



(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

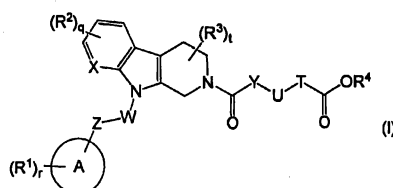
(11) 
1-0020529

(51)⁷ C07D 471/04, A61K 31/437, 31/4375, (13) B
31/4545, 31/497, 45/00, A61P 11/00,
13/00, 13/08, 17/00, 19/02, 21/00,
29/00, 35/00, 43/00, C07D 471/14

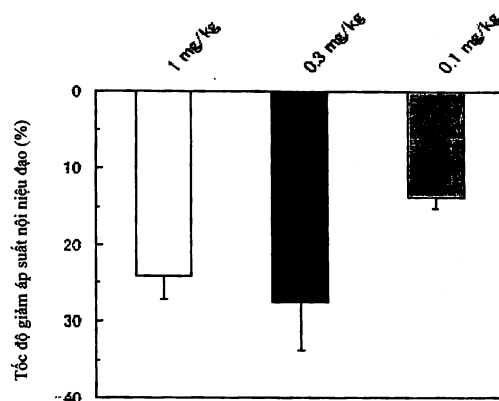
- | | | | |
|------|---|------|--------------------------|
| (21) | 1-2012-03867 | (22) | 05.07.2011 |
| (86) | PCT/JP2011/065312 05.07.2011 | (87) | WO2012/005227 12.01.2012 |
| (30) | 2010-154280 06.07.2010 JP | | |
| | 2011-060765 18.03.2011 JP | | |
| (45) | 25.02.2019 371 | (43) | 25.07.2013 304 |
| (73) | ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-5, Doshomashi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, Japan | | |
| (72) | Akira OHATA (JP), Shingo NAKATANI (JP), Tetsuya SUGIYAMA (JP), Takashi MORIMOTO (JP) | | |
| (74) | Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP) | | |

(54) HỢP CHẤT TETRAHYDROCARBOLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



muối của nó hoặc solvat của nó, trong đó định nghĩa của mỗi nhóm là như được xác định trong bản mô tả. Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế Ectonucleotit Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 2 (ENPP2), và do đó hữu dụng dùng làm hoạt chất để phòng ngừa hoặc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu và/hoặc cải thiện triệu chứng của nó. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và thuốc chứa hợp chất nói trên, có hoạt tính ức chế đối với ENPP2 - một đích điều trị mới và khác so với thuốc đang lưu hành, để điều trị cho bệnh nhân mắc chứng rối loạn bài tiết nước tiểu mà thuốc đang có trên thị trường không đủ tác dụng điều trị.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất tetrahydrocarbolin có hoạt tính ức chế Ectonucleotit Pyrophosphatase/ Phosphodiesterase 2 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 2 - ENPP2), muối của nó hoặc solvat của nó (sau đây, còn được gọi là hợp chất theo sáng chế).

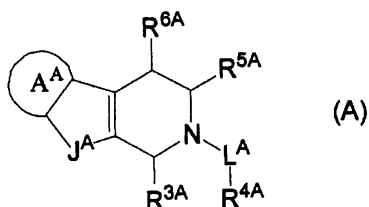
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chúng rối loạn bài tiết nước tiểu là rối loạn mà nước tiểu khó bị thải ra khỏi cơ thể, và gây ra sự giảm co thắt bàng quang do tác động của dây thần kinh bàng quang, sự ép niệu đạo do tuyến tiền liệt và tình trạng tương tự. Ở các nước phát triển, số bệnh nhân mắc chứng rối loạn bài tiết cùng với bệnh ở tuyến tiền liệt ước tính là nhiều hơn 15 triệu người. Đồng thời, thuốc điều trị chủ yếu chứng rối loạn bài tiết nước tiểu là chất đối vận α_1 , nhưng có báo cáo cho rằng một nửa trong số các thuốc này không cho hiệu quả tốt, và tác dụng bị giảm do việc sử dụng lâu dài. Tuy nhiên, hiện tại, việc cải thiện tác dụng điều trị cho những bệnh nhân này là không đủ hiệu quả.

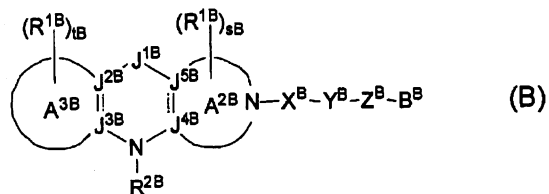
Trong khi đó ENPP2 (còn được gọi là Autotaxin hoặc LysoPLD, và là enzym sản sinh ra axit lysophosphatidic (sau đây, được viết tắt là LPA) là lysophospholipit, trong máu (xem Tài liệu phi sáng chế 1). Vì ENPP2 được biểu hiện rõ trong nhiều mô ung thư, và làm tăng sự di chuyển của các tế bào ung thư, nên có mối lo ngại rằng phân tử này liên quan đến sự di căn hoặc sự thâm nhiễm ung thư tại thời điểm bắt đầu (xem Tài liệu phi sáng chế 2), nhưng sau đó đã có báo cáo xác nhận là enzym chính sản sinh LPA, và khả năng liên quan đến nhiều chức năng tâm lý trong đó LPA liên quan (xem Tài liệu phi sáng chế 3, và xem Tài liệu sáng chế 1). Ví dụ, vì LPA liên quan đến sự co của tuyến tiền liệt hoặc niệu đạo, nên có khả năng rằng ENPP2 mà là enzym sản sinh của nó sẽ trở thành đích mới của việc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu không được mô tả trong các tài liệu đã biết liên quan đến chất ức chế ENPP2 mà đã được báo cáo, ví dụ, Tài liệu phi sáng chế 4 đến 6, Tài liệu sáng chế 2 liên quan đến

hợp chất imidazol, Tài liệu sáng chế 3 liên quan đến hợp chất piperidin và piperazin, và Tài liệu sáng chế 4 liên quan đến hợp chất thiazol.

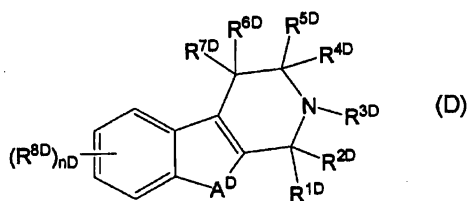
Ngược lại, các tài liệu kỹ thuật đã biết liên quan đến hợp chất theo sáng chế có thể liệt kê như sau đây. Cụ thể là, chất kháng vi khuẩn có hoạt tính ức chế phosphopantetheineadenyltransferaza (phosphopantetheineadenyltransferase - PPAT) bao gồm hợp chất có công thức (A):



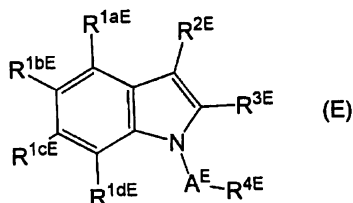
trong đó vòng A^A là nhóm aryl hoặc hetroaryl trong đó nguyên tử trên vòng có thể được thế tùy ý có thể được thế, J^A là $-NR^{2A'}$, v.v., trong đó $R^{2A'}$ là aralkyl được thế tùy ý v.v.), R^{3A} là nguyên tử hydro v.v., L^A là $-(CO)-$, v.v., R^{4A} là nhóm hợp chất béo C1-C8, v.v., nhóm được đặc trưng bởi R^{4A} được thế bằng $-(CO)OR^A$ v.v., trong đó R^A là nguyên tử hydro v.v.) và mỗi R^{5A} và R^{6A} độc lập là nguyên tử hydro v.v. (xem phần định nghĩa của các nhóm) (xem Tài liệu sáng chế 5), chất đối vận thụ thể benzodiazepin ty thể (mitochondrial benzodiazepine receptor - MBR) bao gồm hợp chất có công thức (B):



