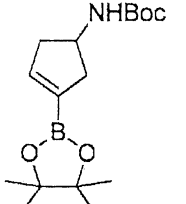
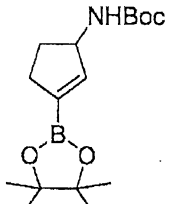
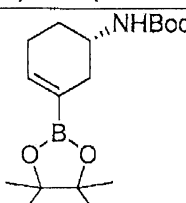
và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không.

Etylaxetat-heptan và than hoạt tính được bổ sung vào cặn thu được, và hỗn hợp thu được để yên trong 1 giờ và tiếp theo, được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và tiếp theo, xyclohexan-heptan được bổ sung vào cặn thu được. Chất rắn kết tủa tạo ra được gom bằng cách lọc và tiếp theo, rửa bằng xyclohexan-heptan để thu được sản phẩm quan tâm (21,3g, hiệu suất: 69%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 6,56 - 6,51 (m, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 1H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (s, 12H)

ESI-MS m/z 324(MH^+)

Bảng 1

	Công thức cấu tạo		Công thức cấu tạo
Ví dụ tham khảo 1(2a)		Ví dụ tham khảo 1(2b)	
Ví dụ tham khảo 2(2a)		Ví dụ tham khảo 2(2b)	
Ví dụ tham khảo 3			

Ví dụ 1

Ví dụ 1(1): tert-Butyl (3-(3-iodo-1-tosyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 1(1))

1,4-dioxan (20ml) và nước (3,3ml) được bổ sung vào 4-bromo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (2,00g), hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(2a) (4,60g) và trikaliphosphat (5,41g), tiếp theo là thế bằng nitơ, và tiếp theo, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (746mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được như vậy được khuấy ở 100°C trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và etylaxetat và tiếp theo, nước được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau đó, hỗn hợp thu được như vậy

được lọc qua Celite. Tiếp theo, chiết dịch lọc bằng etylaxetat, và gom các lớp hữu cơ, tiếp theo, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm liên hợp tương ứng. Sản phẩm liên hợp thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

DMF (30ml) được bổ sung vào sản phẩm liên hợp thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Tiếp theo, N-iodosuccinimit (2,52g) được bổ sung vào hỗn hợp này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước natrihydro sulfit 0,5M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm iot tương ứng. Sản phẩm iot thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

DMF (30ml) được bổ sung vào sản phẩm iot thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Sau đó, dung dịch natri hydrua 60% (1,02g), và tiếp đó, para-toluensulfonyl clorua (2,33g) được bổ sung vào hỗn hợp

phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp nước đá được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, chiết lớp nước bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (3,49g, hiệu suất: 58%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,35 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,72 - 5,67 (m, 1H), 4,75 - 4,59(m, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)

ESI-MS m/z 594(MH^+)

Ví dụ 1(2): N-(3-(3-Phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 1)

1,4-dioxan (1,8ml) và nước (0,3ml) được bổ sung vào hợp chất 1(1) (100mg), axit phenylboronic (31,0mg) và trikaliphosphat (89,2mg), tiếp theo là thế bằng nitor. Sau đó, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12,3mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng,

và etylaxetat và tiếp theo, nước được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau đó, hỗn hợp thu được như vậy được lọc qua Celite. Dịch lọc được chiết bằng etylaxetat, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm.

THF (1,0ml) và dung dịch THF (1,0ml) chứa tetrabutylamoni florua 1,0M được bổ sung vào cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và tiếp theo, được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm liên hợp tương ứng. Sản phẩm liên hợp thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Metanol (1ml) và dung dịch 1,4-dioxan (1ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào sản phẩm liên hợp thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Trong môi trường nitơ, diclometan (2ml) và diisopropyletylamin (0,2ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Sau đó, acryloyl clorua (0,02ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac, cloroform

và metanol được bổ sung liên tiếp vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp thu được như vậy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38,1mg, hiệu suất: 66%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}) \delta$: 8,19 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,46 - 7,23 (m, 6H), 6,93 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,30 - 6,20 (m, 1H), 6,11 (dd, $J=10,2, 16,8$ Hz, 1H), 5,69 - 5,58 (m, 1H), 5,54 - 5,41 (m, 1H), 4,14 - 3,92 (m, 1H), 2,60 - 2,45 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,66 (m, 3H), 1,49 - 1,31 (m, 1H)

ESI-MS m/z 344(MH^+)

Ví dụ 2: N-(3-(3-(Pyridin-4-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 2)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin được sử dụng thay cho axit phenylboronic.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}) \delta$: 8,60 - 8,41 (m, 2H), 8,34 - 8,16 (m, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,06 - 6,94 (m, 1H), 6,36 - 6,08 (m, 2H), 5,72 - 5,58

(m, 1H), 5,55 - 5,36 (m, 1H), 4,22 - 4,00 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,22 - 1,75 (m, 4H), 1,58 - 1,37 (m, 1H)

ESI-MS m/z 345(MH⁺)

Ví dụ 3: N-(3-(3-(1H-Pyrazol-4-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 3)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay cho axit phenylboronic.

¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 12,73 (br. s., 1H), 11,74 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,62 (br. s., 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 6,86 (d, J=4,8 Hz, 1H), 6,23 (dd, J=10,2, 17,2 Hz, 1H), 6,06 (dd, J=2,4, 17,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, J=2,4, 10,2 Hz, 1H), 5,40 (br. s., 1H), 3,91 - 3,77 (m, 1H), 2,42 (dd, J=4,6, 16,7 Hz, 1H), 2,22 - 1,94 (m, 3H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,50 - 1,35 (m, 1H)

ESI-MS m/z 334(MH⁺)

Ví dụ 4: N-(3-(3-(Pyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 4)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là axit pyridin-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,06 (br. s., 1H), 8,52 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J=1,8,4,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,37 (dd, $J=4,8, 7,3$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,24 (dd, $J=10,1, 17,0$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J=2,4, 17,0$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J=3,7, 10,1$ Hz, 1H), 5,18 (br.s., 1H), 3,89 - 3,76 (m, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,21 (ddd, $J=2,6, 9,2, 16,9$ Hz, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 3H), 1,44 - 1,28 (m, 1H)

ESI-MS m/z 345(MH^+)

Ví dụ 5: N-(3-(3-(6-(Hydroxymetyl) pyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 5)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là axit (6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,49 (s, 1H), 8,28 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=2,2, 7,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,92 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J=1,6, 16,9$ Hz, 1H), 6,09 (dd, $J=10,3, 16,9$ Hz, 1H), 5,93 - 5,83 (m, 1H), 5,62 (dd, $J=1,6, 10,3$ Hz, 1H), 5,58 (br. s., 1H), 4,87 - 4,78 (m, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 2,32 (dd, $J=3,7, 16,9$ Hz, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,75 (m, 4H)

ESI-MS m/z 375(MH^+)

Ví dụ 6: N-(3-(3-(2-Metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 6)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là axit (2-metoxypyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,83 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J=1,8, 4,8$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=1,8, 7,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J=5,1, 7,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,24 (dd, $J=10,3, 17,2$ Hz, 1H), 6,09 (dd, $J=2,6, 17,2$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J=2,6, 10,3$ Hz, 1H), 5,08 (br. s., 1H), 3,76 (s, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,31 - 2,14 (m, 1H), 1,72 - 1,44 (m, 3H), 1,39 - 1,14 (m, 1H)

ESI-MS m/z 375(MH^+)

Ví dụ 7: N-(3-(3-(4-Metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 7)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là 4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin được sử dụng thay cho axit phenylboronic.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,86 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,24 (dd, $J=9,9, 16,9$ Hz, 1H), 6,09 (dd,

$J=2,2$, 16,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, $J=2,2$, 9,9 Hz, 1H), 5,08 (br. s., 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 1,71 - 1,48 (m, 3H), 1,36 - 1,17 (m, 1H)

ESI-MS m/z 375(MH^+)

Ví dụ 8: N-(3-(3-(2-Hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 8)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là axit(2-hydroxypyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic.

1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,74 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 11,47 (br. s., 1H), 8,16 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,30 (dd, $J=9,9$, 17,6 Hz, 1H), 6,21 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 6,09 (dd, $J=2,2$, 17,6 Hz, 1H), 5,57 (dd, $J=2,2$, 9,9 Hz, 1H), 5,30 (br. s., 1H), 3,93 (br. s., 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 1,96 - 1,68 (m, 3H), 1,52 - 1,33 (m, 1H)

ESI-MS m/z 361(MH^+)

Ví dụ 9: N-(3-(3-(5-Formylfuran-2-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 9)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là axit(5-formylfuran-2-yl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10,96 (br. s., 1H), 9,55 (s, 1H), 8,33 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,73(s, 1H), 7,36 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 6,36 - 6,14 (m, 3H), 5,64 (dd, $J=1,8, 9,9$ Hz, 1H), 5,59 (br. s., 1H), 4,40 (br. s., 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,53 - 2,38 (m, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,62 - 1,40 (m, 1H)

ESI-MS m/z 362(MH^+)

[0184]

Ví dụ 10: N-(3-(3-(5-(Hydroxymetyl) furan-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 10)

Metanol (1ml) được bổ sung vào Hợp chất 9 (15mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C . Sau đó, natribohýdrua (2mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 5 phút. Sau đó, dung dịch nước muối bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (metanol :cloroform) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, hiệu suất: 87%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10,19 (br. s., 1H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,37 (t, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 2H), 6,09 - 6,01 (m,

1H), 5,75 (br. s., 2H), 5,70 - 5,55 (m, 1H), 4,68 - 4,66 (m, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,06 - 1,80 (m, 3H), 1,53 - 1,43 (m, 1H)

ESI-MS m/z 364(MH^+)

Ví dụ 11: N-(3-(3-(5-(Hydroxymetyl) pyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 11)

Hợp chất thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là axit (5-formylpyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic. Tiếp theo, hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 10, với ngoại trừ là hợp chất thu được trên đây được sử dụng thay cho Hợp chất 9.

1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,03 (s, 1H), 8,40 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,21 (dd, $J=9,9, 16,9$ Hz, 1H), 6,06(dd, $J=2,2, 16,9$ Hz, 1H), 5,55 (dd, $J=2,2, 9,9$ Hz, 1H), 5,32 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 5,22 (br. s., 1H), 4,58 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,85 - 3,68 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,16 (ddd, $J=2,4, 9,3, 16,9$ Hz, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 3H), 1,40 - 1,26 (m, 1H)

ESI-MS m/z 375(MH^+)

Ví dụ 12: N-(3-(3-(Furan-2-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 12)

DMF (1,0ml) được bổ sung vào Hợp chất 1(1) (100mg) và tributyl(furan-2-yl)stanan (90mg), tiếp theo là thể bằng nitơ. Sau đó, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong khi đun nóng ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etylaxetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được khuấy và tiếp theo, được lọc qua Celite. Dịch lọc được chiết bằng etylaxetat, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm.

Cặn thu được được hòa tan trong THF (1ml), tiếp theo, dung dịch THF (1ml) chứa tetrabutylamonium florua 1,0M được bổ sung vào dung dịch thu được. Hỗn hợp thu được như vậy được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Sau đó, dung dịch đệm phosphat 0,067M ($\text{pH}=7,4$) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm liên hợp tương ứng.

Sản phẩm liên hợp thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Metanol (1ml) và dung dịch 1,4-dioxan (1ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào sản phẩm liên hợp thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Trong môi trường nitơ, diclometan (2ml) và diisopropyletylamin (0,2ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Sau đó, acryloyl clorua (0,02ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac, cloroform và metanol được bổ sung liên tiếp vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp thu được như vậy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40,3mg, hiệu suất: 72%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD})$ δ : 8,23 - 8,15 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 6,99 - 6,88 (m, 1H), 6,49 - 6,42 (m, 1H), 6,39 - 6,22 (m, 2H), 6,22 - 6,05 (m, 1H), 5,69 - 5,56 (m, 2H), 4,35 - 4,15 (m, 1H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,16 (d, $J=9,3$ Hz, 3H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 1H)

ESI-MS m/z 334(MH^+)

Ví dụ 13: N-(3-(3-(Thiazol-5-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 13)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 12, với ngoại trừ là 5-(tributylstannyl)thiazol được sử dụng thay cho tributyl(furan-2-yl)stanan.

1H NMR($CDCl_3$ - CD_3OD) δ : 8,82 (s, 1H), 8,23 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46(s, 1H), 6,97 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,28 - 6,12 (m, 2H), 5,68 - 5,62 (m, 1H), 5,56- 5,49 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,14 - 1,78 (m, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 1H), 1,35 - 1,19 (m, 1H)

ESI-MS m/z 351(MH^+)

Ví dụ 14

Ví dụ 14(1): tert-Butyl (3-(3-(4-formylfuran-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrololo[2,3-b]-pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 14(1))

1,4-Dioxan (5,4ml) và nước (0,9ml) được bổ sung vào Hợp chất 1(1) (300mg), axit(4-formylfuran-2-yl)boronic (99mg), trikaliphosphat (268mg) và $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (37mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở $95^\circ C$ trong thời gian 7 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo,

cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :ethylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (110mg, hiệu suất: 39%).

ESI-MS m/z 562(MH^+)

Ví dụ 14(2): N-(3-(3-(4-(Hydroxymetyl) furan-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 14)

THF (0,5ml), metanol (0,5ml) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (0,3ml) được bổ sung vào Hợp chất 14(1) (50mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm.