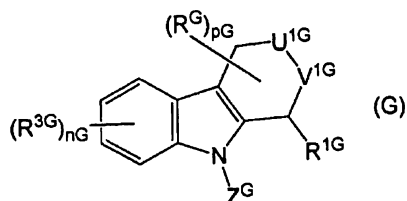
trong đó vòng A^{2B} là dị vòng đơn vòng chứa nitơ, vòng A^{3B} là vòng cacbon đơn vòng hoặc vòng dị vòng đơn, các R^{1B} độc lập là phân tử thế, R^{2B} là nguyên tử hydro hoặc phân tử thế, mỗi tB và sB độc lập là số nguyên từ 0 đến 5, tổng của tB và sB là 5 hoặc nhỏ hơn, J^{1B} là nguyên tử cacbon tùy ý có phân tử thế v.v., mỗi J^{2B} , J^{3B} , J^{4B} và J^{5B} độc lập là nguyên tử cacbon v.v., mỗi X^B , Y^B và Z^B độc lập là nhóm trung gian trong đó số nguyên tử của mạch chính nằm trong khoảng từ 1 đến 3 v.v., và B^B là nhóm hydrocacbon tùy ý có phân tử thế v.v. (xem phần định nghĩa của các nhóm)) (xem Tài liệu sáng chế 6), chất đối vận thụ thể trong nhân tế bào bao gồm hợp chất có công thức (D):



trong đó A^D là $-N(R^{9D})-$ v.v., mỗi R^{1D} và R^{2D} độc lập là nguyên tử hydro v.v., R^{3D} là $-C(O)R^{10D}$ trong đó R^{10D} là nguyên tử hydro v.v.), v.v., mỗi R^{4D} , R^{5D} , R^{6D} và R^{7D} độc lập là nguyên tử hydro v.v., mỗi R^{8D} độc lập là nguyên tử halogen, $-C(O)OR^{23D}$ trong đó R^{23D} là nguyên tử hydro v.v.) hoặc $-R^{27D}$ trong đó R^{27D} là tùy ý được thế alkyl v.v.) và R^{9D} là tùy ý được thế alkyl v.v. (xem phần định nghĩa của các nhóm)) (xem Tài liệu sáng chế 7), chất ức chế yếu tố Xa bao gồm hợp chất có công thức (E):



trong đó mỗi R^{1aE} , R^{1bE} , R^{1cE} và R^{1dE} độc lập là nguyên tử hydro, halogen hoặc nhóm C1-4 alkyl v.v., R^{2E} và R^{3E} cùng nhau tạo ra $-CH_2-CH_2-N(-CO-R^{20E})-CH_2-$ trong đó R^{20E} là phenyl, phenyl-C1-4 alkyl-, pyridyl hoặc pyridyl-C1-4 alkyl-, phenyl được thế bằng R^{15aE} , và pyridyl có thể được thế bằng R^{14E} tại nguyên tử nitơ của nó), A^E là -C1-4 alkyl- v.v., và R^{4E} là phenyl có phần tử thế hoặc pyridyl tùy ý có phần tử thế v.v. (xem phần định nghĩa của các nhóm)) (xem Tài liệu sáng chế 8) và chất trung gian tổng hợp của cholecystokinin hoặc chất liên kết thụ thể gastrin bao gồm hợp chất có công thức (G):



trong đó U^{1G} là $-CH_2-$ v.v., V^{1G} là $-N(COR^{4G})-$ v.v.. trong đó R^{4G} là nhóm aryl tùy ý có phần tử thế hoặc nhóm arylalkyl tùy ý có phần tử thế v.v.), Z^G là -C1-3 alkyl- R^{8G} v.v. trong đó R^{8G} là nhóm phenyl tùy ý có phần tử thế), R^{3G} là halogen hoặc nhóm alkyl v.v., R^G là nhóm C1-3 alkyl, và mỗi nG và pG là số nguyên từ 0 đến 3 (xem phần định nghĩa của các nhóm)) (xem Tài liệu sáng chế 9).

Ngoài ra, như nêu trong các tài liệu kỹ thuật đã biết, còn có chất ức chế PDE (xem Tài liệu sáng chế 10 đến 15), chất đối vận thụ thể histamin (xem Tài liệu sáng chế 16), chất đối vận 5-HT₂ (xem Tài liệu sáng chế 17), chất đối vận histamin H₃ (xem Tài liệu sáng chế 18), chất đối vận 5-HT₆ (xem Tài liệu sáng chế 19), chất ức chế PPAT (xem Tài liệu sáng chế 20), chất ức chế HDAC (xem Tài liệu sáng chế 21), chất ức chế sPLA₂ (xem Tài liệu sáng chế 22), chất ức chế farnesyltransferaza (xem Tài liệu sáng chế 23), chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin II (xem Tài liệu sáng chế 24), chất đối vận EDG-5 (xem Tài liệu sáng chế 25), chất ức chế PTPaza (xem Tài liệu sáng chế 26), chất ức chế ADAM-TS (xem Tài liệu sáng chế 27), chất chống ung thư (xem Tài liệu sáng chế 28), chất ức chế protein liên quan đến kinesin (xem Tài liệu sáng chế 29), chất ức chế FabI (xem Tài liệu sáng chế 30), hợp chất melatonin (xem Tài liệu sáng chế 31), chất ức chế biểu hiện VEGF (xem Tài liệu sáng chế 32) và chất đối vận thụ thể insulin (xem Tài liệu sáng chế 33) v.v.

Tuy nhiên, hợp chất theo sáng chế không được mô tả trong bất kỳ tài liệu đã biết nào, và cũng không có bất kỳ gợi ý nào cho thấy hợp chất được mô tả trong mỗi tài liệu đã biết có hoạt tính ức chế ENPP2 hoặc hiệu quả trong việc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu do LPA.

Tài liệu đã biết

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế số 02/062389

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số 09/046804

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn quốc tế số 09/046841

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn quốc tế số 09/046842

Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn quốc tế số 04/968802

Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn quốc tế số 04/113300

Tài liệu sáng chế 7: Công bố đơn quốc tế số 03/099821

Tài liệu sáng chế 8: Công bố đơn quốc tế số 99/033800

Tài liệu sáng chế 9: Công bố đơn quốc tế số 97/032860

Tài liệu sáng chế 10: Công bố đơn quốc tế số 02/064590

Tài liệu sáng chế 11: Công bố đơn quốc tế số 02/064591

- Tài liệu sáng chế 12: Công bố đơn quốc tế số 00/012076
- Tài liệu sáng chế 13: Công bố đơn quốc tế số 02/088123
- Tài liệu sáng chế 14: Công bố đơn quốc tế số 01/087038
- Tài liệu sáng chế 15: Công bố đơn quốc tế số 02/098875
- Tài liệu sáng chế 16: Công bố đơn quốc tế số 09/055828
- Tài liệu sáng chế 17: Patent Mỹ số US 6350757
- Tài liệu sáng chế 18: Công bố đơn quốc tế số 09/003003
- Tài liệu sáng chế 19: Công bố đơn quốc tế số 07/028460
- Tài liệu sáng chế 20: Công bố đơn quốc tế số 09/102377
- Tài liệu sáng chế 21: Công bố đơn quốc tế số 04/113336
- Tài liệu sáng chế 22: Công bố đơn quốc tế số 00/037022
- Tài liệu sáng chế 23: Công bố đơn sáng chế châu Âu số 675112
- Tài liệu sáng chế 24: Đơn Nhật Bản số 60-246385
- Tài liệu sáng chế 25: Công bố đơn quốc tế số 04/002531
- Tài liệu sáng chế 26: Công bố đơn quốc tế số 03/033496
- Tài liệu sáng chế 27: Công bố đơn quốc tế số 01/087883
- Tài liệu sáng chế 28: Công bố đơn quốc tế số 08/103470
- Tài liệu sáng chế 29: Công bố đơn quốc tế số 05/070930
- Tài liệu sáng chế 30: Công bố đơn quốc tế số 00/072846
- Tài liệu sáng chế 31: Công bố đơn quốc tế số 95/026723
- Tài liệu sáng chế 32: Công bố đơn quốc tế số 06/058088
- Tài liệu sáng chế 33: Công bố đơn quốc tế số 00/016798

Tài liệu phi sáng chế

- Tài liệu phi sáng chế 1: Journal of Cell Biology, 2002, vol. 158. pp. 227-233
- Tài liệu phi sáng chế 2: Journal of Biological Chemistry, 2004, vol. 279, 17th issue, pp. 17634-17639
- Tài liệu phi sáng chế 3: Biochim Biophys Acta., 2008, 1781th issue, vol. 9, pp. 513-518

Tài liệu phi sáng chế 4: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, vol. 17, 6th issue, pp. 1634-1640

Tài liệu phi sáng chế 5: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, vol. 327, 3th issue, pp. 809-19

Tài liệu phi sáng chế 6: Biochimica et Biophysica Acta, 2008, vol. 1781, 9th issue, pp. 588-94

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

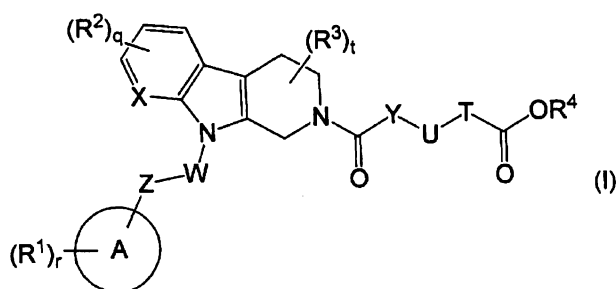
Mục đích của sáng chế là phát triển hợp chất có hoạt tính ức chế trên ENPP2 mà là đích khác so với đích của thuốc hiện có nhằm đề xuất thuốc có ích đối với bệnh nhân mắc chứng rối loạn bài tiết nước tiểu, những người mà thuốc hiện có không đủ hiệu quả.

Cách thức giải quyết vấn đề

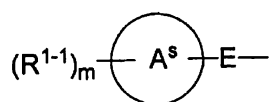
Tác giả sáng chế chú ý đến ENPP2 như là đích mới để phòng ngừa hoặc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu hoặc cải thiện triệu chứng của nó, và đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để tìm ra hợp chất ức chế của nó và, kết quả là, các tác giả sáng chế đã tìm ra hợp chất có công thức chung (I) sau đây. Ngoài ra, tác giả sáng chế cũng đã tìm ra các hợp chất hiệu quả trong việc phòng ngừa hoặc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu hoặc cải thiện triệu chứng của nó, nhờ đó tạo ra sáng chế.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất:

[1] Hợp chất có công thức (I):



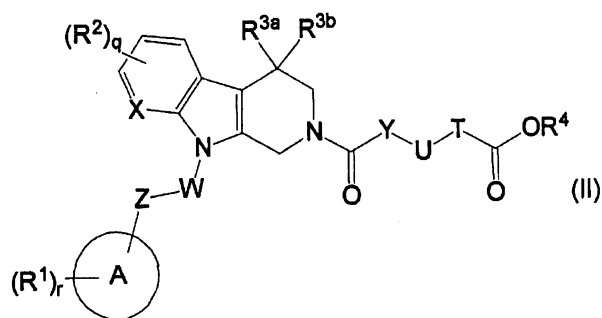
trong đó R^1 là nguyên tử halogen, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C1-4 haloalkyl, nhóm C1-4 haloalkoxy, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nhóm C1-3 alkylsulfonyl, nhóm carbamoyl, hoặc



trong đó, vòng A^s là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh, E là liên kết, nhóm metylen hoặc nguyên tử oxy, R^{1-1} là nguyên tử halogen, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C1-4 haloalkyl hoặc nhóm C1-4 haloalkoxy, và m là số nguyên từ 0 đến 3, miễn là các nhóm lần lượt được đặc trưng bởi nhiều R^{1-1} có thể giống hoặc khác nhau, R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy hoặc nhóm C1-4 haloalkyl, R^3 là nhóm C1-4 alkyl, R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl, vòng A là (i), vòng cacbon đơn vòng C3-7, (ii) vòng cacbon hai vòng C8-10, (iii) dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc (iv) vòng dị vòng hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, X là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử cacbon, T là liên kết hoặc nhóm C1-4 alkylen mạnh thẳng, nhóm C2-4 alkenylen hoặc nhóm C2-4 alkynylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^5 (trong các nhóm này, R^5 là nhóm C1-4 alkyl, nhóm hydroxy hoặc nhóm amino), U là (i) nhóm metylen, (ii) nguyên tử oxy, (iii) $-NR^6-$ (trong nhóm này, R^6 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C1-4 alkyl) hoặc (iv) vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh, vòng cacbon có cầu nối C5-10 hoặc vòng dị vòng có cầu nối có từ 5 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 (trong các nhóm này, R^7 là nguyên tử halogen, nhóm C1-4 alkyl, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C1-4 haloalkoxy, nhóm xyano hoặc nhóm benzyloxy), Y là (i) liên kết, (ii) nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng hoặc nhóm C2-3 alkenylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^8 (trong các nhóm này, R^8 là nhóm metyl), W là liên kết hoặc nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng, Z là nhóm metylen, nguyên tử oxy hoặc tùy ý nguyên tử lưu huỳnh được oxy hóa, q là số nguyên từ 1 đến 4, r là số nguyên từ 0 đến 5, và t là số nguyên từ 0 đến 2, miễn là nhóm lần lượt được đặc trưng bởi nhiều R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^7 và R^8 có thể giống hoặc khác nhau, và hai R^3 và hai R^5 liên kết với cùng nguyên tử cacbon có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết, để tạo thành C3-5 xycloalkyl],

muối của nó hoặc solvat của nó hoặc tiền thuốc của nó.

[2] Hợp chất theo mục [1] trên đây, trong đó hợp chất này có công thức (II):



trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và các thành phần khác là như được xác định trong phần [1] trên đây, miễn là R^{3a} và R^{3b} có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết, để tạo thành xyclopropyl.

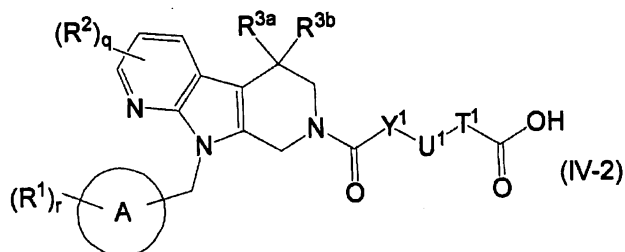
[3] Hợp chất theo mục [1] hoặc [2] trên đây, trong đó Y là nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^8 (trong nhóm này, R^8 là như được xác định trong mục [1] trên đây.

[4] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [3] trên đây, trong đó X là nguyên tử nito.

[5] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [3] trên đây, trong đó X là nguyên tử cacbon.

[6] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [5] trên đây, trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

[7] Hợp chất theo mục [6] trên đây, trong đó hợp chất này có công thức (IV-2):



trong đó U^1 là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-10, tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 (trong các nhóm này, R^7 là như được xác định trong mục [1] trên đây, Y^1 là nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^8 , T^1 là liên kết hoặc nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^5 , và các thành phần khác là như được xác định trong mục [1] và [2] trên đây.

[8] Hợp chất theo mục [7] trên đây, trong đó Y^1 là nhóm metylen không được thế, và T^1 là liên kết hoặc nhóm metylen không được thế.

[9] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [8] trên đây, trong đó vòng cacbon có cầu nối C5-10 tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 là bixyclo[2.2.1]heptan hoặc bixyclo[2.2.2]octan.

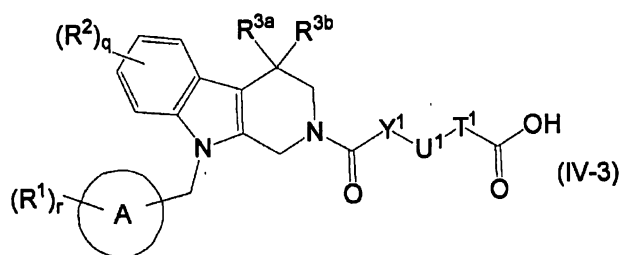
[10] Hợp chất theo mục [7] hoặc [8] trên đây, trong đó vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 là (i) vòng cacbon đơn vòng C5-7, hoặc (ii) vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh.

[11] Hợp chất theo mục [10] trên đây, trong đó vòng cacbon đơn vòng C5-7 là (i) vòng cacbon thơm đơn vòng C5-7, hoặc (ii) vòng cacbon không thơm đơn vòng C5-7.

[12] Hợp chất theo mục [11] trên đây, trong đó vòng cacbon thơm đơn vòng C5-7 là benzen, và vòng cacbon không thơm đơn vòng C5-7 là xyclopentan hoặc xyclohexan.

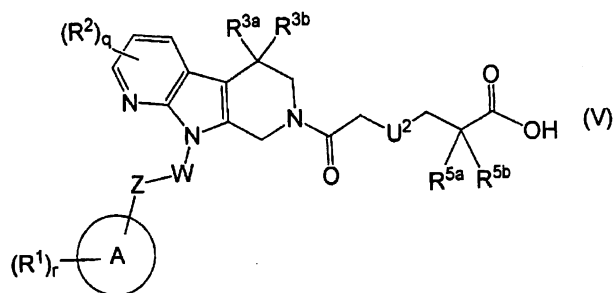
[13] Hợp chất theo mục [10] trên đây, trong đó vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 là (i) vòng dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc (ii) vòng dị vòng không thơm đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh.