Cặn thu được được hòa tan trong metanol (1,5ml), và dung dịch thu được tiếp theo, được làm mát xuống 0°C. Natribohyclua (4,6mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, dung dịch nước muối bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu

được sản phẩm rượu tương ứng. Sản phẩm rượu thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch diclometan (1ml) chứa sản phẩm rượu thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Diclometan (2ml) và diisopropyletylamin (0,2ml) được bổ sung vào cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Acryloyl clorua (7 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất: 48%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 10,70 (br. s., 1H), 8,21 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,29 - 6,22 (m, 1H), 6,04 (dd, $J=10,6, 16,5$ Hz, 2H), 5,81 (br. s., 1H), 5,64 - 5,59 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,21 - 4,05 (m, 1H), 2,44 - 2,22 (m, 2H), 2,17 - 1,79 (m, 4H)

ESI-MS m/z 364(MH^+)

Ví dụ 15: N-(3-(3-(4-((Dimethylamino)methyl)furan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]-pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 15)

Dicloetan (3ml) và dung dịch THF (0,53ml) of 2,0M dimethylamin được bổ sung vào Hợp chất 14(1) (100mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, axit axetic (0,06ml) và natri triacetoxymethan (377mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 20 phút. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm.

Cặn thu được được hòa tan trong THF (1ml) và metanol (1ml), và tiếp theo, dung dịch nước natri hydroxit 2M (1ml) được bổ sung vào dung dịch thu được trên đây. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ tương ứng. Sản phẩm được loại bỏ

nhóm bảo vệ thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Diclotetan (3ml) và TFA (1ml) được bổ sung vào sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Axetonitril (1,5ml), nước (1,5ml) và diisopropyletylamin (0,15ml) được bổ sung vào cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Acryloyl clorua (25 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, hiệu suất: 6%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10,44 (br. s., 1H), 8,29 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39(s, 1H), 6,95 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (dd, $J=2,2, 16,9$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J=10,6, 16,9$ Hz, 1H), 5,90 (br. s., 1H), 5,67 - 5,62 (m, 2H), 4,44 - 4,28 (m, 1H),

3,34 (s, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,25 - 2,04 (m, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 2H)

ESI-MS m/z 391(MH^+)

Ví dụ 16: N-(3-(3-(4-((Isopropylamino)metyl)furan-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 16)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 15, với ngoại trừ là isopropylamin được sử dụng thay cho dimetylamin.

1H NMR($CDCl_3$) δ : 10,72 (br. s., 1H), 8,29 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,93 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,38 - 6,25 (m, 2H), 6,12 (dd, $J=10,3$, 16,9 Hz, 1H), 6,01 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,68 - 5,54 (m, 1H), 4,45 - 4,21 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (s, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,01 (m, 3H), 1,99 - 1,78 (m, 1H), 1,78 - 1,52 (m, 1H), 1,16 - 1,11 (d, 6H)

ESI-MS m/z 405(MH^+)

Ví dụ 17

Ví dụ 17(1): tert-Butyl (3-(3-iodo-5-metoxi-1-tosyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbamit (Hợp chất 17(1))

Sản phẩm quan tâm thu được ở dạng chất rắn không màu theo Ví dụ 1(1), với ngoại trừ là 4-clo-5-metoxi-1H-pyrol[2,3-b]pyridin được sử dụng thay cho 4-bromo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,07 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,30 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 5,66 - 5,58 (m, 1H), 4,13 - 3,93(m, 1H), 3,92 - 3,87(m, 3H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,48 - 2,15 (m, 6H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 9H)

ESI-MS m/z 624(MH^+)

Ví dụ 17(2): N-(3-(3-(Furan-2-yl)-5-metoxi-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)-xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 17)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 12, với ngoại trừ là Hợp chất 17(1) được sử dụng thay cho Hợp chất 1(1).

^1H NMR($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 6,49 - 6,37 (m, 1H), 6,36 - 6,09 (m, 3H), 5,72 - 5,57 (m, 1H), 5,53 - 5,36 (m, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 1H), 3,98 - 3,81 (m, 3H), 2,72 - 1,62 (m, 6H)

ESI-MS m/z 364(MH^+)

Ví dụ 18

Ví dụ 18(1): 4-clo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin (Hợp chất 18(1))

1,4-Dioxan (15ml), dung dịch nước natri cacbonat 2M (3ml) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (122mg) được bổ sung vào 4-clo-5-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin (835mg) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-

1H-pyrazol (749mg), và tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến 100°C, tiếp theo là khuấy trong thời gian 13 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm quan tâm (573mg, hiệu suất: 82%).

ESI-MS m/z 233(MH⁺)

Ví dụ 18(2): tert-Butyl (3-(3-iodo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 18(2))

Sản phẩm quan tâm thu được theo Ví dụ 1(1), với ngoại trừ là Hợp chất 18(1) được sử dụng thay cho 4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin.

ESI-MS m/z 674(MH⁺)

Ví dụ 18(3): N-(3-(3-(Furan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 18)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 12, với ngoại trừ là Hợp chất 18(2) được sử dụng thay cho Hợp chất 1(1).

¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 11,97 (br. s., 1H), 8,32 - 8,22 (m, 1H), 8,00 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 3H), 6,49 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,34 (t, J=2,6 Hz, 1H), 6,21 -

6,08 (m, 1H), 6,06 - 5,97 (m, 1H), 5,52 (dd, $J=2,6, 9,9$ Hz, 1H), 5,44 - 5,32 (m, 1H), 3,96 - 3,69 (m, 4H), 2,29 - 1,98 (m, 2H), 1,96 - 1,65 (m, 3H), 1,33 (dq, $J=5,3, 11,7$ Hz, 1H)

ESI-MS m/z 414(MH^+)

Ví dụ 19: N-(3-(5-(1-Metyl-1H-pyrazolo-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 19)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 1(2), với ngoại trừ là Hợp chất 18(2) được sử dụng thay cho Hợp chất 1(1), và axit 3-pyridinboronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic.

1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,96 (br. s., 1H), 8,52 - 8,45 (m, 2H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 7,92 - 7,73 (m, 2H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J=1,8, 5,0, 7,4$ Hz, 1H), 6,17 - 6,07 (m, 1H), 6,00 (dd, $J=2,6, 17,2$ Hz, 1H), 5,50 (dd, $J=1,5, 9,9$ Hz, 1H), 5,42 - 5,27 (m, 1H), 3,84 (d, $J=7,3$ Hz, 3H), 3,71 - 3,34 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,80 (m, 2H), 1,74 - 1,46 (m, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H)

ESI-MS m/z 425(MH^+)

Ví dụ 20

Ví dụ 20(1): Metyl 4-(5-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohex-1-en-1-yl)-3-iodo-1-tosyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 20(1))

Sản phẩm quan tâm thu được theo Ví dụ 1(1), với ngoại trừ là methyl 4-clo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-carboxylat được sử dụng thay cho 4-bromo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin.

ESI-MS m/z 652(MH^+)

Ví dụ 20(2) Methyl 4-(5-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohex-1-en-1-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 20(2))

DMF (5ml) được bổ sung vào Hợp chất 20(1) (375mg) và tributyl(furan-2-yl)stanan (0,217ml), tiếp theo là thể bằng nitơ. Sau đó, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (40,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và nhiệt độ của hỗn hợp thu được tăng lên đến $120^\circ C$, tiếp theo là khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước, bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không, để thu được sản phẩm liên hợp tương ứng. Sản phẩm liên hợp thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

THF (10ml) và dung dịch THF (5ml) chứa tetrabutylamoni florua 1,0M được bổ sung vào sản phẩm liên hợp thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch nước

natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gôm các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (187mg, hiệu suất: 74%).

ESI-MS m/z 438(MH^+)

Ví dụ 20(3): Metyl 4-(5-acrylamitxyclohex-1-en-1-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-cacboxylat (Hợp chất 20)

Metanol (0,5ml) và dung dịch 1,4-dioxan (2ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào Hợp chất 20(2) (44,0mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Trong môi trường nitơ, diclometan (1,5ml), etanol (0,5ml) và diisopropyletylamin (0,11ml) được bổ sung vào hỗn hợp này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được như vậy được làm mát xuống 0°C. Acryloyl clorua (0,010ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch metanol chứa dung dịch amoniac 7M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ.

Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng dung dịch cloroform chứa 20% etanol. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,7mg, hiệu suất: 60%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,37 (br. s., 1H), 8,69 (s, 1H), 8,01 (br. s., 1H), 7,73 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 6,55 - 6,49 (m, 1H), 6,39 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,20 (dd, $J=10,1, 17,0$ Hz, 1H), 6,06 (dd, $J=2,2, 16,9$ Hz, 1H), 5,55 (dd, $J=2,2, 9,9$ Hz, 1H), 5,32 - 5,14 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,37 - 2,00 (m, 3H), 1,94 - 1,64 (m, 2H), 1,60 - 1,28 (m, 1H)

ESI-MS m/z 392(MH^+)

Ví dụ 21

Ví dụ 21(1): tert-Butyl (3-(5-carbamoyl-3-(furan-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)carbamate (Hợp chất 21(1))

Metanol (1ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1M(1ml) được bổ sung vào Hợp chất 20(2) (92mg), và tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến 80°C, tiếp theo là khuấy trong thời gian 13 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 0°C, và tiếp theo, dung dịch axit clohydric 1M được bổ sung vào hỗn hợp này để pha loãng. Sau đó, hỗn hợp thu được được chiết bằng

dung dịch cloroform chứa 20% etanol. Gôm các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit cacboxylic tương ứng. Axit cacboxylic thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

DMF (2ml), amoniclorua (45,0mg), diisopropyletylamin (0,183ml) và HBTU (159mg) được bổ sung vào axit cacboxylic thu được, và tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến 80°C, tiếp theo là khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng dung dịch cloroform chứa 20% etanol. Gôm các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm quan tâm (77,2mg, hiệu suất: 87%).

ESI-MS m/z 423(MH^+)

Ví dụ 21(2): 4-(5-Acrylamitxyclohex-1-en-1-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-cacboxamit (Hợp chất 21)

Etanol (0,5ml) và dung dịch 1,4-dioxan (2ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào Hợp chất 21(1) (77,2mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Trong môi trường nitơ, etanol (1,8ml) và

diisopropyletylamin (0,160ml) được bổ sung vào hỗn hợp này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Dung dịch axetonitril (0,100ml) chứa acryloyl clorua 2M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch metanol chứa dung dịch amoniac 7M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp thu được như vậy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng dung dịch cloroform chứa 20% etanol. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (45,4mg, hiệu suất: 66%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,16 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (br. s., 1H), 7,92 (br. s., 1H), 7,69 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,48 (br. s., 1H), 6,51 (dd, $J=1,8, 2,9$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J=9,9, 17,2$ Hz, 1H), 6,07 (dd, $J=2,2, 16,9$ Hz, 1H), 5,55 (dd, $J=2,6, 9,9$ Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 3,92 (br. s, 1H), 2,38 - 2,06 (m, 2H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,44 (m, 2H)

ESI-MS m/z 377(MH^+)

Ví dụ 22: 4-(5-Acrylamitxyclohex-1-en-1-yl)-3-(furan-2-yl)-N-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-cacboxamit (Hợp chất 22)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo các Ví dụ 21(1) và 21(2), với ngoại trừ là dung dịch metanol chứa 40% metylamin được sử dụng thay cho amoniaclorua.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,16 (br. s., 1H), 8,47 - 8,19 (m, 2H), 7,99 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J=1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,21 (dd, $J=9,9, 16,9$ Hz, 1H), 6,13 - 6,05 (m, 1H), 5,56 (dd, $J=2,2, 9,9$ Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 3,92 (br. s., 1H), 2,75 (d, $J=4,4$ Hz, 3H), 2,25 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,81 - 1,49 (m, 1H)

ESI-MS m/z 391(MH^+)

Ví dụ 23: 4-(5-Acrylamitxyclohex-1-en-1-yl)-3-(furan-2-yl)-N,N-dimetyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-cacboxamit (Hợp chất 23)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo các Ví dụ 21(1) và 21(2), với ngoại trừ là dung dịch THF chứa dimetylamin 2M được sử dụng thay cho amoniaclorua.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,19 (br. s., 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (br. s., 1H), 7,74 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,53 (dd, $J=1,7, 3,2$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,21 (dd, $J=9,9, 17,2$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J=2,3, 17,2$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J=2,4, 10,2$

Hz, 1H), 5,43 (br. s., 1H), 3,86 (br. s., 1H), 2,99 (s, 3H), 2,78 (br. s., 3H), 2,22 (br. s., 1H), 2,03 (br. s., 3H), 1,71 (br. s., 1H), 1,44 (br. s., 1H)

ESI-MS m/z 405(MH⁺)

Ví dụ 24

Ví dụ 24(1): tert-Butyl (3-(5-formyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 24(1))

1,4-Dioxan (20ml), dung dịch nước natri cacbonat 2M (6ml) và Pd(PPh₃)₄ (318mg) được bổ sung vào 4-clo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-cacbaldehyt (1,00g) và hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(2a) (1,96g), và tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến 100°C, tiếp theo là khuấy trong thời gian 14 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm quan tâm (1,70g, hiệu suất: 91%).

ESI-MS m/z 342(MH⁺)

Ví dụ 24(2): tert-Butyl (3-(5-formyl-3-iodo-1-tosyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 24(2))

DMF (5ml) được bổ sung vào Hợp chất 24(1) (341mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Sau đó, N-iodosuccinimit (247mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro sulfit 10% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được pha loãng với dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và tiếp theo, chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm iot tương ứng. Sản phẩm iot thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

DMF (5ml) được bổ sung vào sản phẩm iot thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Tiếp theo, dung dịch natri hydrua 60% (96,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được như vậy được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và tiếp theo, para-toluensulfonyl clorua (229mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng

ethylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :ethylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (352mg, hiệu suất: 57%).

ESI-MS m/z 622(MH^+)

Ví dụ 24(3): tert-Butyl (3-(5-formyl-3-(furan-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 24(3))

DMF (3ml) được bổ sung vào Hợp chất 24(2) (186mg) và tributyl(furan-2-yl)stanan (0,113ml), tiếp theo là thế bằng nitơ. Sau đó, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (21,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến $120^\circ C$, tiếp theo là khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng ethylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước, bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm liên hợp tương ứng. Sản phẩm liên hợp thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

THF (6ml) và dung dịch THF (2ml) chứa tetrabutylamoni florua 1,0M được bổ sung vào sản phẩm liên hợp thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (110mg, hiệu suất: 90%).