[14] Hợp chất theo mục [6] trên đây, trong đó hợp chất này có công thức (IV-3):



trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trong mục [1] đến [7] trên đây.

[15] Hợp chất theo mục [6] trên đây, trong đó hợp chất này có công thức (V):



trong đó U^2 là nhóm metylen, nguyên tử oxy hoặc mỗi $-NR^6-$, R^{5a} và R^{5b} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, và các thành phần khác là như được xác định trong mục [1] trên đây, miễn là R^{5a} và R^{5b} có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết, để tạo thành xyclopropyl.

[16] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [15] trên đây, trong đó vòng A là (i) vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc (ii) vòng dị vòng hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh.

[17] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [15] trên đây, trong đó vòng A là vòng cacbon đơn vòng C5-6 hoặc vòng cacbon hai vòng C9-10.

[18] Hợp chất theo mục [16] trên đây, trong đó vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh là thiophen, furan, pyrazol, isoxazol, thiazol hoặc pyridin, và vòng dị vòng hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh là benzothiophen, indol hoặc imidazopyridin.

[19] Hợp chất theo mục [17] trên đây, trong đó vòng cacbon đơn vòng C5-6 là xyclopentan, xyclohexan, xyclohexen hoặc benzen, và vòng cacbon hai vòng C9-10 là naphtalen.

[20] Hợp chất theo mục [14] trên đây, trong đó hợp chất có công thức (IV-3) là:

(1) axit cis-4-(2-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic, hoặc

(2) axit rel-[(2R,6S)-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoetyl)-2,6-dimetyl-1-piperazinyl]axetic.

[21] Hợp chất theo mục [18] trên đây, trong đó hợp chất này có công thức (IV-2) là axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)-2-metylbenzoic.

[22] Hợp chất theo mục [19] trên đây, trong đó hợp chất này có công thức (IV-2) là:

(1) axit cis-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic,

(2) axit trans-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic,

(3) axit trans-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic,

(4) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,

(5) axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,

(6) axit 4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,

(7) axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,

(8) axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,

(9) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1,2,2-trimetylxcyclopentancarboxylic,

(10) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1,2,2-trimetylxcyclopentancarboxylic,

(11) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1,2,2-trimetylxcyclopentancarboxylic,

(12) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,

- (13) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,
- (14) axit trans-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxclohexancarboxylic,
- (15) axit trans-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxclohexancarboxylic,
- (16) axit 2-metoxi-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}benzoic,
- (17) axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,
- (18) axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,
- (19) axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic, hoặc
- (20) axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-metoxibenzoic.

[23] Hợp chất theo mục [19] trên đây, trong đó hợp chất này có công thức (V) là axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic.

[24] Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định trong mục [1] trên đây, muối của nó hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

[25] Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong mục [1] trên đây, muối của nó hoặc solvat của nó sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu và/hoặc cải thiện triệu chứng của nó.

[26] Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong mục [1] trên đây, muối của nó hoặc solvat của nó để phòng ngừa và/hoặc điều trị ung thư, bệnh viêm phổi hoặc chứng xơ hóa ở phổi, bệnh cứng da, chứng đau nhức, sự rối loạn gây đau cơ hoặc bệnh viêm khớp.

[27] Hợp chất theo mục [25] trên đây, trong đó chứng rối loạn bài tiết nước tiểu là chứng rối loạn bài tiết nước tiểu đi kèm với chứng đau tuyến tiền liệt.

[28] Hợp chất theo mục [25] trên đây, trong đó chứng đau nội niệu đạo được làm giảm.

[29] Hợp chất theo mục [25] trên đây, trong đó triệu chứng đi kèm với chứng rối loạn bài tiết nước tiểu là sự chậm bài tiết nước tiểu, sự phân tách dòng nước tiểu, sự gián đoạn dòng nước tiểu, sự bài tiết qua đường tiểu bị chậm, sự căng thẳng bài tiết qua đường tiểu và/hoặc sự bài tiết hạn chế.

[31] Dược phẩm làm chậm chứng đau nội niệu đạo, chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định trong mục [1] trên đây, muối của nó hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

[32] Hợp chất theo mục [25] nêu trên, trong hợp chất này có công thức (I) như được xác định trong mục [1], muối của nó hoặc solvat của nó, được dùng kết hợp với chất chẹn $\alpha 1$, chất ức chế reductaza 5α , chất kháng androgen và/hoặc chất ức chế axetylcholinesteraza.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế là chất hiệu quả để phòng ngừa hoặc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu, đặc biệt là, chứng rối loạn bài tiết nước tiểu đi kèm với chứng đau tuyến tiền liệt và/hoặc cải thiện triệu chứng của nó.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện tác dụng (trung bình $\pm$ biến thiên tiêu chuẩn ($n = 3$ đến 6)) của hợp chất (hợp chất được mô tả trong Ví dụ 3) đối với chứng đau nội niệu đạo của chuột ở trạng thái gây tê niệu đạo.

Fig.2 thể hiện tác dụng của hợp chất (hợp chất được mô tả trong Ví dụ 31 (24)) trên chứng đau nội niệu đạo của chuột ở trạng thái gây tê niệu đạo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây.

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

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-3 alkyl bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl và nhóm isopropyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-4 alkyl bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl và nhóm tert-butyl.

Trong bản mô tả này, nhóm C2-3 alkenylen đề cập đến nhóm etenylen và nhóm propenylen.

Trong bản mô tả này, nhóm C2-4 alkenylen đề cập đến nhóm etenylen, nhóm propenylen và nhóm butenylen.

Trong bản mô tả này, nhóm C2-3 alkynylen đề cập đến nhóm etynylen và nhóm propynylen.

Trong bản mô tả này, nhóm C2-4 alkynylen đề cập đến nhóm etynylen, nhóm propynylen và nhóm butynylen.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-3 alkoxy bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-4 alkoxy bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm tert-butoxy và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-3 alkylen mạch thẳng bao gồm nhóm metylen, nhóm etylen và nhóm n-propylen.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-4 alkylen mạch thẳng bao gồm nhóm metylen, nhóm etylen, nhóm n-propylen và nhóm n-butylen.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-3 haloalkyl bao gồm nhóm flometyl, nhóm clometyl, nhóm bromometyl, nhóm iodometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm 1-floetyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm pentafloretyl, nhóm 1-flopropyl, nhóm 2-clopropyl, nhóm 3-flopropyl, nhóm 3-clopropyl và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-4 haloalkyl bao gồm nhóm flometyl, nhóm clometyl, nhóm bromometyl, nhóm iodometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm 1-floetyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm pentafloretyl, nhóm 1-flopropyl, nhóm 2-clopropyl, nhóm 3-flopropyl, nhóm 3-clopropyl, nhóm 4,4,4-triflobutyl, nhóm 4-bromobutyl và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-3 haloalkoxy bao gồm nhóm triflometoxy, nhóm triclometoxy, nhóm clometoxy, nhóm bromometoxy, nhóm flometoxy, nhóm iodometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm dibromometoxy, nhóm 2-

cloetoxy, nhóm 2,2,2-trifloetoxy, nhóm 2,2,2-tricloetoxy, nhóm 3-bromopropoxy, nhóm 3-clopropoxy, nhóm 2,3-diclopropoxy và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-4 haloalkoxy bao gồm nhóm triflometoxy, nhóm triclometoxy, nhóm clometoxy, nhóm bromometoxy, nhóm flometoxy, nhóm iodometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm dibromometoxy, nhóm 2-cloetoxy, nhóm 2,2,2-trifloetoxy, nhóm 2,2,2-tricloetoxy, nhóm 3-bromopropoxy, nhóm 3-clopropoxy, nhóm 2,3-diclopropoxy, nhóm 1-flobutoxy, nhóm 4-flobutoxy, nhóm 1-clobutoxy và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C1-3 alkylsulfonyl bao gồm nhóm metylsulfonyl, nhóm etylsulfonyl, nhóm propylsulfonyl và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về nhóm C3-5 xycloalkyl bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl và nhóm xyclopentyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về "vòng cacbon đơn vòng C3-7" được đặc trưng bởi vòng A bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, benzen, xycloheptan, xyclohepten, xycloheptadien và hợp chất tương tự, ví dụ về "vòng cacbon đơn vòng C5-6" bao gồm xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, benzen và hợp chất tương tự, ví dụ về "vòng cacbon hai vòng C8-10" bao gồm pentalen, perhydropentalen, inden, perhydroinden, indan, azulen, perhydroazulen, naphtalen, dihydronaphtalen, tetrahydronaphtalen, perhydronaphtalen và hợp chất tương tự, và ví dụ về "vòng cacbon hai vòng C9-10" bao gồm inden, perhydroinden, indan, azulen, perhydroazulen, naphtalen, dihydronaphtalen, tetrahydronaphtalen, perhydronaphtalen và hợp chất tương tự.

Trong khi đó, trong bản mô tả này, ví dụ về "vòng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh" được đặc trưng bởi vòng A bao gồm azetidin, oxetan, thietan, pyrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrolin, pyrolidin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, imidazol, pyrazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, imidazolin, imidazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol,

tetrahydrothiadiazol, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, tetrazolin, tetrazolidin, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dioxolan, thiophen, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, pyridin, oxazin, thiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, morpholin, thiomorpholin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, oxadiazin, thiadiazin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, pyran, dihydropyran, tetrahydropyran, oxathian, dioxan, thiopyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dithian, azepin, diazepin, oxepin, thiepin, oxazepin, oxadiazepin, thiazepin, thiadiazepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin và hợp chất tương tự, và ví dụ về "vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh" bao gồm pyrrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrolin, pyrolidin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, imidazol, pyrazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, imidazolin, imidazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, tetrazolin, tetrazolidin, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dioxolan, thiophen, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, pyridin, oxazin, thiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, morpholin, thiomorpholin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, oxadiazin, thiadiazin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazin,

tetrahydrothiadiazin, pyran, dihydropyran, tetrahydropyran, oxathian, dioxan, thiopyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dithian và hợp chất tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về "vòng dị vòng hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh" được đặc trưng bởi vòng A bao gồm thienopyrazol, thienoimidazol, pyrazolothiazol, indol, isoindol, indolizin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, indazol, purin, benzoxazol, benzothiazol, benzoimidazol, imidazopyridin, benzofurazan, benzothiadiazol, benzotriazol, indolin, isoindolin, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophen, perhydrobenzothiophen, dihydroisobenzothiophen, perhydroisobenzothiophen, dihydroindazol, perhydroindazol, dihydrobenzoxazol, perhydrobenzoxazol, dihydrobenzothiazol, perhydrobenzothiazol, dihydrobenzoimidazol, perhydrobenzoimidazol, dioxaindan, benzodithiolan, dithianaphtalen, quinolin, isoquinolin, quinolizin, phthalazin, pteridin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, xinnolin, chromen, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, perhydroquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, perhydroisoquinolin, dihydrophtalazin, tetrahydrophtalazin, perhydrophtalazin, dihydronaphthyridin, tetrahydronaphthyridin, perhydronaphthyridin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, perhydroquinoxalin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin, perhydroquinazolin, dihydroxinnolin, tetrahydroxinnolin, perhydroxinnolin, benzoxathian, dihydrobenzoxazin, dihydrobenzothiazin, pyrazinomorpholin, benzodioxan, chroman, benzodithian hợp chất tương tự, và ví dụ về "vòng dị vòng hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh" được đặc trưng bởi vòng A bao gồm indol, isoindol, indolizin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, indazol, purin, benzoxazol, benzothiazol, benzoimidazol, imidazopyridin, benzofurazan, benzothiadiazol, benzotriazol, indolin, isoindolin, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophen, perhydrobenzothiophen, dihydroisobenzothiophen, perhydroisobenzothiophen, dihydroindazol, perhydroindazol, dihydrobenzoxazol, perhydrobenzoxazol, dihydrobenzothiazol, perhydrobenzothiazol, dihydrobenzoimidazol, perhydrobenzoimidazol, dioxaindan,

benzodithiolan, dithianaphtalen, quinolin, isoquinolin, quinolizin, phthalazin, pteridin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, xinnolin, chromen, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, perhydroquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, perhydroisoquinolin, dihydrophthalazin, tetrahydrophthalazin, perhydrophthalazin, dihydronaphthyridin, tetrahydronaphthyridin, perhydronaphthyridin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, perhydroquinoxalin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin, perhydroquinazolin, dihydroxinnolin, tetrahydroxinnolin, perhydroxinnolin, benzoxathian, dihydrobenzoxazin, dihydrobenzothiazin, pyrazinomorpholin, benzodioxan, chroman, benzodithian và hợp chất tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về "vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh" tùy ý được thể bằng một đến năm R⁷" được đặc trưng bởi U bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclobuten, xyclobutadien, oxiran, aziridin, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, benzen, xycloheptan, xyclohepten, xycloheptadien, pyrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrolin, pyrrolidin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, imidazol, pyrazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, imidazolin, imidazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, tetrazolin, tetrazolidin, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dioxolan, thiophen, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, pyridin, oxazin, thiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, morpholin, thiomorpholin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, oxadiazin, thiadiazin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, pyran, dihydropyran, tetrahydropyran, oxathian, dioxan, thiopyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dithian, azepin, diazepin, oxepin, thiepin, oxazepin, oxadiazepin, thiazepin, thiadiazepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin,

dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin và hợp chất tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về "vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh" tùy ý được thể bằng một đến năm R⁷" được đặc trưng bởi U¹ bao gồm xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, benzen, xycloheptan, xyclohepten, xycloheptadien, pyrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrolin, pyrolidin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, imidazol, pyrazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, imidazolin, imidazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, tetrazolin, tetrazolidin, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dioxolan, thiophen, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, pyridin, oxazin, thiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, morpholin, thiomorpholin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, oxadiazin, thiadiazin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, pyran, dihydropyran, tetrahydropyran, oxathian, dioxan, thiopyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dithian, azepin, diazepin, oxepin, thiepin, oxazepin, oxadiazepin, thiazepin, thiadiazepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin và hợp chất tương tự.

Trong bản mô tả này, khi "vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh" trong "vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh" tùy ý được thể bằng một đến năm R⁷" được đặc trưng bởi U là "vòng cacbon đơn vòng C3-7", ví dụ về "vòng cacbon đơn vòng C3-7" bao gồm

xyclopropan, xyclobutan, xyclobuten, xyclobutadien, xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, benzen, xycloheptan, xyclohepten và xycloheptadien, trong đó, ví dụ về vòng cacbon thơm đơn vòng C3-7 bao gồm benzen và ví dụ về "vòng cacbon không thơm đơn vòng C3-7" bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclobuten, xyclobutadien, xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptan, xyclohepten và xycloheptadien.

Trong bản mô tả này, khi "vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh" trong "vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thể bằng một đến năm R⁷" được đặc trưng bởi U hoặc U¹ là "vòng cacbon đơn vòng C5-7", ví dụ về "vòng cacbon đơn vòng C5-7" bao gồm xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, benzen, xycloheptan, xyclohepten và xycloheptadien, trong đó, ví dụ về vòng cacbon thơm đơn vòng C5-7 bao gồm benzen và ví dụ về "vòng cacbon không thơm đơn vòng C5-7" bao gồm xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptan, xyclohepten và xycloheptadien.

Trong bản mô tả này, khi "vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh" trong "vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thể bằng một đến năm R⁷" được đặc trưng bởi U là "vòng dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh", ví dụ về "vòng dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh" bao gồm oxiran, aziridin, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, pyrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrolin, pyrolidin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, imidazol, pyrazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, imidazolin, imidazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, tetrazolin, tetrazolidin, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dioxolan, thiophen, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, pyridin, oxazin, thiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, morpholin, thiomorpholin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, oxadiazin, thiadiazin, dihydropyrazin,

tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin,
 perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin,
 dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, pyran,
 dihydropyran, tetrahydropyran, oxathian, dioxan, thiopyran, dihydrothiopyran,
 tetrahydrothiopyran, dithian, azepin, diazepin, oxepin, thiepin, oxazepin, oxadiazepin,
 thiazepin, thiadiazepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin,
 dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrooxepin,
 tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin,
 dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin,
 tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin,
 perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin
 và hợp chất tương tự, trong đó, ví dụ về "vòng dị vòng thơm đơn vòng có từ 3 đến 7
 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử
 nito và nguyên tử lưu huỳnh" bao gồm pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, furan,
 thiophen, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, pyridin,
 pyrazin, pyrimidin và pyridazin, và ví dụ về "vòng dị vòng không thơm đơn vòng có
 từ 3 đến 7 cạnh" bao gồm oxiran, aziridin, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, pyrolin,
 pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin,
 pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydrothiophen,
 tetrahydrothiophen, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol,
 tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol,
 tetrahydroisothiazol, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol,
 tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, dioxolan, dithiolan,
 pyran, thiopyran, oxazin, oxadiazin, thiazin, thiadiazin, dihydropyridin,
 tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin,
 dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin,
 tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydropyran, tetrahydropyran,
 dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin,
 dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin,
 dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, dioxan,
 dithian, azepin, diazepin, oxepin, thiepin, oxazepin, oxadiazepin, thiazepin,
 thiadiazepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin,

tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin và hợp chất tương tự.