ESI-MS m/z 408(MH^+)

Ví dụ 24(4): tert-Butyl (3-3-(furan-2-yl)-5-(hydroxymetyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbamat (Hợp chất 24(4))

Metanol (3ml) được bổ sung vào Hợp chất 24(3) (55,0mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Natribohryua (22,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước, bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và bằng dung dịch

nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm quan tâm (53,2mg, hiệu suất: 96%).

ESI-MS m/z 410(MH^+)

Ví dụ 24(5): N-(3-(3-(Furan-2-yl)-5-(hydroxymetyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 24)

Etanol (0,5ml) và dung dịch 1,4-dioxan (2ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào Hợp chất 24(4) (53,2mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Trong môi trường nitơ, diclometan (1,5ml), etanol (0,5ml) và diisopropyletylamin (0,114ml) được bổ sung vào hỗn hợp này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Acryloyl clorua (0,012ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch metanol chứa dung dịch amoniac 7M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng dung dịch cloroform chứa 20% etanol. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm.

Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,9mg, hiệu suất: 49%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,90 (br. s., 1H), 8,28 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 6,52 - 6,47 (m, 1H), 6,37 (t, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,24 - 6,14 (m, 1H), 6,05 (dd, $J=2,2, 16,9$ Hz, 1H), 5,54 (dd, $J=2,2, 9,9$ Hz, 1H), 5,45 - 5,33 (m, 1H), 5,04 (td, $J=5,4, 18,2$ Hz, 1H), 4,63 - 4,45 (m, 2H), 3,92 (br. s., 1H), 2,33 - 2,06 (m, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,59 - 1,27 (m, 1H)

ESI-MS m/z 364(MH^+)

Ví dụ 25

Ví dụ 25(1): tert-Butyl (3-(5-formyl-3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 25(1))

DMF (3,2ml) được bổ sung vào Hợp chất 24(1) (215mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C . N-iodosuccinimit (156mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro sulfit 10% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C , và tiếp theo, hỗn hợp thu được được pha loãng với dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và tiếp theo, chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước

muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm iot tương ứng. Sản phẩm iot thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

DMF (3,2ml) được bổ sung vào sản phẩm iot thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Sau đó, dung dịch natri hydrua 60% (60,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được như vậy được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và tiếp theo, 2-(trimetylsilyl)etoxymetylclorua (0,134ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (190mg, hiệu suất: 50%).

ESI-MS m/z 598(MH^+)

Ví dụ 25(2): tert-Butyl (3-(3-(furan-2-yl)-5-(hydroxymethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)-etoxy)methyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 25(2))

DMF (3,2ml) được bổ sung vào Hợp chất 25(1) (190mg) và tributyl(furan-2-yl)stanan (0,120ml), tiếp theo là thể bằng nitơ. Sau đó, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (22,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến 120°C , tiếp theo là khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm liên hợp tương ứng. Sản phẩm liên hợp thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Metanol (2,5ml) được bổ sung vào sản phẩm liên hợp thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C . Natribohýdrua (37,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C , và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước,

bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm quan tâm (117mg, hiệu suất: 68%).

ESI-MS m/z 540(MH^+)

Ví dụ 25(3): tert-Butyl (3-(3-(furan-2-yl)-5-(metoxymetyl)-1-((2-(trimethylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 25(3))

DMF (1ml) được bổ sung vào Hợp chất 25(2) (54,0mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Sau đó, dung dịch natri hydrua 60% (10,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và tiếp theo, iodometan (0,008ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được như vậy được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất

giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (26,1mg, hiệu suất: 47%).

ESI-MS m/z 554(MH^+)

Ví dụ 25(4): N-(3-(3-(Furan-2-yl)-5-(metoxymetyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 25)

THF (1ml) và dung dịch THF (0,235ml) chứa tetrabutylamoni florua 1,0M được bổ sung vào Hợp chất 25(3) (26,1mg), và tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến 70°C, tiếp theo là khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gôm các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ tương ứng thu được hợp chất được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Etanol (0,5ml) và dung dịch 1,4-dioxan (2ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Trong môi trường nito,

THF (0,5ml), dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa(0,5ml) và diisopropyletylamin (0,013ml) được bổ sung vào hỗn hợp này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Dung dịch chứa acryloyl clorua 2M trong axetonitril (0,021ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,4mg, hiệu suất: 58%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,98 (br. s., 1H), 8,23 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=7,5,18,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=1,1, 9,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,53 - 6,48(m, 1H), 6,38 (dd, $J=3,1, 6,8$ Hz, 1H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 6,10 - 6,00 (m, 1H), 5,54 (td, $J=2,9, 9,9$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,93 (br. s., 1H), 3,25 (d, $J=10,6$ Hz, 3H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 1H)

ESI-MS m/z 378(MH^+)

Ví dụ 26

Ví dụ 26(1): tert-Butyl (3-(5-((dimethylamino)metyl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 26(1))

THF (1,1ml), dung dịch THF (0,067ml) chứa dimetylamin 2M và triphenylphosphin (35,0mg) được bổ sung vào Hợp chất 24(4) (45,8mg), và tiếp theo, diisopropyl azodicacboxylat (0,026ml) được bổ sung vào hỗn hợp trên đây ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng dung dịch cloroform chứa 20% etanol. Gôm các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm quan tâm (12,4mg, hiệu suất: 25%).

Ví dụ 26(2) N-(3-(5-((Dimethylamino)metyl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 26)

Etanol (0,5ml) và dung dịch 1,4-dioxan (2ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào Hợp chất 26(1) (12,4mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Trong môi trường nitơ, etanol (1ml) và diisopropyletylamin (0,049ml) được bổ sung vào hỗn hợp này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Dung dịch axetonitril (0,017ml) chứa

acryloyl clorua 2M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch metanol chứa dung dịch amoniac 7M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp thu được như vậy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng dung dịch cloroform chứa 20% etanol. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel bazơ (etylaxetat : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,3mg, hiệu suất: 66%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,90 (br. s., 1H), 8,21 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=7,7,16,9$ Hz, 1H), 7,65 (td, $J=0,9, 10,3$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,49 (ddd, $J=1,8, 3,0, 7,6$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J=3,1, 8,6$ Hz, 1H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 6,10 - 6,00 (m, 1H), 5,59 - 5,49 (m, 1H), 5,36 (d, $J=19,1$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 1H), 2,34 - 2,16 (m, 3H), 2,14 - 2,09 (m, 6H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 1H)

ESI-MS m/z 391(MH^+)

Ví dụ 27: N-(3-(3-(Furan-2-yl)-5-(morpholinometyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 27)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo các Ví dụ 26(1) và 26(2), với ngoại trừ là morpholin được sử dụng thay cho dung dịch THF chứa dimetylamin 2M.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,92 (br. s., 1H), 8,18 (d, $J=18,0$ Hz, 1H), 7,95 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=2,6, 6,2$ Hz, 1H), 6,49 (td, $J=2,5, 10,7$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J=2,9, 15,4$ Hz, 1H), 6,28 - 6,13 (m, 1H), 6,10 - 5,99 (m, 1H), 5,59 - 5,49 (m, 1H), 5,39 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 3,93 (br. s., 1H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 4H), 3,19 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 2,43 - 2,17 (m, 7H), 2,14 - 1,91 (m, 2H), 1,77 (br. s., 1H)

ESI-MS m/z 433(MH^+)

Ví dụ 28

Ví dụ 28(1): N-(3-(3-Iodo-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 28(1))

Metanol (60ml) và dung dịch 1,4-dioxan (10ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào Hợp chất 1(1) (5,91g), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và diclometan (60ml) và tiếp theo, diisopropyletylamin (8,89ml) được bổ sung vào chất cô đặc. Hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C . Acryloyl clorua (1,13ml) được bổ sung vào hỗn hợp

phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac, cloroform và metanol được bổ sung liên tiếp vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp thu được như vậy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform. Gôm các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (3,90g, hiệu suất: 72%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8,34 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,29 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 6,33 - 6,27 (m, 1H), 6,14 - 6,05 (m, 1H), 5,85 (br. d, $J=6,1$ Hz, 1H), 5,76 - 5,71 (m, 1H), 5,66 - 5,62 (m, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 4H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, $J=1,0$ Hz, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H)

ESI-MS m/z 548(MH^+)

Ví dụ 28(2): N-(3-(3-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 28)

1,4-Dioxan (1,2ml) và nước (0,2ml) được bổ sung vào Hợp chất 28(1) (36,7mg), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (21,0mg) và trikaliphosphat (35,6mg), tiếp theo là thế bằng nitơ. Sau đó,

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4,9mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và etylaxetat và tiếp theo, nước được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được như vậy được lọc qua Celite. Dịch lọc được chiết bằng etylaxetat, và gom các lớp hữu cơ, tiếp theo, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm.

THF (0,5ml) và dung dịch THF (0,5ml) chứa tetrabutylamoni florua 1,0M được bổ sung vào cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và tiếp theo, dung dịch đệm phosphat 0,067M ($\text{pH}=7,4$) được bổ sung vào chất cô đặc. Lớp nước được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14,0mg, hiệu suất: 60%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD})$ δ : 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,30 - 6,11 (m, 2H), 5,66 - 5,57 (m, 2H), 4,11 - 3,99

(m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,26 - 1,76 (m, 4H), 1,59 - 1,39 (m, 1H)

ESI-MS m/z 348(MH⁺)

Ví dụ 29: N-(3-(3-(1-(Oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là 1-(oxetan-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

¹H NMR(CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,89 (d, J=5,1 Hz, 1H), 6,30 - 6,21 (m, 1H), 6,14 (dd, J=10,2, 17,1 Hz, 1H), 5,67 - 5,50 (m, 3H), 5,16 - 5,07 (m, 4H), 4,03 - 3,85 (m, 1H), 2,64 - 2,50 (m, 1H), 2,05 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,39 (m, 1H)

ESI-MS m/z 390(MH⁺)

Ví dụ 30: N-(3-(3-(xyclohex-1-en-1-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 30)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là 2-(xyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,20 - 8,04 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 6,37 - 6,22 (m, 1H), 6,21 - 6,09 (m, 1H), 5,93 - 5,79 (m, 1H), 5,76 - 5,54 (m, 2H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 2,88 - 2,69 (m, 1H), 2,48 - 1,98 (m, 8H), 1,68 (m, 5H)

ESI-MS m/z 348(MH^+)

Ví dụ 31: N-(3-(3-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 31)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,20 - 8,07 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 6,34 - 6,07 (m, 2H), 5,94 - 5,81 (m, 1H), 5,78 - 5,58 (m, 2H), 4,41 - 4,17 (m, 3H), 4,04 - 3,80 (m, 2H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,51 - 2,23 (m, 5H), 2,09 - 1,91 (m, 1H), 1,70 - 1,51 (m, 1H)

ESI-MS m/z 350(MH^+)

Ví dụ 32: N-(3-(3-(3-Oxocyclohex-1-en-1-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 32)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-2-enon được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,24 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,06 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 6,44 - 6,20 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,74 - 5,52 (m, 2H), 4,51 - 4,25 (m, 1H), 3,06 - 2,61 (m, 3H), 2,59 - 2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,04 (m, 5H), 2,00 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,56 (m, 1H)

ESI-MS m/z 362(MH^+)

Ví dụ 33: N-(3-(3-(Xycloxycclopent-1-en-1-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 33)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là 2-(xyclopent-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,13 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J=1,7, 17,1$ Hz, 1H), 6,16 (dd, $J=10,0, 17,1$ Hz, 1H), 5,87 - 5,80(m, 1H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 5,65 (dd, $J=1,7, 10,0$ Hz, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,43 - 2,19 (m, 4H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,72 - 1,55 (m, 1H)

ESI-MS m/z 334(MH^+)

Ví dụ 34: N-(3-(3-(2,5-Dihydrofuran-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 34)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là 2-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,18 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,93 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J=2,0, 17,1$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J=9,8, 17,1$ Hz, 1H), 5,92 - 5,81 (m, 2H), 5,65 (dd, $J=2,0, 9,8$ Hz, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 4H), 4,38 - 4,21 (m, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 1H), 2,46 - 2,24 (m, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 1H)

ESI-MS m/z 336(MH^+)

Ví dụ 35: N-(3-(3-(4,5-Dihydrofuran-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 35)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là 2-(4,5-dihydrofuran-3-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,14 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,52 - 6,45 (m, 1H), 6,28 (dd, $J=1,7, 16,8$ Hz, 1H), 6,17 (dd, $J=10,2, 16,8$ Hz, 1H), 5,92 - 5,85 (m, 1H), 5,65 (dd, $J=1,7, 10,2$ Hz, 1H), 4,55 - 4,42 (m,

2H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,46 - 2,23 (m, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 1H)

ESI-MS m/z 336(MH^+)

Ví dụ 36: N-(3-(3-(6-Metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 36)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

1H NMR($CDCl_3$) δ : 11,09 (br. s., 1H), 8,31 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=2,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,95 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,36 - 6,25 (m, 2H), 5,97 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J=3,7, 8,1$ Hz, 1H), 5,41 - 5,28 (m, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,24 - 1,94 (m, 4H), 1,89 - 1,69 (m, 1H)

ESI-MS m/z 375(MH^+)

Ví dụ 37: N-(3-(3-(6-Flopyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 37)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là axit(6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 11,75 (s, 1H), 8,33 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,37 - 6,24 (m, 2H), 6,03 - 5,92 (m, 1H), 5,68 - 5,64 (m, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 4,30 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 2,82 - 2,63 (m, 1H), 2,27 - 2,05 (m, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 2H)

ESI-MS m/z 363(MH^+)