Trong bản mô tả này, khi "vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh" trong "vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một đến năm R⁷" được đặc trưng bởi U¹ là "vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh", ví dụ về "vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh" bao gồm pyrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrolin, pyrrolidin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, imidazol, pyrazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, imidazolin, imidazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, tetrazolin, tetrazolidin, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dioxolan, thiophen, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, pyridin, oxazin, thiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, morpholin, thiomorpholin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, oxadiazin, thiadiazin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, pyran, dihydropyran, tetrahydropyran, oxathian, dioxan, thiopyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dithian, azepin, diazepin, oxepin, thiepin, oxazepin, oxadiazepin, thiazepin, thiadiazepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin,

dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin và hợp chất tương tự, trong đó, ví dụ về "vòng dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh vòng chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh" bao gồm pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, furan, thiophen, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin và pyridazin, và ví dụ về "vòng dị vòng không thơm đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh" bao gồm pyrolin, pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, dioxolan, dithiolan, pyran, thiopyran, oxazin, oxadiazin, thiazin, thiadiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, dioxan, dithian, azepin, diazepin, oxepin, thiepin, oxazepin, oxadiazepin, thiazepin, thiadiazepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin và hợp chất tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về "vòng cacbon có cầu nối C5-10" trong "vòng cacbon có cầu nối C5-10 tùy ý được thể bằng một đến năm R⁷" được đặc trưng bởi U hoặc U¹ bao gồm bixyclo[1.1.1]pentan, bixyclo[2.1.1]hexan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.1]hept-2-en, bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[3.1.1]hept-2-en,

bixyclo[2.2.2]octan, bixyclo[3.2.1]octan, bixyclo[2.2.2]oct-2-en, bixyclo[3.3.1]nonan, bixyclo[3.2.2]nonan, adamantan, noradamantan và hợp chất tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về "vòng dị vòng có cầu nối có từ 5 đến 10 cạnh" trong "vòng dị vòng có cầu nối có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thể bằng một đến năm R^7 " được đặc trưng bởi U hoặc U^1 bao gồm azabixyclo[2.1.1]hexan, azabixyclo[2.2.1]heptan, oxabixyclo[2.2.1]heptan, azabixyclo[3.1.1]heptan, azabixyclo[3.2.1]octan, oxabixyclo[3.2.1]octan, azabixyclo[2.2.2]octan, diazabixyclo[2.2.2]octan, 1-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan, 3-azabixyclo[3.3.1]nonan, 3,7-diazabixyclo[3.3.1]nonan và hợp chất tương tự.

Trong bản mô tả này, "vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh" được đặc trưng bởi vòng A^S là như được xác định trong "vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh" được đặc trưng bởi U^1 .

Trong bản mô tả này, ví dụ về "tùy ý nguyên tử lưu huỳnh được oxy hóa" được đặc trưng bởi Z bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, -SO- hoặc -SO₂-.

Theo sáng chế, vòng A tốt hơn là (i) vòng cacbon đơn vòng C3-6 hoặc (ii) vòng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, tốt hơn nữa là (i) vòng cacbon đơn vòng C5-6, hoặc (ii) vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, tốt hơn nữa là xycloheptan, xyclohexan, xyclohexen hoặc benzen, hoặc thiophen, furan, pyrazol, isooxazol, thiazol hoặc pyridin, và most preferably xyclohexan, benzen, thiophen, pyridin, thiazol hoặc pyrazol.

Theo sáng chế, R^1 tốt hơn là nguyên tử halogen, nhóm C1-3 haloalkyl hoặc nhóm C1-3 haloalkoxy, và tốt hơn nữa là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-3 haloalkyl.

Theo sáng chế, Z tốt hơn là nhóm metylen.

Theo sáng chế, W tốt hơn là liên kết khi Z là nhóm metylen, và W là nhóm metylen hoặc nhóm etylen khi Z là nguyên tử oxy hoặc tùy ý nguyên tử lưu huỳnh được oxy hóa.

Theo sáng chế, "vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh" trong "vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thể bằng một đến năm R^7 (trong nhóm này, R^7 là như được xác định trên đây)" được đặc trưng bởi U^1 tốt hơn là vòng cacbon đơn vòng C5-7 và vòng dị

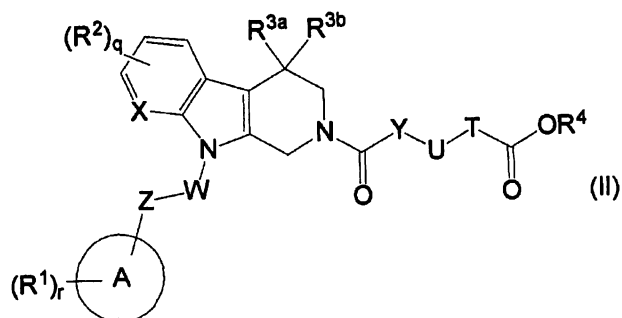
vòng không thơm đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh, tốt hơn nữa là benzen, xyclohexan, xyclopentan, pyrrolidin, piperazin và piperidin, và tốt hơn nữa là benzen, xyclopentan hoặc xyclohexan. “Vòng cacbon có cầu nối C5-10” trong “vòng cacbon có cầu nối C5-10 tùy ý được thể bằng một đến năm R^7 ” được đặc trưng bởi U hoặc U^1 tốt hơn là bixyclo[2.2.1]heptan hoặc bixyclo[2.2.2]octan.

Theo sáng chế, Y tốt hơn là nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng tùy ý được thể bằng một hoặc hai R^8 (trong nhóm này, R^8 là như được xác định trên đây), tốt hơn nữa là nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thể bằng một hoặc hai R^8 (trong các nhóm này, R^8 là như được xác định trên đây), và tốt hơn nữa là nhóm metylen không được thể.

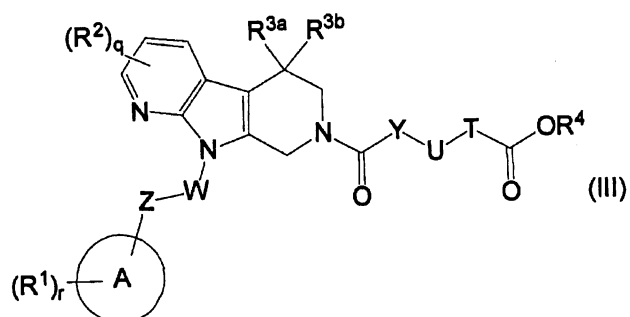
Theo sáng chế, khi U là vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh, vòng cacbon có cầu nối C5-10 hoặc vòng dị vòng có cầu nối có từ 5 đến 10 cạnh, tùy ý được thể bằng một đến năm R^7 (trong các nhóm này, R^7 là như được xác định trên đây), hợp chất trong đó Y là nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thể bằng một hoặc hai R^8 (trong các nhóm này, R^8 là như được xác định trên đây) và T là liên kết, hoặc nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thể bằng một hoặc hai R^5 (trong các nhóm này, R^5 là như được xác định trên đây) là được ưu tiên, hợp chất trong đó Y là nhóm metylen không được thể và T là liên kết hoặc nhóm metylen không được thể được ưu tiên hơn, và hợp chất trong đó Y là nhóm metylen không được thể, và T là liên kết được ưu tiên hơn nữa.

Theo sáng chế, khi U là nhóm metylen, nguyên tử oxy hoặc $-NR^6-$ (trong nhóm này, R^6 là như được xác định trên đây), hợp chất trong đó Y là nhóm metylen không được thể và T là nhóm etylen tùy ý được thể bằng một hoặc hai R^5 (trong nhóm này, R^5 là như được xác định trên đây) là được ưu tiên.