Ví dụ 38: N-(3-(3-(2-Flopyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 38)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là axit(2-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 11,34 (br. s., 1H), 8,34 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 7,83 (ddd, $J=2,0, 7,2, 9,4$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,01 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,45 - 6,33 (m, 2H), 6,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J=2,9, 8,4$ Hz, 1H), 5,21 (t, $J=3,7$ Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,35 (dd, $J=4,0, 17,2$ Hz, 1H), 1,94 (br. s., 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,77 - 1,58 (m, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 1H)

ESI-MS m/z 363(MH^+)

Ví dụ 39: N-(3-(3-(6-Aminopyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 39)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là axit(6-aminopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,79 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=2,6$, 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J=10,3$, 17,2 Hz, 1H), 6,08 (dd, $J=2,2$, 17,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,57 (dd, $J=2,2$, 10,3 Hz, 1H), 5,22 (br. s., 1H), 4,01 - 3,81 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,96 - 1,66 (m, 3H), 1,53 - 1,32 (m, 1H)

ESI-MS m/z 360(MH^+)

Ví dụ 40: N-(3-(3-(6-(Diflometoxy) pyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 40)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là 2-(diflometoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 11,77 (br. s., 1H), 8,31 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=2,6$, 8,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,28 (m, 2H), 6,96 - 6,92 (m, 2H), 6,32 (dd, $J=1,5$, 16,9 Hz, 1H), 6,18 (dd, $J=10,1$, 16,9 Hz, 1H), 5,88 (d, $J=8,2$ Hz,

1H), 5,65 (dd, J=1,5, 10,1 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 4,29 - 4,11 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,39 (br. s., 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 1H), 1,60 - 1,40 (m, 1H)

ESI-MS m/z 411(MH⁺)

Ví dụ 41: N-(3-(3-(2-(Diflometoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)-xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 41)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là 2-(diflometoxy)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

¹H NMR(CDCl₃) δ: 10,35 (br. s., 1H), 8,30 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=1,8, 4,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=1,8, 7,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,27 (m, 1H), 7,19 (dd, J=4,8, 7,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J=5,1 Hz, 1H), 6,30 (dd, J=1,5, 16,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, J=10,3, 16,9 Hz, 1H), 5,65 (dd, J=1,5, 10,3 Hz, 1H), 5,49 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 2,72 (dd, J=4,8, 17,2 Hz, 1H), 2,53 - 2,27 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,67 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H)

ESI-MS m/z 411(MH⁺)

Ví dụ 42: N-(3-(3-(2-Aminopyridin-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 42)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 28(2), với ngoại trừ là axit(2-aminopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 9,50 (br. s., 1H), 8,31 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J=1,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,95 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J=16,5$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 4,58 - 4,09 (m, 2H), 2,91 (br. s., 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 1H), 1,54 - 1,33 (m, 3H)

ESI-MS m/z 360(MH^+)

[0233]

Ví dụ 43: 3-(4-(5-Acrylamitxyclohex-1-en-1-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl)-pyridin 1-oxit (Hợp chất 43)

DMF (1,5ml) được bổ sung vào Hợp chất 28(1) (100mg) và 3-(tributylstannyl)pyridin 1-oxit (100mg), tiếp theo là thể bằng nitơ. Sau đó, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ (12,8mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong khi đun nóng ở 100°C trong thời gian 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo,

dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và cloroform được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được như vậy được khuấy, và tiếp theo, được lọc qua Celite. Dịch lọc được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, tiếp theo, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm liên hợp tương ứng. Sản phẩm liên hợp thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

THF (0,8ml) và dung dịch THF (0,8ml) chứa tetrabutylamoni florua 1,0M được bổ sung vào sản phẩm liên hợp thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch đệm phosphat 0,067M (pH=7,4) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,3mg, hiệu suất: 7%).

^1H NMR($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,35 - 8,03 (m, 3H), 7,57 - 7,36 (m, 3H), 7,04 (t, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 6,36 - 6,17 (m, 2H), 5,69 - 5,54 (m, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 1H), 2,93 - 2,73 (m, 1H), 2,30 - 1,74 (m, 4H), 1,65 - 1,45 (m, 1H)

ESI-MS m/z 361(MH^+)

Ví dụ 44: 4-(4-(5-Acrylamitxyclohex-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-pyridin 1-oxit (Hợp chất 44)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 43, với ngoại trừ là 4-(tributylstannyl)pyridin 1-oxit được sử dụng thay cho 3-(tributylstannyl)pyridin 1-oxit.

^1H NMR($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,35 - 8,15 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,03 (d, $J=5,1\text{ Hz}$, 1H), 6,27 (dd, $J=2,0, 17,1\text{ Hz}$, 1H), 6,18 (dd, $J=9,8, 17,1\text{ Hz}$, 1H), 5,64 (dd, $J=2,0, 9,8\text{ Hz}$, 1H), 5,59 - 5,53 (m, 1H), 4,19 - 3,96 (m, 1H), 2,80 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 1,79 (m, 5H)

ESI-MS m/z 361(MH^+)

Ví dụ 45

Ví dụ 45(1) 4-clo-3-iodo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-cacbonitril (Hợp chất 45(1))

DMF (9ml) và kali hydroxit (589mg) được bổ sung vào 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-cacbonitril (533mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, iot (1,14g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước natrithiosulfate 10%, và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không, để thu được sản phẩm iot tương ứng. Sản phẩm iot thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

DMF (9ml) được bổ sung vào sản phẩm iot thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Sau đó, dung dịch natri hydrua 60% (144mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được như vậy được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, và tiếp theo, para-toluensulfonyl clorua (858mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và tiếp theo, rửa bằng etylaxetat và nước để thu được sản phẩm quan tâm (767mg, hiệu suất: 56%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,59 (s, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 3H), 7,34 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H)

ESI-MS m/z 458(MH^+)

Ví dụ 45(2): 4-clo-3-(furan-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-cacbonitril
(Hợp chất 45(2))

DMF (10ml) được bổ sung vào Hợp chất 45(1) (458mg) và tributyl(furan-2-yl)stanan (0,35ml), tiếp theo là thể bằng nitơ. Sau đó, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ (35mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, nhiệt độ của hỗn hợp thu được được tăng đến 100°C , tiếp theo là khuấy trong thời gian 15 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để pha loãng, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước, bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (348mg, hiệu suất: 88%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,62 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J=0,7, 3,4$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J=1,7, 3,4$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H)

ESI-MS m/z 398(MH^+)

Ví dụ 45(3): N-(3-(5-Cyano-3-(furan-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)-xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 45)

1,4-Dioxan (3,0ml) và nước (0,5ml) được bổ sung vào Hợp chất 45(2) (80mg), hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(2a) (156mg) và trikaliphosphat (175mg), tiếp theo là thể bằng nitor. Sau đó, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (24,0mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và etylaxetat và tiếp theo, nước được bổ sung vào hỗn hợp này. Tiếp theo, hỗn hợp thu được như vậy được lọc qua Celite. Dịch lọc được chiết bằng etylaxetat, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, bằng dung dịch nước muối bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm.

THF (1ml) và dung dịch THF (1ml) chứa tetrabutylamoni florua 1,0M được bổ sung vào cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Dung dịch đệm phosphat 0,067M (pH=7,4) được bổ sung vào cặn, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel

(cloroform : metanol) để thu được sản phẩm liên hợp tương ứng. Sản phẩm liên hợp thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Metanol (1ml) và dung dịch 1,4-dioxan (1ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào sản phẩm liên hợp thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Trong môi trường nitơ, diclometan (3ml) và diisopropyletylamin (0,3ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Sau đó, acryloyl clorua (0,03ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 20 phút. Dung dịch nước amoniac, cloroform và metanol được bổ sung liên tiếp vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp thu được như vậy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (52,2mg, hiệu suất: 44%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD})$ δ : 8,51 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 6,50 (dd, $J=2,0$, 3,2 Hz, 1H), 6,41 (dd, $J=0,7$, 3,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, $J=1,7$, 17,1 Hz, 1H), 6,16 (dd,

$J=10,2, 17,1$ Hz, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,65 (dd, $J=1,7, 10,2$ Hz, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,36 - 2,07 (m, 3H), 1,91 - 1,72 (m, 2H)

ESI-MS m/z 359(MH^+)

Ví dụ 46: N-(3-(5-Cyano-3-(furan-2-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclopent-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 46)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 45(3), với ngoại trừ là hợp chất của Ví dụ tham khảo 2(2a) được sử dụng thay cho hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(2a).

1H NMR($CDCl_3$ - CD_3OD) δ : 8,53 (s, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 2H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 6,39 - 6,06 (m, 3H), 5,78 - 5,60 (m, 2H), 4,77 - 4,62 (m, 1H), 3,08 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,37 (m, 2H)

ESI-MS m/z 345(MH^+)

Ví dụ 47

Ví dụ 47(1): 4-clo-1-tosyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbaldehyt (Hợp chất 47(1))

DMF (50ml) được bổ sung vào 4-clo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbaldehyt (1,81g), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống $0^\circ C$. Sau đó, dung dịch natri hydrua 60% (1,2g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó,

para-toluensulfonyl clorua (3,43g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, đá và nước được bổ sung liên tiếp vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và tiếp theo, rửa cặn bằng nước để thu được sản phẩm quan tâm (3,28g, hiệu suất: 98%).

ESI-MS m/z 335(MH^+)

Ví dụ 47(2): tert-Butyl (3-(3-formyl-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 47(2))

1,4-Dioxan (44ml) và dung dịch nước natri cacbonat 2M (6,57ml) được bổ sung vào Hợp chất 47(1) (2,20g), hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(2a) (2,34g) và $Pd(PPh_3)_4$ (1,14mg), tiếp theo là thế bằng nitơ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong thời gian 10 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (2,05g, hiệu suất: 63%).

ESI-MS m/z 496(MH^+)

Ví dụ 47(3): axit 4-(5-((tert-Butoxycarbonyl)amino)cyclohex-1-en-1-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carboxylic (Hợp chất 47(3))

Dung dịch tert-butanol (25ml) và 2-methyl-2-buten (1,71ml) được bổ sung vào Hợp chất 47(2) (1,0g), và dung dịch nước (10ml) chứa natri clorit (1,37g) và tiếp theo, natri dihydro phosphat (970mg) được bổ sung vào hỗn hợp trên đây trong điều kiện làm mát trên đá. Hỗn hợp thu được như vậy được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và tiếp theo, chiết bằng cloroform. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :ethylacetat) để thu được sản phẩm quan tâm (1,09g, hiệu suất: 99%).

ESI-MS m/z 512(MH^+)

Ví dụ 47(4): tert-Butyl (3-(3-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo [2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)carbamate (Hợp chất 47(4))

DMF (10ml), HATU (1,48g) và diisopropyletylamin (0,66ml) được bổ sung vào Hợp chất 47(3) (500mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac (0,81ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp thu được như vậy trong thời gian 5 phút. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ

sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa liên tiếp bằng nước và dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (metanol :cloroform) để thu được sản phẩm carbamoyl tương ứng (380mg, hiệu suất: 78%).

N,N-Dimetylformamitdimetylaxetal (3ml) được bổ sung vào sản phẩm carbamoyl thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong thời gian 40 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydroxit 1M (0,28ml), hydroxyamin hydroclorua (20mg) và axit axetic (1,8ml) được bổ sung vào cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, và được khuấy tiếp ở 60°C trong thời gian 4 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (32mg, hiệu suất: 20%).

ESI-MS m/z 536(MH^+)

Ví dụ 47(5): N-(3-(3-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)-xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 47)

Diclometan (1ml) và TFA (0,30ml) được bổ sung vào Hợp chất 47(4) (27mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Diisopropyletylamin (25 μ L) được bổ sung vào dung dịch ethanol (1ml) chứa cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Tiếp theo, acryloyl clorua (5 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, dung dịch nước muối bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm acrylamit tương ứng. Sản phẩm acrylamit thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. THF (0,5ml), metanol (0,5ml) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (0,3ml) được bổ sung liên tiếp vào sản phẩm acrylamit thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn

thu được được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2mg, hiệu suất: 12%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,59 (br. s., 1H), 11,71 (br. s., 1H), 8,28 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,30(dd, $J=10,1, 17,0$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J=2,2, 17,0$ Hz, 1H), 5,59 - 5,54 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 2,58 (dd, $J=4,0, 16,5$ Hz, 1H), 2,22 (br. s., 3H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,38 - 1,31 (m, 1H)

ESI-MS m/z 336(MH^+)

Ví dụ 48

Ví dụ 48(1): 4-clo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbaldehyt (Hợp chất 48(1))

DMF (78ml) được bổ sung vào 4-clo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbaldehyt (1,41g), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C . Sau đó, dung dịch natri hydrua 60% (625mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, 2-(clometoxy)etyltrimetylsilan (2,07ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ,

rửa liên tiếp bằng nước và bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (2,03g, hiệu suất: 84%).

ESI-MS m/z 311(MH^+)

Ví dụ 48(2): tert-Butyl (3-(3-formyl-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 48(2))

1,4-Dioxan (15ml) và dung dịch nước natri cacbonat 2M (4,5ml) được bổ sung vào Hợp chất 48(1) (1,4g), hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(2a) (2,19g) và $Pd(PPh_3)_4$ (520mg). Trong môi trường nitơ, hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (1,78g, hiệu suất: 84%).

1H NMR($CDCl_3$) δ : 10,06 (s, 1H), 8,35 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,03 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,37 (br. s., 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,61 (dd, $J=7,7, 8,8$ Hz, 2H), 2,82 - 2,65 (m, 1H), 2,47 - 2,21 (m, 3H), 1,98 - 1,76 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 - 0,89 (m, 2H), -0,03 (s, 6H)

ESI-MS m/z 472(MH^+)

Ví dụ 48(3): tert-Butyl (3-(3-(oxazol-5-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 48(3))

Metanol (2,5ml), p-toluensulfonylmetylisoxyanua (65mg) và kalicacbonat (46mg) được bổ sung vào Hợp chất 48(2) (120mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện đun nóng đến hồi lưu trong thời gian 28 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (54mg, hiệu suất: 42%).

1H NMR($CDCl_3$) δ : 8,35 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,53 (br. s., 1H), 4,71 (br. s., 1H), 3,95 (br. s., 1H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 2,76 (d, $J=16,9$ Hz, 1H), 2,25 - 1,99 (m, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,62 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), -0,04 (s, 9H)

ESI-MS m/z 511(MH^+)

Ví dụ 48(4): N-(3-(3-(Oxazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 48)

THF (2ml) và dung dịch THF (1ml) chứa tetrabutylamoni florua 1,0M được bổ sung vào Hợp chất 48(3) (52mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được

khuấy ở 60°C trong thời gian 21 giờ. Sau đó, dung dịch đệm phosphat 0,067M (pH=7,4) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ tương ứng. Sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch metanol (2ml) và dung dịch 1,4-dioxan (1ml) chứa axit clohydric 4M được bổ sung vào sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Diisopropyletylamin (0,15ml) được bổ sung vào dung dịch diclometan (3ml) chứa cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được như vậy được làm mát xuống 0°C. Acryloyl clorua (15µL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung

dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, hiệu suất: 38%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,29 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,31 (dd, $J=1,5, 16,9$ Hz, 1H), 6,13 (dd, $J=9,9, 16,9$ Hz, 1H), 5,91 - 5,81 (m, 1H), 5,66 (dd, $J=1,5, 9,9$ Hz, 1H), 5,60 (br. s, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 2,75 (d, $J=18,7$ Hz, 1H), 2,24 - 2,04 (m, 3H), 2,00 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H)

ESI-MS m/z 335(MH^+)

Ví dụ 49

Ví dụ 49(1): 4-(5-(((tert-Butoxycarbonyl)amino)cyclohex-1-en-1-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carboxylic acid (Hợp chất 49(1))

tert-Butanol (30ml) và 2-methyl-2-buten (5,4ml) được bổ sung vào Hợp chất 48(2) (1,24g), và tiếp theo, dung dịch nước (12ml) chứa natri clorit (2,88g) và natri dihydro phosphat (2,23g) được bổ sung vào hỗn hợp trên đây trong điều kiện làm mát trên đá. Hỗn hợp thu được như vậy được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và tiếp theo,

chiết bằng cloroform. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm quan tâm (1,15g, hiệu suất: 90%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,18 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,54 - 5,50 (m, 1H), 3,87-3,67 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 1H), 1,62 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 9H), 0,85 - 0,79 (m, 2H), - 0,09 - -0,11 (m, 9H)

ESI-MS m/z 488(MH^+)

Ví dụ 49(2): tert-Butyl (3-(3-(hydrazinacarbonyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xylohex-3-en-1-yl)carbamat (Hợp chất 49(2))

DMF (6ml), HATU (975mg) và diisopropyletylamin (0,15ml) được bổ sung vào Hợp chất 49(1) (300mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, hydrazin monohydrat (0,18ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat.

Gom các lớp hữu cơ, rửa liên tiếp bằng nước và bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm quan tâm (283mg, hiệu suất: 92%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,32 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (br. s., 1H), 6,96 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,91 (br. s., 1H), 5,69 (s, 2H), 5,65 - 5,56 (m, 1H), 4,51 - 4,20 (m, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 2,80 - 2,52 (m, 1H), 2,43 - 2,23 (m, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,05 (s, 9H)

ESI-MS m/z 502(MH^+)

Ví dụ 49(3): tert-Butyl (3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)-etoxy)methyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 49(3))

Triethyl orthoformat (2ml) được bổ sung vào Hợp chất 49(2) (283mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện đun nóng đến hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và tiếp theo, cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (metanol :cloroform) để thu được sản phẩm quan tâm (250mg, hiệu suất: 87%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,04 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,57 - 5,47 (m, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 9H), 0,98 - 0,88 (m, 2H), -0,04 (s, 9H)

ESI-MS m/z 512(MH^+)

Ví dụ 49(4): N-(3-(3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)-xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 49)

THF (5ml) và dung dịch THF (3ml) chứa tetrabutylamoniflorua 1M được bổ sung vào Hợp chất 49(3) (240mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó, dung dịch đệm phosphat 0,067M ($\text{pH}=7,4$) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (metanol :cloroform) để thu được sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ tương ứng. Sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hexafloisopropanol (1,5ml) được bổ sung vào sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong điều

kiện vi sóng ở 145°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Diisopropyletylamin (0,11ml) được bổ sung vào dung dịch ethanol (4ml) chứa cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Acryloyl clorua (32 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 5 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (43mg, hiệu suất: 28%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,64 (br. s., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,31 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J=10,3$, 16,9 Hz, 1H), 6,10 (dd, $J=2,2$, 16,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, $J=2,2$, 10,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,36 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H)

ESI-MS m/z 336(MH^+)

Ví dụ 50: N-(3-(3-(5-Metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 50)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 49, với ngoại trừ là trietyl orthoaxetat được sử dụng thay cho trietyl orthoformat.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 10,90 (br. s., 1H), 8,44 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,08 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J=10,3, 16,9$ Hz, 1H), 6,37(dd, $J=2,0, 16,9$ Hz, 1H), 5,63 - 5,58 (m, 2H), 4,82 - 4,66 (m, 1H), 2,96 (tdd, $J=2,3, 4,4, 17,0$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 2,29 - 1,97 (m, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 1H)

ESI-MS m/z 350(MH^+)

Ví dụ 51: N-(3-(3-(5-Etyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 51)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 49, với ngoại trừ là trietyl orthopropionat được sử dụng thay cho trietyl orthoformat.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 11,42 (br. s., 1H), 8,49 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,08 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J=10,3, 16,9$ Hz, 1H), 6,37(dd, $J=2,2, 16,9$ Hz, 1H), 5,64 - 5,58 (m, 2H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 2,99 - 2,91(m, 3H), 2,37 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 2,31 - 2,01 (m, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,47 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

ESI-MS m/z 364(MH^+)

Ví dụ 52

Ví dụ 52(1): tert-Butyl (3-(3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 52(1))

THF (3ml) được bổ sung vào Hợp chất 49(2) (282mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống $0^{\circ}C$. Cacbonyldiimidazol (273mg) và triethylamin (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (metanol :cloroform) để thu được sản phẩm quan tâm (270mg, hiệu suất: 91%).

1H NMR($CDCl_3$) δ : 10,76 (br. s., 1H), 9,15 (br. s., 1H), 8,37 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 5,74 (s, 2H), 5,59 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,28 - 3,88 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 2H),

2,93 - 2,74 (m, 1H), 2,53 - 1,87 (m, 4H), 1,54 - 1,46 (m, 10H), 0,95 (dd, J=7,5, 9,0 Hz, 2H), -0,04 (s, 9H)

ESI-MS m/z 528(MH⁺)

Ví dụ 52(2): N-(3-(3-(5-Oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 52)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 49(4), với ngoại trừ là Hợp chất 52(1) được sử dụng thay cho Hợp chất 49(3).

¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 12,49 (br. s., 1H), 12,29 (br. s., 1H), 8,28 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,03 (d, J=5,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, J=10,6, 16,9 Hz, 1H), 6,09 (dd, J=1,8, 16,9 Hz, 1H), 5,64 - 5,50 (m, 2H), 4,16 - 3,98 (m, 1H), 2,60 (dd, J=4,9, 16,3 Hz, 1H), 2,31 - 2,08 (m, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 1H)

ESI-MS m/z 352(MH⁺)

Ví dụ 53

Ví dụ 53(1): tert-Butyl (3-(3-(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 53(1))

DMF (1,2ml) và kalicacbonat (37mg) được bổ sung vào Hợp chất 52(1) (131mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau

đó, iodometan (0,015ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (metanol :cloroform) để thu được sản phẩm quan tâm (120mg, hiệu suất: 89%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,36 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,02 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,69 - 5,65 (m, 1H), 5,12 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 5H), 2,94 - 2,77 (m, 1H), 2,33 - 2,16 (m, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,97 - 0,90 (m, 2H), -0,04 (s, 9H)

ESI-MS m/z 542(MH^+)

Ví dụ 53(2): N-(3-(3-(4-Metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 53)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 49(4), với ngoại trừ là Hợp chất 53(1) được sử dụng thay cho Hợp chất 49(3).

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,56 (br. s., 1H), 8,28 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 2H), 7,01 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J=10,3, 17,2$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J=2,6, 17,2$

Hz, 1H), 5,62 - 5,53 (m, 2H), 4,29 - 3,96 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,33 - 2,13 (m, 3H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 1,69 - 1,50 (m, 1H)

ESI-MS m/z 366(MH^+)

Ví dụ 54

Ví dụ 54(1): tert-Butyl (3-(3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)-methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbammat (Hợp chất 54(1))

DMF (4ml), HATU (624mg) và diisopropyletylamin (0,28ml) được bổ sung vào Hợp chất 49(1) (200mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, formohydrazit (148mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa liên tiếp bằng nước và dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm axyl hydrazit (166mg, hiệu suất: 76%). THF (5ml) và chất phản ứng Lawesson (380mg) được bổ sung vào sản phẩm axyl hydrazit thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung

dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này.

Hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (metanol :cloroform) để thu được sản phẩm quan tâm (19mg, hiệu suất: 12%).

ESI-MS m/z 528(MH^+)

Ví dụ 54(2): N-(3-(3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-4-yl)-xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 54)

THF (1ml) và dung dịch THF (0,29ml) chứa tetrabutylamoni florua 1,0M được bổ sung vào Hợp chất 54(1) (19mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong thời gian 15 giờ. Sau đó, dung dịch đệm phosphat 0,067M (pH=7,4) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (metanol :cloroform) để thu được sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ tương ứng. Sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Diclotetan (0,5ml) và TFA (1ml) được bổ sung vào sản phẩm được loại bỏ nhóm bảo vệ thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Diisopropyletylamin (3 μ L) được bổ sung vào dung dịch etanol (0,5ml) chứa cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Acryloyl clorua (0,6 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 5 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1mg, hiệu suất: 7%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 9,09 (s, 1H), 8,40 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J=10,3, 17,2$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J=1,8, 17,2$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J=1,8, 10,3$ Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 4,78 - 4,62 (m, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,36 (d, $J=16,1$ Hz, 1H), 2,12 - 1,82 (m, 3H), 1,47 - 1,29 (m, 1H)

ESI-MS m/z 352(MH^+)

Ví dụ 55

Ví dụ 55(1): 4-clo-1-trityl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbaldehyt (Hợp chất 55(1))

DMF (50ml) được bổ sung vào 4-clo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbaldehyt (1,81g), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống $0^{\circ}C$. Sau đó, dung dịch natri hydrua 60% (1,2g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, trityl clorua (5,02g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống $0^{\circ}C$, và đá và nước được bổ sung liên tiếp vào hỗn hợp này, tiếp theo là khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và tiếp theo, rửa cặn bằng nước. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được hợp chất quan tâm (1,49g, hiệu suất: 35%).

1H NMR(DMSO- d_6) δ : 10,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 9H), 7,15 - 7,12 (m, 7H)

ESI-MS m/z 423(MH^+)

Ví dụ 55(2): axit 4-clo-1-trityl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacboxylic (Hợp chất 55(2))

Sản phẩm quan tâm (1,45g, hiệu suất: 98%) thu được theo Ví dụ 49(1), với ngoại trừ là Hợp chất 55(1) được sử dụng thay cho Hợp chất 48(2).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,38 (br. s., 1H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 9H), 7,21 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 6H)

ESI-MS m/z 439(MH^+)

Ví dụ 55(3): 4-clo-1-trityl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbohydrazit (Hợp chất 55(3))

Sản phẩm quan tâm (267mg, hiệu suất: 86%) thu được theo Ví dụ 49(2), với ngoại trừ là Hợp chất 55(2) được sử dụng thay cho Hợp chất 49(1).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 9,42 (s, 1H), 7,88 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 9H), 7,18 - 7,10 (m, 7H), 4,38 (d, $J=4,0$ Hz, 2H)

ESI-MS m/z 453(MH^+)

Ví dụ 55(4): 2-(4-clo-1-trityl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (Hợp chất 55(4))

Sản phẩm quan tâm thu được theo Ví dụ 49(3), với ngoại trừ là Hợp chất 55(3) được sử dụng thay cho Hợp chất 49(2).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 10H), 7,20 - 7,13 (m, 6H)

ESI-MS m/z 463(MH^+)

Ví dụ 55(5): (S)-tert-Butyl (3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-trityl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)carbamate (Hợp chất 55(5))

Trong môi trường nitơ, 1-butanol (43ml) và nước (17ml) được bổ sung vào Hợp chất 55(4) (850mg), hợp chất của Ví dụ tham khảo 3 (711mg), paladi(II) axetat (82mg), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (301mg) và trikaliphosphat (780mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 110°C trong thời gian 42 giờ. Sau đó, dung dịch nước muối bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethylacetat, và làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo là cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :ethylacetat) để thu được sản phẩm quan tâm (800mg, hiệu suất: 70%).