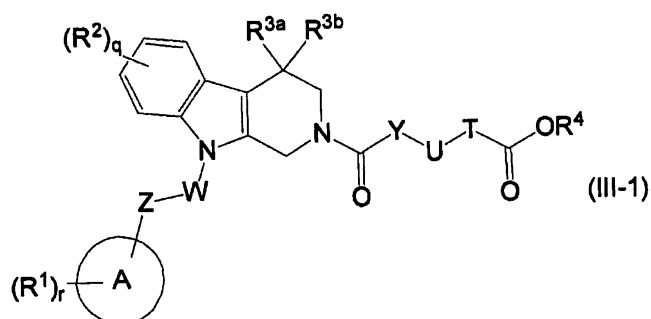
Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) tốt hơn là hợp chất có công thức (II):



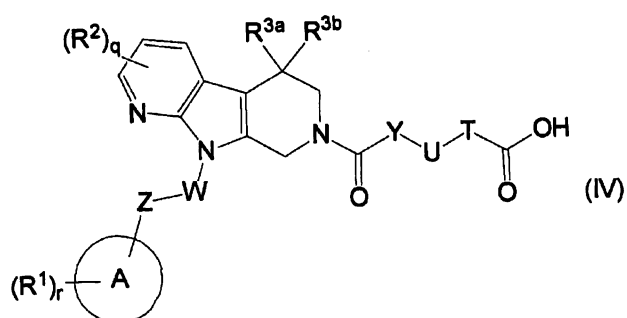
trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây), tốt hơn nữa là hợp chất có công thức (III):



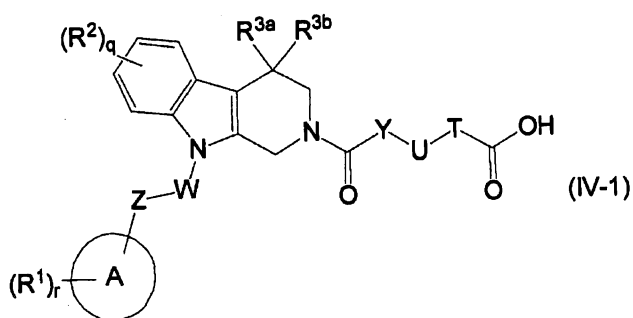
trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây) hoặc hợp chất có công thức (III-1):



trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây), và tốt hơn nữa là hợp chất có công thức (IV):

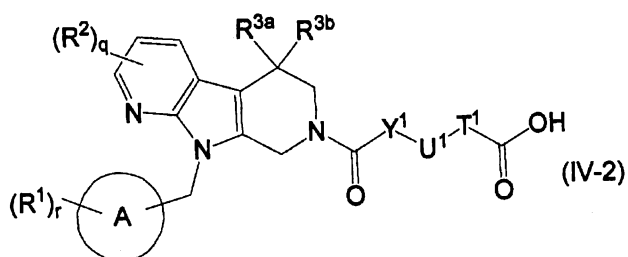


trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây) hoặc hợp chất có công thức (IV-1):



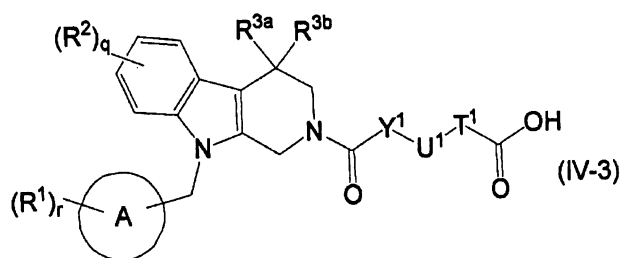
trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây.

Trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (IV), khi U là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-10, tùy ý được thế bằng một đến năm R⁷ (trong các nhóm này, R⁷ là như được xác định trên đây), hợp chất có công thức (IV-2):



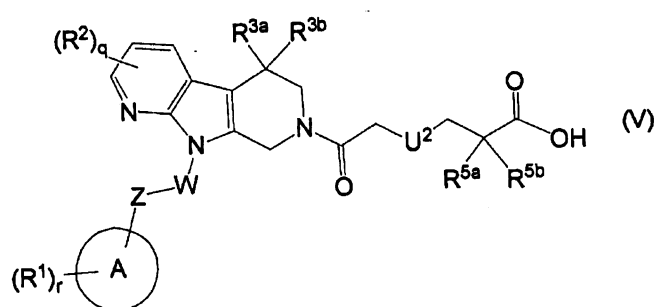
trong đó U¹ là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-10, tùy ý được thế bằng một đến năm R⁷ (trong các nhóm này, R⁷ là như được xác định trên đây), Y¹ là nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R⁸, T¹ là liên kết, hoặc nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R⁵, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây) là được ưu tiên, hợp chất trong đó Y¹ là nhóm metylen không được thế và T¹ là liên kết hoặc nhóm metylen không được thế trong công thức chung (IV-2) được ưu tiên hơn, và hợp chất trong đó Y¹ là nhóm metylen không được thế và T¹ là liên kết được ưu tiên hơn nữa.

Tương tự, hợp chất có công thức (IV-1), khi U là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-10, tùy ý được thế bằng một đến năm R⁷ (trong các nhóm này, R⁷ là như được xác định trên đây), hợp chất có công thức (IV-3):

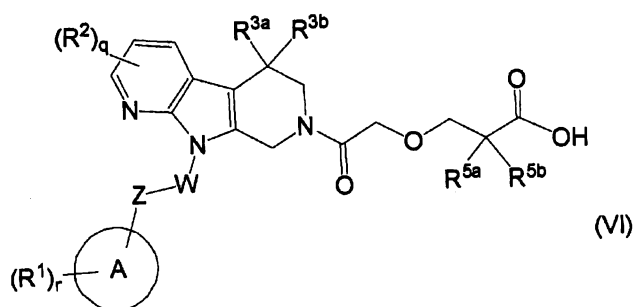


trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây) là được ưu tiên, hợp chất trong đó Y¹ là nhóm metylen không được thế và T¹ là liên kết hoặc nhóm metylen không được thế trong công thức chung (IV-3) được ưu tiên hơn, và hợp chất trong đó Y¹ là nhóm metylen không được thế và T¹ là liên kết được ưu tiên hơn nữa.

Trong hợp chất có công thức (IV), hợp chất trong đó U là nhóm metylen, nguyên tử oxy hoặc -NR⁶- (trong nhóm này, R⁶ là như được xác định trên đây) tốt hơn là hợp chất có công thức (V):



trong đó U² là nhóm metylen, nguyên tử oxy hoặc mỗi -NR⁶-, R^{5a} và R^{5b} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây), và tốt hơn nữa là hợp chất có công thức (VI):



trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây.

Hợp chất trong đó U là vòng cacbon đơn vòng C3-7 hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-10, tùy ý được thế bằng một đến năm R⁷ (trong các nhóm này, R⁷ là như được

xác định trên đây), vòng A là vòng cacbon đơn vòng C3-6 hoặc vòng cacbon hai vòng C8-10, và X nguyên tử nitơ tốt hơn là:

- (1) axit cis-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (2) axit trans-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (3) axit (cis-4-{[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}xyclohexyl)axetic,
- (4) axit (trans-4-{[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}xyclohexyl)axetic,
- (5) axit 3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- (6) axit 4-{[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}benzoic,
- (7) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- (8) axit cis-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (9) axit cis-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (10) axit cis-4-{2-oxo-2-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (11) axit cis-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (12) axit cis-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (13) axit cis-4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (15) axit cis-4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (16) axit cis-4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,

- (19) axit cis-4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (22) axit trans-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (23) axit trans-4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (25) axit trans-4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (26) axit trans-4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (29) axit trans-4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (30) axit trans-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (31) axit trans-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (32) axit trans-4-{2-oxo-2-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (33) axit trans-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (36) axit cis-4-{2-oxo-2-[9-(2,3,4,6-tetraflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (37) axit trans-4-{2-oxo-2-[9-(2,3,4,6-tetraflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (38) axit trans-4-{2-[9-(4-cyanobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (39) axit trans-4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (40) axit trans-4-{2-oxo-2-[9-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (41) axit trans-4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,

- (43) axit 4-{2-[9-(4-cyanobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- (44) axit cis-4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (45) axit cis-4-{2-oxo-2-[9-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (46) axit cis-4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (47) axit cis-4-{2-[9-(3,4-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (48) axit trans-4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (49) axit trans-4-{2-[9-(3-clo-5-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (50) axit cis-4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (51) axit cis-4-{2-[9-(3-clo-5-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (57) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-etoxybenzoic,
- (58) axit 2-etoxy- 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- (59) axit (3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)axetic,
- (60) axit (3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)axetic,
- (61) axit 4-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}benzoic,
- (62) axit 4-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}benzoic,
- (63) axit 3-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}benzoic,