^1H NMR(CDCl_3) δ : 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 9H), 7,24 - 7,16 (m, 6H), 6,85 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,54 (br. s., 1H), 5,41 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,05 (br. s., 1H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 2H), 1,89 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

ESI-MS m/z 624(MH^+)

Ví dụ 55(6): (S)-N-(3-(3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 55)

TFA (1ml) được bổ sung vào Hợp chất 55(5) (100mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch nước natri cacbonat 2M được bổ sung vào cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng hỗn hợp dung môi gồm etanol/cloroform. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Etanol (0,8ml), nước (0,8ml) và diisopropyletylamin (54 μ L) được bổ sung vào cặn thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Acryloyl clorua (14 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 5 phút. Sau đó, dung dịch nước muối bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38mg, hiệu suất: 70%).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12,64 (br. s., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,31 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J=10,3$,

16,9 Hz, 1H), 6,10 (dd, J=2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J=2,2, 10,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,36 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H)

ESI-MS m/z 336(MH⁺)

Ví dụ 56: N-(3-(3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl) clohex-2-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 56)

1,4-Dioxan (2,4ml) và nước (0,4ml) được bổ sung vào Hợp chất 55(4) (100mg), hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(2b) (98mg), paladi(II) axetat (4,8mg), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (20,6mg) và dinatricacbonat (45,8mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 130°C trong thời gian 90 phút bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng vi sóng. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (hexan :etylaxetat) để thu được sản phẩm liên hợp. Sản phẩm liên hợp thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

TFA (1ml) được bổ sung vào sản phẩm liên hợp thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó,

hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel bazơ (cloroform : metanol) để thu được sản phẩm amin. Sản phẩm amin thu được được cho qua phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Metylenclorua (2,0ml) và diisopropyletylamin (0,30ml) được bổ sung vào sản phẩm amin thu được, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm mát xuống 0°C. Acryloyl clorua (0,022ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch nước amoniac, cloroform và metanol được bổ sung liên tiếp vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloroform, và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform : metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38,1mg, hiệu suất: 66%).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,03 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 6,41 - 6,27 (m, 2H), 5,72 - 5,61 (m, 2H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 1H)

ESI-MS m/z 336(MH^+)

Ví dụ 57: N-(3-(3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclopent-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 57)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 56, với ngoại trừ là hợp chất của Ví dụ tham khảo 2(2a) được sử dụng thay cho hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(2b).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,58 (s, 1H), 8,31 (d, $J=4,9$ Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,07 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 6,58 - 6,45 (m, 1H), 6,39 - 6,28 (m, 1H), 5,72 - 5,57 (m, 2H), 4,92 - 4,78 (m, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 3,04 - 2,89 (m, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 1H)

ESI-MS m/z 322(MH^+)

Ví dụ 58: N-(3-(3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclopent-2-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 58)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 56, với ngoại trừ là hợp chất của Ví dụ tham khảo 2(2b) được sử dụng thay cho hợp chất của Ví dụ tham khảo 1(2b).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,60 (s, 1H), 8,32 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,09 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 6,47 - 6,28 (m, 2H), 5,72 - 5,60 (m, 2H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,45 (m, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 1H)

ESI-MS m/z 322(MH^+)

Ví dụ 59

Ví dụ 59(1): 5-(4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)isoxazol
(Hợp chất 59(1))

Etanol (5ml) được bổ sung vào (E)-1-(4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (250mg) và hydroxyamin hydroclorua (53mg), và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được chiết bằng etylaxetat. Phần chiết được làm khô trên natri sulfat khan, và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng etylaxetat và diisopropyl ete để thu được sản phẩm quan tâm (191mg, hiệu suất: 83%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,4, 7,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H)

ESI-MS m/z 360(MH⁺)

Ví dụ 59(2): (S)-N-(3-(3-(Isoxazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)acrylamit (Hợp chất 59)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo Ví dụ 45(3), với ngoại trừ là Hợp chất 59(1) được sử dụng thay cho Hợp chất 45(2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,34 (br. s., 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,04 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,55 - 6,43 (m, 2H), 6,40 - 6,31 (m, 2H), 5,67 - 5,63 (m, 1H), 5,51 - 5,46 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,75 (m, 3H)

ESI-MS m/z 335(MH^+)

Ví dụ so sánh 1

4-(Xyclohex-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Hợp chất có công thức 30 được mô tả trong tài liệu sáng chế số WO 2006/127587 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu này.

Ví dụ so sánh 2

4-(Xyclopent-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Hợp chất có công thức 27 được mô tả trong tài liệu sáng chế số WO 2006/127587 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu này.

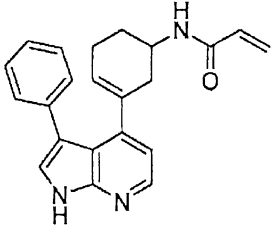
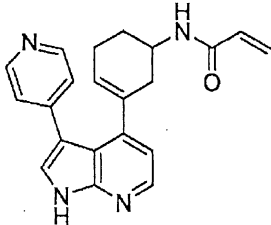
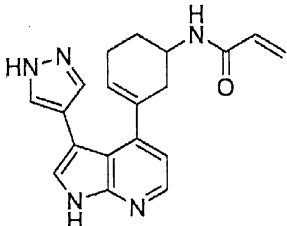
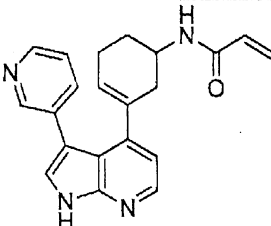
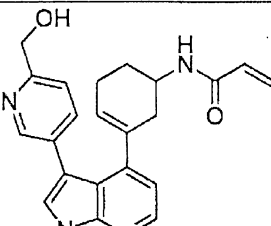
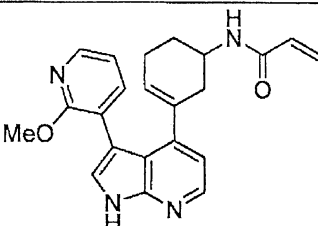
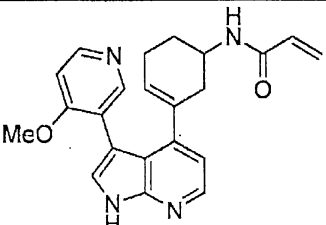
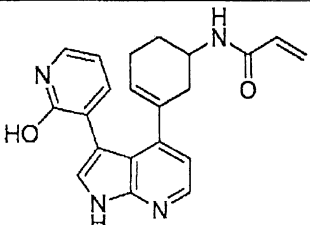
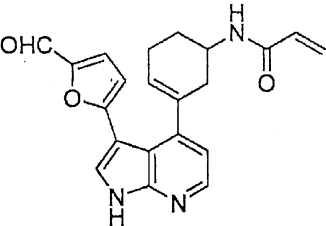
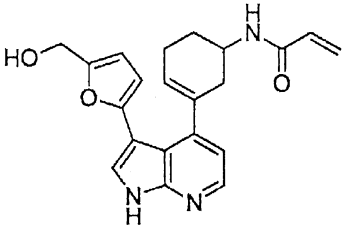
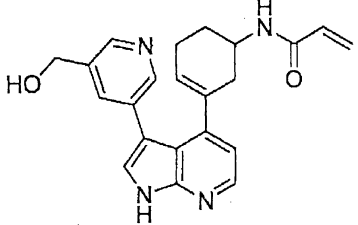
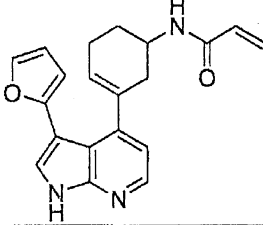
Ví dụ so sánh 3

2-Metyl-4-(5-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)thiazol

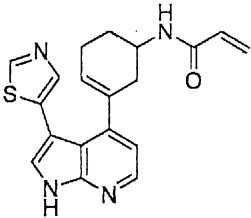
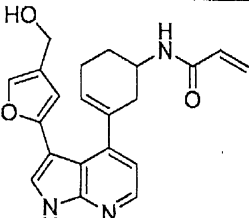
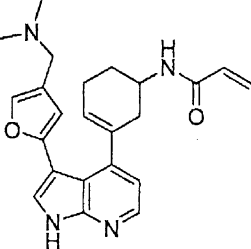
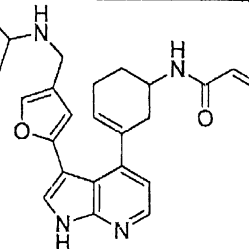
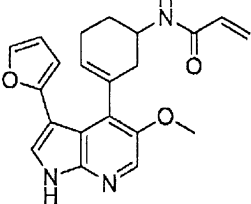
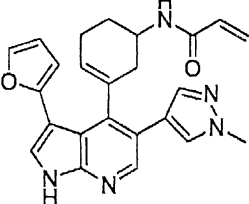
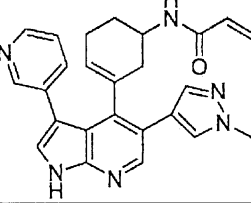
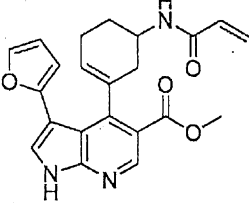
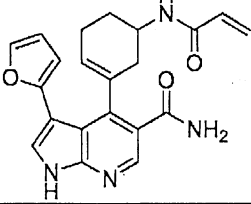
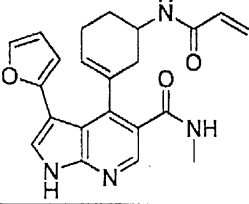
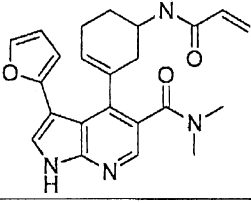
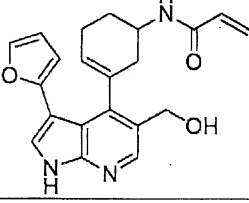
Hợp chất có công thức I-1 được mô tả trong tài liệu sáng chế số WO 2006/004984 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu này.

Dưới đây, công thức cấu tạo của các hợp chất được mô tả trong các Ví dụ từ 1 đến 59 và các Ví dụ so sánh từ 1 đến 3 sẽ được thể hiện.

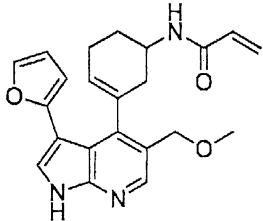
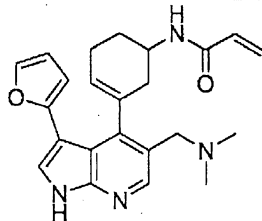
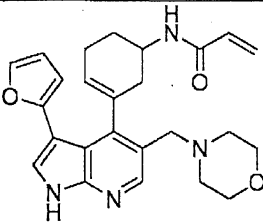
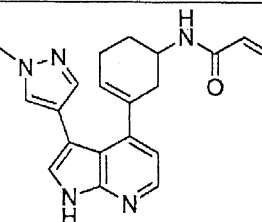
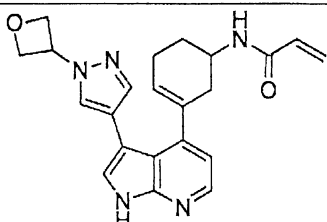
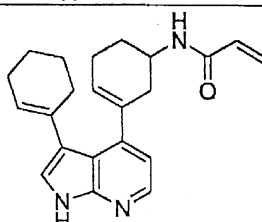
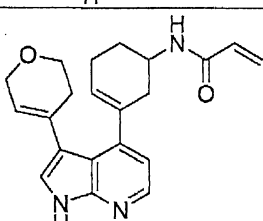
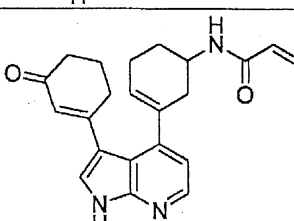
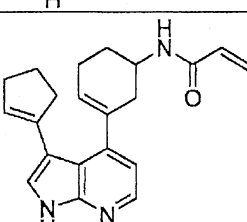
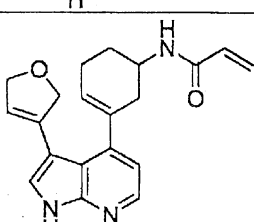
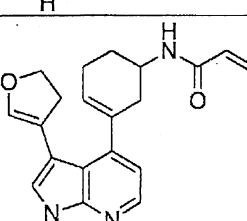
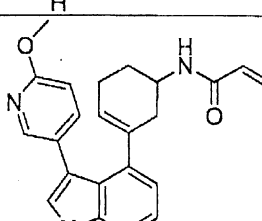
Bảng 2

Hợp chất số	Công thức cấu tạo	Hợp chất số	Công thức cấu tạo
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

Bảng 3

Hợp chất số	Công thức cấu tạo	Hợp chất số	Công thức cấu tạo
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

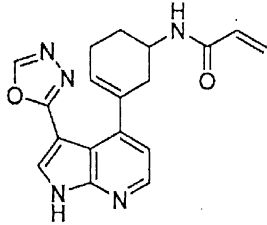
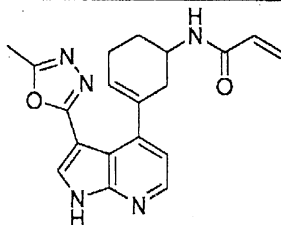
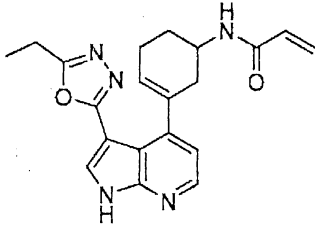
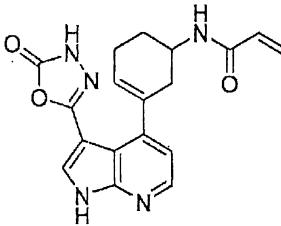
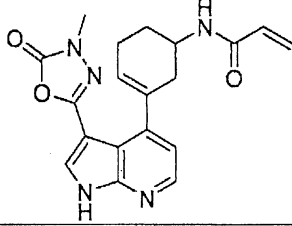
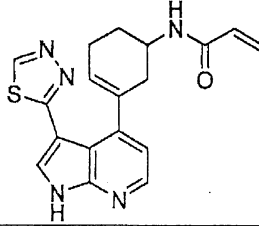
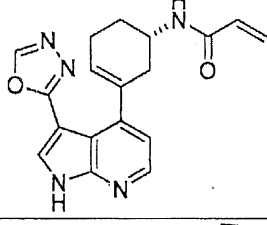
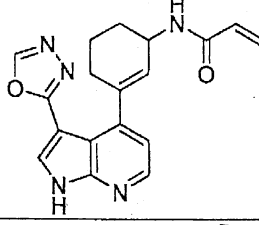
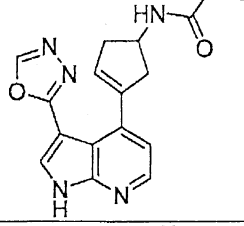
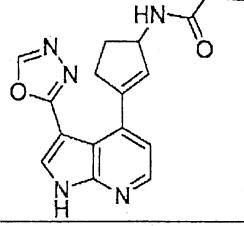
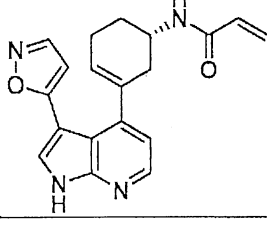
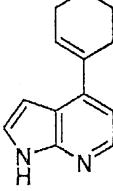
Bảng 4

Hợp chất số	Công thức cấu tạo	Hợp chất số	Công thức cấu tạo
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

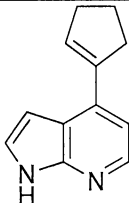
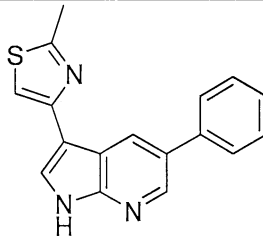
Bảng 5

Hợp chất số	Công thức cấu tạo	Hợp chất số	Công thức cấu tạo
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

Bảng 6

Hợp chất số	Công thức cấu tạo	Hợp chất số	Công thức cấu tạo
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		Ví dụ so sánh 1	

Bảng 7

Hợp chất số	Công thức cấu tạo	Hợp chất số	Công thức cấu tạo
Ví dụ so sánh 2		Ví dụ so sánh 3	

Ví dụ thử nghiệm

Hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng các phương pháp thử nghiệm sau:

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm về tác dụng ức chế một vài hoạt tính JAK kinaza (*in vitro*)

1) Đo hoạt tính ức chế JAK1 kinaza

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế để ức chế hoạt tính của JAK1 kinaza được đo.

Trong số các nguyên liệu để đo hoạt tính ức chế này, peptit cơ chất và protein kinaza thu được như sau: Để làm peptit cơ chất, peptit cơ chất cho kit thử nghiệm QSS Assist™ JAK1-MSA (Carna Biosciences, Inc.) được mua. Để làm protein kinaza, protein JAK1 tái tổ hợp của người đã tinh chế (Carna Biosciences, Inc.) được mua.

Phương pháp đo hoạt tính ức chế như sau: Đầu tiên, mỗi hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO), và tiếp theo, dung dịch pha loãng theo dãy được điều chế bằng cách sử dụng DMSO. Tiếp theo, dung dịch pha loãng theo dãy chứa hợp chất này (nồng độ cuối cùng của DMSO tại thời điểm phản ứng kinaza: 5,0%) hoặc DMSO (nồng độ cuối cùng: 5,0%) được trộn với dung dịch chứa peptit cơ chất (nồng độ cuối cùng: 1 μ M), magie clorua (nồng độ cuối cùng: 5mM) và ATP (nồng độ cuối cùng: 75 μ M) trong dung dịch đệm cho phản ứng kinaza (20mM HEPES (pH=7,5), dithiothreitol 2mM và Triton X-100 0,01%). Sau đó, protein JAK1 được bổ sung tiếp vào dung dịch đã trộn, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được ủ ở 25°C trong thời gian 120 phút để thực hiện phản ứng kinaza. Bổ sung EDTA vào dung dịch phản ứng này với nồng độ cuối cùng là 30mM, vì vậy dừng phản ứng này. Cuối cùng, bằng thiết bị đọc LabChip EZ Reader II (Perkin Elmer Corp.), peptit cơ chất chưa phosphoryl hóa (S) và peptitphosphoryl hóa (P) được cho qua phương pháp điện di mao quản vi kênh, sao cho hai peptit này được tách ra khỏi nhau và tiếp theo, được phát hiện. Lượng phản ứng phosphoryl hóa thu được dựa trên chiều cao đỉnh của S và P, và nồng độ của hợp chất có khả năng ức chế 50% phản ứng phosphoryl hóa được xác định là trị số IC50 (nM). Dữ liệu thu được được thể hiện trong bảng dưới đây.

2) Đo hoạt tính ức chế JAK2 kinaza

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế để ức chế hoạt tính của JAK2 kinaza được đo.

Trong số các nguyên liệu để đo hoạt tính ức chế này, peptit cơ chất và protein kinaza thu được như sau: Để làm peptit cơ chất, FL-Peptit 22 (Perkin Elmer Corp.) được mua. Để làm protein kinaza, protein JAK2 tái tổ hợp của người đã tinh chế (Carna Biosciences, Inc.) được mua.

Phương pháp đo hoạt tính ức chế như sau: Đầu tiên, dung dịch pha loãng theo dãy của hợp chất theo sáng chế được điều chế theo phương pháp giống với phương pháp được mô tả trong đoạn trên đây về JAK1. Dung dịch pha loãng theo dãy này (nồng độ cuối cùng của DMSO tại thời điểm phản ứng kinaza: 5,0%) hoặc DMSO (nồng độ cuối cùng: 5,0%) được trộn với dung dịch chứa peptit cơ chất (nồng độ cuối cùng: 1 μ M), magie clorua (nồng độ cuối cùng: 10mM) và ATP (nồng độ cuối cùng: 10 μ M) trong dung dịch đệm cho phản ứng kinaza (Tris 15mM (pH=7,5), dithiothreitol 2mM và Tween 20 0,01%). Sau đó, protein JAK2 được bổ sung tiếp vào dung dịch đã trộn, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được ủ ở 25°C trong thời gian 80 phút để thực hiện phản ứng kinaza. Bổ sung EDTA vào dung dịch phản ứng này với nồng độ cuối cùng là 30mM, vì vậy dừng phản ứng này. Sau khi dừng phản ứng, việc đo và phân tích dữ liệu được tiến hành theo phương pháp giống với phương pháp được mô tả trong đoạn trên đây về JAK1.

3) Đo hoạt tính ức chế JAK3 kinaza

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế để ức chế hoạt tính của JAK3 kinaza được đo.

Trong số các nguyên liệu để đo hoạt tính ức chế này, peptit cơ chất và protein kinazathu được như sau: Để làm peptit cơ chất, peptit cơ chất cho kit thử nghiệm QSS AssistTM JAK3-MSA (Carna Biosciences, Inc.) được mua. Để làm protein kinaza, protein JAK3 tái tổ hợp của người đã tinh chế (Carna Biosciences, Inc.) được mua.

Phương pháp đo hoạt tính ức chế như sau: Đầu tiên, dung dịch pha loãng theo dãy của hợp chất theo sáng chế được điều chế theo phương pháp giống với phương pháp được mô tả trong đoạn trên đây về JAK1. Dung dịch pha loãng theo dãy này (nồng độ cuối cùng của DMSO tại thời điểm phản ứng kinaza: 5,0%) hoặc DMSO (nồng độ cuối cùng: 5,0%) được trộn với dung dịch chứa peptit cơ chất (nồng độ cuối cùng: 1 μ M), magie clorua (nồng độ cuối cùng: 5mM) và ATP (nồng độ cuối cùng: 5 μ M) trong dung dịch đệm cho phản ứng kinaza (HEPES 20mM (pH=7,5), dithiothreitol 2mM và Triton X-100 0,01%). Sau đó, protein JAK3 được bổ sung tiếp vào dung dịch đã trộn, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được ủ ở 25°C trong thời gian 80 phút để thực hiện phản ứng kinaza. Bổ sung EDTA vào dung dịch phản ứng này với nồng độ cuối cùng là 30mM, vì vậy dừng

phản ứng này. Sau khi dừng phản ứng, việc đo và phân tích dữ liệu được tiến hành theo phương pháp giống với phương pháp được mô tả trong đoạn trên đây về JAK1.

Kết quả là, đã phát hiện ra rằng, như được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có hoạt tính ức chế JAK3 mạnh hơn hoạt tính của mỗi trong số các hợp chất được mô tả trong Tài liệu sáng chế 1 và 2, và có độ chọn lọc cao đối với JAK3.

Bảng 8

Ví dụ số	JAK1 IC50 (nM)	JAK2 IC50 (nM)	JAK3 IC50 (nM)
1	740	450	<0,30
2	>10000	3100	0,38
3	1900	570	<0,30
4	7000	2600	0,53
6	1100	600	0,42
9	2400	430	<0,30
10	1900	250	<0,30
11	9500	1900	0,49
12	780	500	<0,30
13	5200	2000	0,34
14	3200	590	<0,30
17	860	170	<0,30
19	1000	280	0,51
30	3200	1400	0,48
31	7700	3000	0,71
32	>10000	3000	0,72
33	3600	1400	0,60
34	2400	970	<0,30
37	4400	2400	<0,30
38	5800	2500	0,67
39	>10000	4800	0,83
43	>10000	9100	0,93
45	1600	440	0,34
48	2400	710	<0,30
49	3400	980	<0,30
50	3800	920	0,62

Ví dụ số	JAK1 IC50 (nM)	JAK2 IC50 (nM)	JAK3 IC50 (nM)
51	3000	380	0,61
52	890	480	<0,30
53	3900	990	<0,30
54	6900	2100	0,45
55	>1000	260	<0,30
57	3500	880	0,57
59	1500	430	<0,30
Ví dụ so sánh 1	1200	450	250
Ví dụ so sánh 2	2200	540	350
Ví dụ so sánh 3	2900	1600	460

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm về sự phát triển của tế bào đơn nhân trong máu ngoại biên người (PBMC)

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế để ức chế phản ứng sự phát triển phụ thuộc IL-2 của PBMC ở người, mà do JAK3 gây ra, được đo (Arthritis Rheum. 2010; 62(8): 2283-93).

Với môi trường chứa 10 µg/mL PHA-M (Sigma) (là RPMI-1640 (Sigma) chứa 10% huyết thanh người loại AB (MP Biomedicals)), PBMC ở người (C.T.L.) (mật độ tế bào: 1×10^6 tế bào/mL) được ủ ở 37°C trong bình nuôi cấy chứa cacbon dioxid 5% trong 3 ngày. Sau đó, giống cấy được rửa bằng RPMI-

1640 bốn lần, và tiếp theo, môi trường (RPMI-1640 chứa 10% huyết thanh người loại AB) được bổ sung vào giếng cấy thu được để tạo ra huyền phù tế bào. Các tế bào (1×10^4 tế bào trên một lỗ) và hợp chất theo sáng chế được pha loãng theo dãy được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa vi chuẩn độ đáy hình chữ U loại 96 lỗ, và tiếp theo, hỗn hợp thu được như vậy được cấy ở 37°C trong bình nuôi cấy chứa 5% cacbon dioxid trong 30 phút. Sau khi cấy xong, IL-2 tái tổ hợp người (Peprotech) được bổ sung vào giếng cấy đến nồng độ cuối cùng là 2ng/ml, và tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy ở 37°C trong bình nuôi cấy chứa 5% cacbon dioxid trong 2 ngày (1×10^4 tế bào/100µl/mỗi lỗ). Sau khi cấy xong, hỗn hợp tạo ra được để ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và tiếp theo, 100µl dung dịch thử nghiệm CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability (Promega) được bổ sung vào hỗn hợp tạo ra, tiếp theo là khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để yên trong 10 phút, và tiếp theo, đo lượng huỳnh quang phát ra từ các tế bào sống trong mỗi lỗ bằng đầu đọc đĩa vi chuẩn độ (TECAN). Tỷ lệ ức chế của hợp chất này đến sự phát triển tế bào được tạo ra bởi sự kích thích IL-2 được tính, và nồng độ của hợp chất có khả năng ức chế 50% sự phát triển tế bào được xác định là trị số IC₅₀ (nM). Dữ liệu thu được được thể hiện trong bảng dưới đây.

Kết quả là, đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có tác dụng ức chế sự phát triển PBMC mạnh hơn tác dụng của mỗi trong số các hợp chất được mô tả trong các tài liệu sáng chế từ 1 đến 3.

Bảng 9

Hợp chất số	PBMC IC50 (nM)
1	216
3	182
6	181
10	136
12	123
14	114
34	82
37	159
48	114
49	122
53	162
54	170
55	34
57	304
59	55
Ví dụ so sánh 1	>3000
Ví dụ so sánh 2	>3000
Ví dụ so sánh 3	>3000

Ví dụ thử nghiệm 3: Tác dụng trị liệu đối với bệnh viêm khớp dạng thấp

Chứng viêm khớp do collagen gây ra, là mô hình thử nghiệm trên chuột về bệnh viêm khớp dạng thấp, được sử dụng. Triệu chứng lâm sàng của chứng viêm khớp được tính điểm, điểm số thu được được sử dụng làm chỉ báo, và tác dụng của hợp chất theo sáng chế bằng cách dùng qua đường miệng được xác nhận. Chuột nhất đực sáu tuần tuổi DBA/1 (Charles River Laboratories Japan, Inc.) được cho dùng 100 μ L/dung dịch dưỡng thể (nhũ tương), mà đã được thu được bằng cách trộn 4mg/mL dung dịch collagen bò typ 2 (Collagen Research Center) với tá dược Freund hoàn chỉnh (Freund's complete adjuvant - DIFCO) với lượng bằng nhau, bằng cách tiêm trong da phần lưng (gây miễn dịch ban đầu). Vào ngày thứ hai mươi sau khi gây miễn dịch ban đầu, các con chuột nhất đực cho dùng 100 μ L/dung dịch dưỡng thể (nhũ tương), mà thu được bằng cách trộn 4mg/mL dung dịch collagen bò typ 2 (Collagen Research Center) với tá dược Freund không hoàn chỉnh (Freund's incomplete adjuvant - DIFCO) với lượng bằng nhau, bằng cách tiêm trong da vào gốc đuôi của nó (tăng tốc), vì vậy gây ra phản ứng viêm khớp (Arthritis Rheum 2010; 62 (8): 2283-93). Bảy ngày sau khi thực hiện việc tăng tốc (được xác định là Ngày 0), hợp chất theo sáng chế được dùng liên tục cho chuột nhất trong 13 ngày bằng cách dùng qua đường miệng hai lần một ngày. Vào Ngày 7, Ngày 9, Ngày 12, Ngày 15 và Ngày 19, triệu chứng lâm sàng của chứng viêm khớp được tính điểm bằng cách quan sát bằng mắt thường, và

tiếp theo, xác định tác dụng của hợp chất theo sáng chế. Triệu chứng lâm sàng của mỗi chi được tính điểm (0: không thay đổi, 1: một ngón sưng, 2: hai hoặc nhiều ngón sưng, 3: mu bàn chân sưng, 4: tất cả các ngón sưng và cả cổ chân hoặc mắt cá sưng), và tổng số điểm của tứ chi được xác định là điểm của từng con chuột (điểm cao nhất: 16).

Kết quả là, đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng trị liệu tốt đối với bệnh viêm khớp dạng thấp.

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác dụng trị liệu đối với bệnh đa xơ cứng

Bệnh viêm não tủy tự miễn thử nghiệm, là mô hình thử nghiệm trên chuột về bệnh đa xơ cứng, được sử dụng. Chuột nhất đực tám tuần tuổi SJL/J (Charles River Laboratories Japan, Inc.) được dùng dung dịch đã trộn (nhũ tương), mà đã được thu được bằng cách trộn dung dịch nước muối thông thường (1 mg/ml) chứa peptit (Toray Research Center, Inc.) tương ứng với gốc 139-151 của protein proteolipit với tá được Freund hoàn chỉnh (DIFCO) chứa 4 mg/ml *Mycobacterium tuberculosis* đã bị chết (H37Ra) với lượng bằng nhau, bằng cách tiêm trong da với lượng 100 μ L mỗi loại vào hai vị trí trên phần lưng của mỗi con chuột, vì vậy gây ra bệnh viêm não tủy. Bảy ngày sau khi thực hiện gây miễn dịch (mà được xác định là Ngày 0), hợp chất theo sáng chế được dùng liên tục cho chuột nhất trong 4 tuần bằng cách dùng qua đường miệng hai lần một ngày. Vào

Ngày 0, Ngày 2, Ngày 5, và các ngày từ Ngày 7 đến 35, triệu chứng lâm sàng của bệnh viêm não tủy được quan sát bằng mắt thường, và tiếp theo, xác định tác dụng của hợp chất theo sáng chế. Triệu chứng lâm sàng quan sát được được tính điểm (0: không có triệu chứng, 1: đuôi bị yếu, 1,5: đuôi sẽ hoàn toàn, 2: mất điều hòa, 3: hơi mất cảm giác của chân sau, 3,5: hơi mất cảm giác của chân sau, 4: mất cảm giác hoàn toàn của chân sau, 4,5: mất cảm giác của tứ chi, hấp hối, 5: chết).

Kết quả là, đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng trị liệu tốt đối với bệnh đa xơ cứng.

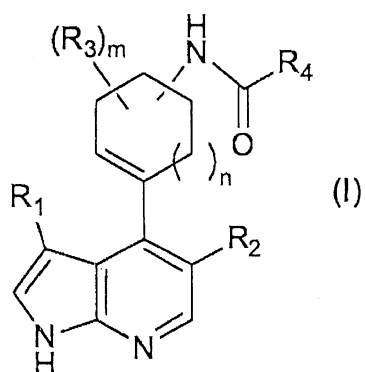
Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá khả năng hấp thu qua đường miệng

Hợp chất theo sáng chế được tạo hỗn dịch hoặc được hòa tan trong 0,5% HPMC, và hỗn dịch hoặc dung dịch thu được được dùng cho chuột nhắt BALB/cA bằng cách dùng qua đường miệng. 0,5, 1, 2, 4 và 6 giờ sau khi dùng qua đường miệng xong, máu được lấy từ đáy mắt của mỗi con chuột, để thu được huyết tương. Nồng độ của hợp chất này trong huyết tương thu được được đo bằng LCMS, và tiếp theo, đánh giá khả năng hấp thu qua đường miệng.

Kết quả là, đã phát hiện ra rằng, sau khi dùng qua đường miệng xong, hợp chất theo sáng chế có mặt với nồng độ đủ trong huyết tương, và như vậy hợp chất này có khả năng hấp thu tốt qua đường miệng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) sau, hoặc muối của hợp chất này:



trong đó:

R_1 là nhóm C_4 - C_{10} xycloalkyl được thế tùy ý, nhóm C_4 - C_{10} xycloalkenyl được thế tùy ý, nhóm C_4 - C_{10} xycloalkynyl được thế tùy ý, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon (C_6 - C_{14} hydrocacbon thơm) được thế tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, $-C(=O)R_x$, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, $-N(R_x)(R_y)$, $-NR_xC(=O)-R_y$, $-NR_xS(=O)_2R_y$, $-NR_xC(=O)OR_y$, $-NR_xC(=O)N(R_y)(R_z)$, $-NR_xS(=O)_2N(R_y)(R_z)$, $-OC(=O)R_x$, $-OC(=O)OR_x$, $-OC(=O)N(R_x)(R_y)$, $-SR_x$, $-S(=O)_2R_x$, $-S(=O)_2OR_x$, nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_2 - C_6 alkenyl được thế R_b tùy ý,

nhóm C₂-C₆ alkynyl được thế R_b tùy ý, nhóm C₁-C₆ alkoxy được thế R_b tùy ý, nhóm C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế R_c tùy ý, nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm được thế R_c tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thế R_c tùy ý;

R₃ là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₂-C₆ alkenyl, nhóm C₂-C₆ alkynyl, hoặc nhóm C₁-C₆ alkoxy;

R₄ là nhóm C₂-C₆ alkenyl được thế R_b tùy ý hoặc nhóm C₂-C₆ alkynyl được thế R_b tùy ý;

R_b là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh;

R_c là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm imino, nhóm N-oxit, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₂-C₆ alkenyl, nhóm C₂-C₆ alkynyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, hoặc nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino;

R_x, R_y và R_z, là giống hoặc khác nhau, mỗi gốc này là nguyên tử hydro, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ haloalkyl, nhóm C₂-C₆ alkenyl, nhóm C₂-

C₆alkynyl, nhóm C₃-C₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh;

m là số nguyên từ 0 đến 3; và

m là số nguyên từ 0 đến 2.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của hợp chất này, trong đó nhóm mà được thể tùy ý bằng nhóm C₄-C₁₀ xycloalkyl, nhóm C₄-C₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₄-C₁₀ xycloalkynyl, nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh, mà được thể hiện bằng R₁, là R_a, và R_a là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm oxo, nhóm N-oxit, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -C(=O)SR_x, -C(=S)OR_x, -C(=O)ON(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -N(R_x)-OR_y, =NR_x, =N-OR_x, -OC(=O)R_x, -OC(=S)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -OC(=S)OR_x, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, -S(=O)₂N(R_x)(R_y), nhóm C₁-C₆ alkyl được thể R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆ alkenyl được thể R_b tùy ý, nhóm C₂-C₆ alkynyl được thể R_b tùy ý, nhóm C₁-C₆ alkoxy được thể R_b tùy ý, nhóm C₃-C₁₀ xycloalkyl được thể R_c tùy ý, nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm được thể R_c tùy ý, hoặc nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh được thể R_c tùy ý.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối của hợp chất này, trong đó R_1 là nhóm C_5-C_7 xycloalkenyl được thế R_a tùy ý, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon (C_6-C_{10} hydrocacbon thơm) được thế R_a tùy ý, hoặc nhóm dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chưa bão hòa đơn vòng được thế R_a tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối của hợp chất này, trong đó R_1 là nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm phenyl, nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm dihydropyranyl, nhóm dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl được thế R_a tùy ý.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối của hợp chất này, trong đó R_1 là nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm phenyl, nhóm furanyl, nhóm 1H-pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,4-oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm dihydropyranyl, nhóm dihydrofuranyl, hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm N-oxit, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn

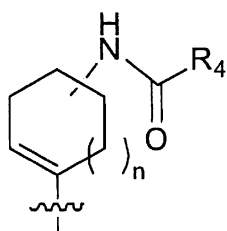
từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino), nhóm C₁-C₆ alkoxy (mà được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen), và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối của hợp chất này, trong đó R₁ là nhóm xyclopentenyl; nhóm xyclohexenyl; nhóm phenyl; nhóm furanyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm formyl và nhóm C₁-C₆ alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono-(C₁-C₆ alkyl)amino); nhóm 1H-pyrazolyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C₁-C₆ alkyl và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm thiazolyl; nhóm oxazolyl; nhóm isoxazolyl; nhóm 1,3,4-thiadiazolyl; nhóm 1,2,4-oxadiazolyl; nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm pyridyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm N-oxit, nhóm C₁-C₆ alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy), và nhóm C₁-C₆ alkoxy (mà được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen); nhóm dihydropyranyl; nhóm dihydrofuranyl; hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm oxo và nhóm C₁-C₆ alkyl.

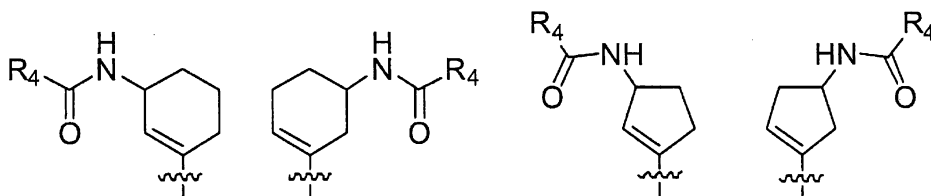
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối của hợp chất này, trong đó R_2 là nguyên tử hydro, nhóm xyano, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế R_b tùy ý, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế R_b tùy ý, hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa có từ 4 đến 7 cạnh đơn vòng được thế R_c tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối của hợp chất này, trong đó R_2 là nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm $(C_1-C_6$ alkoxy)cacbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)carbamoyl; nhóm C_1-C_6 alkyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono- $(C_1-C_6$ alkyl)amino, và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm C_1-C_6 alkoxy; hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, mà được thế tùy ý bằng nhóm C_1-C_6 alkyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối của hợp chất này, trong đó m bằng 0, n bằng 0 hoặc 1, R_4 là nhóm C_2-C_6 alkenyl, và trong công thức (I), cấu trúc sau:



là một cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau:



10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối của hợp chất này, trong đó:

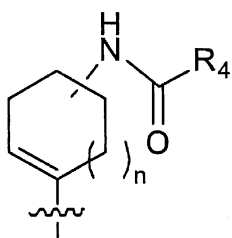
R_1 là nhóm xyclopentenyl; nhóm xyclohexenyl; nhóm phenyl; nhóm furanyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm formyl và nhóm C_1 - C_6 alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm di- hoặc mono- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino); nhóm 1H-pyrazolyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1 - C_6 alkyl và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm thiazolyl; nhóm oxazolyl; nhóm isoxazolyl; nhóm 1,3,4-thiadiazolyl; nhóm 1,2,4-oxadiazolyl; nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm pyridyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử

halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm N-oxit, nhóm C_1 - C_6 alkyl (mà được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy), và nhóm C_1 - C_6 alkoxy (mà được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen); nhóm dihydropyranyl; nhóm dihydrofuranyl; hoặc nhóm 4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm oxo và nhóm C_1 - C_6 alkyl,

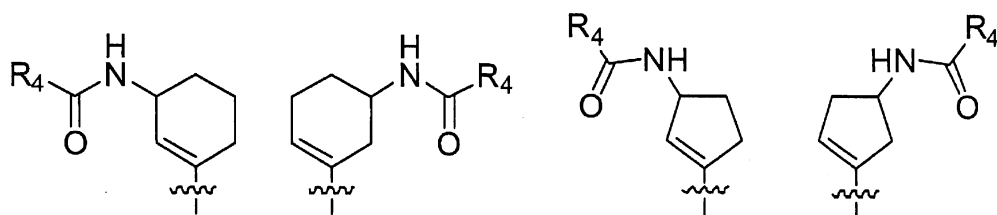
R_2 là nguyên tử hydro; nhóm xyano; nhóm (C_1 - C_6 alkoxy)carbonyl; nhóm carbamoyl; nhóm di- hoặc mono-(C_1 - C_6 alkyl)carbamoyl; nhóm C_1 - C_6 alkyl, mà được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm di- hoặc mono-(C_1 - C_6 alkyl)amino, và nhóm dị vòng bão hòa có từ 4 đến 10 cạnh; nhóm C_1 - C_6 alkoxy; hoặc nhóm dị vòng chưa bão hòa hoàn toàn có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử N, mà được thế tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl,

m bằng 0, n bằng 0 hoặc 1, R_4 là nhóm C_2 - C_6 alkenyl, và

trong công thức (I), cấu trúc sau:



là một cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc sau:



11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối của hợp chất này, trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có các công thức từ (1) đến (11) sau:

(1) N-(3-(3-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(2) N-(3-(3-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(3) N-(3-(3-(2-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(4) N-(3-(3-(furan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(5) N-(3-(3-(4-(hydroxymetyl)furan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(6) N-(3-(3-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(7) N-(3-(3-(oxazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(8) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(9) (S)-N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit,

(10) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclopent-3-en-1-yl)acrylamit, và

(11) (S)-N-(3-(3-(isoxazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)acrylamit.

12. Chế phẩm ức chế Janus kinaza 3 (JAK3) chứa, dưới dạng hoạt chất, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối của hợp chất này.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối của hợp chất này.

14. Thuốc để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh đa xơ cứng, chứa, dưới dạng hoạt chất, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối của hợp chất này.