- (64) axit 3-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl} benzoic,
- (65) axit 2-clo- 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} benzoic,
- (66) axit 3-flo- 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} benzoic,
- (67) axit 3-clo- 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} benzoic,
- (68) axit 2-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl} benzoic,
- (69) axit 2-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl} benzoic,
- (70) axit 2-clo-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} carboxylic,
- (71) axit 2-flo-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} carboxylic,
- (72) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3-methylcarboxylic,
- (73) axit 4-{2-[9-(2-xyclohexylethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} benzoic,
- (74) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic,
- (75) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3-metoxybenzoic,
- (76) axit (4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)axetic,
- (77) axit (4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)axetic,
- (78) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (79) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-flobenzoic,

- (80) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (81) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methoxybenzoic,
- (82) axit (2-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)acetic,
- (83) axit (2-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)acetic,
- (84) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3-methoxybenzoic,
- (85) axit 2-(4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)-2-methylpropanoic,
- (86) axit 2-(4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)-2-methylpropanoic,
- (87) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-hydroxybenzoic,
- (88) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-hydroxybenzoic,
- (89) axit 2-(benzyloxy)-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- (90) axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methoxybenzoic,
- (91) axit 2-methoxy-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}benzoic,
- (92) axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methoxybenzoic,
- (93) axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methoxybenzoic,
- (94) axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methoxybenzoic,
- (95) axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methoxybenzoic,

- (97) axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic,
- (98) axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic,
- (101) axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (102) axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (103) axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (104) axit 2-methyl-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}benzoic,
- (105) axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (106) axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic,
- (111) axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (112) axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (113) axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (114) axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic,
- (118) axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,
- (119) axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,
- (120) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,
- (125) axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,

- (126) axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,
- (127) axit 2,6-dimethoxy-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}benzoic,
- (128) axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,
- (129) axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,
- (130) axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,
- (132) axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,
- (133) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethoxybenzoic,
- (134) axit cis-3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclobutancarboxylic,
- (135) axit cis-3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclobutancarboxylic,
- (136) axit trans-3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclobutancarboxylic,
- (137) axit trans-3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclobutancarboxylic,
- (138) axit 4-{(1E)-3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxo-1-propen-1-yl}benzoic,
- (139) axit cis-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (140) axit cis-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (141) axit trans-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (142) axit trans-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,

- s(143) axit trans-1-methyl-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (144) axit trans-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (145) axit trans-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (146) axit trans-4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (148) axit trans-4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (149) axit trans-4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (150) axit trans-4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (151) axit trans-4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (153) axit cis-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (154) axit cis-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (155) axit cis-4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (156) axit cis-4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (157) axit cis-1-methyl-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclohexancarboxylic,
- (158) axit cis-4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (159) axit cis-4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (160) axit cis-4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,

- (163) axit cis-4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (169) axit trans-4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic,
- (171) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (172) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (173) axit (1S,3S)-3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (174) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (176) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (177) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (178) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (179) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (180) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (181) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

- pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (184) axit (1R,3R)-1,2,2-trimethyl-3-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}xyclopentancarboxylic,
- (187) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (188) axit (1S,3S)-3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic,
- (189) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,
- (190) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,
- (191) axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,
- (192) axit 4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,
- (193) axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,
- (194) axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,
- (195) axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,
- (196) axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,
- (197) axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-

carboxylic,

(201) axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,

(202) axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,

(205) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,

(206) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,

(207) axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic, hoặc

(208) axit 4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic, muối của nó hoặc solvat của nó.

Hợp chất trong đó U là vòng dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, và tùy ý được thế bằng một đến năm R⁷ (trong nhóm này, R⁷ là như được xác định trên đây), vòng A là vòng cacbon đơn vòng C3-6 hoặc vòng cacbon hai vòng C8-10, và X nguyên tử nitơ tốt hơn là:

(1) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1H-pyrazol-4-carboxylic,

(2) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic,

(3) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic,

(4) axit 3-(1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic,

- (5) axit (1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)axetic,
- (6) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-piperidincarboxylic,
- (7) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3-piperidincarboxylic,
- (8) axit (3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-oxo-1-imidazolidinyl)axetic,
- (9) axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-3-piperidincarboxylic,
- (10) axit (4-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)axetic,
- (11) axit (1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-3-pyrolidinyl)axetic,
- (12) axit (4-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-1-piperazinyl)axetic,
- (13) axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridincarboxylic,
- (14) axit (1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3-pyrolidinyl)axetic,
- (15) axit (1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic,
- (16) axit (4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic,
- (17) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3-pyrolidincarboxylic,
- (18) axit (1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-pyrolidinyl)axetic,
- (19) axit (2S)-1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-pyrolidincarboxylic,
- (20) axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-4-piperidincarboxylic,

- (21) axit 1-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidincarboxylic,
- (23) axit (2R)-1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-pyrolidincarboxylic,
- (24) axit (1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-4-piperidinyl)axetic,
- (25) axit (1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-pyrolidinyl)axetic,
- (26) axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-3-pyrolidincarboxylic,
- (27) axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-piperidincarboxylic,
- (28) axit (1-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic,
- (30) axit (4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperidinyl)axetic,
- (32) axit (4-{[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}-1-piperidinyl)axetic,
- (33) axit (4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic,
- (35) axit (4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic,
- (38) axit 1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidincarboxylic,
- (40) axit 1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidincarboxylic,
- (43) axit 1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidincarboxylic,
- (44) axit 1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidincarboxylic,
- (46) axit (1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic,

- (48) axit (1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic,
- (52) axit (4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic
- (54) axit (4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic,
- (57) axit (1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic,
- (58) axit (1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic,
- (61) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-methyl-4-piperidincarboxylic,
- (62) axit 1-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-methyl-4-piperidincarboxylic,
- (63) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-hydroxy-4-piperidincarboxylic,
- (64) axit 1-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-hydroxy-4-piperidincarboxylic,
- (65) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-methoxy-4-piperidincarboxylic,
- (66) axit 1-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-methoxy-4-piperidincarboxylic,
- (67) axit rel-[(2R,6S)-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]axetic,
- (68) axit rel-[(2R,6S)-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]axetic,
- (69) axit rel-[(3R,5S)-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]axetic,
- (70) axit rel-[(3R,5S)-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]axetic,

(71) axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridincarboxylic,

(72) axit 1-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridincarboxylic,

(73) axit 5-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-thiophencarboxylic,

(74) axit 5-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-thiophencarboxylic, hoặc

(75) axit 5-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-thiophencarboxylic, muối của nó hoặc solvat của nó.

Hợp chất trong đó U là vòng đơn C3-7 hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-10, tùy ý được thế bằng một đến năm R⁷ (trong các nhóm này, R⁷ là như được xác định trên đây), vòng A là (i) vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh hoặc (ii) vòng dị vòng hai vòng C8-10 chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, và X nguyên tử nitơ tốt hơn là:

(1) axit cis-4-(2-{9-[(4-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,

(2) axit cis-4-(2-{9-[(2,5-dimethyl-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,

(3) axit trans-4-(2-{9-[(4-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,

(4) axit trans-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,

(5) axit trans-4-(2-{9-[(2,5-dimethyl-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,

(6) axit cis-4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,

(8) axit cis-4-(2-{9-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-5,5-dimethyl-5,6,8,9-

- tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (9) axit cis-4-(2-{9-[(2,5-dimethyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (10) axit trans-4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (12) axit cis-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (14) axit trans-4-(2-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)methyl]-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (15) axit trans-4-(2-{9-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (16) axit trans-4-(2-{9-[(2,5-dimethyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (18) axit 4-(2-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)benzoic,
- (20) axit 4-(2-{9-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)benzoic,
- (21) axit 4-(2-{9-[(2,5-dimethyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)benzoic,
- (22) axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)benzoic,
- (27) axit [1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]axetic,
- (28) axit [[1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]axetic,
- (29) axit trans-4-(2-{9-[(5-flo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (30) axit cis-4-(2-{9-[(5-flo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

- pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)cyclohexancarboxylic,
 (31) axit trans-4-(2-{9-[(5-flo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)cyclohexancarboxylic,
 (32) axit cis-4-(2-{9-[(5-flo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)cyclohexancarboxylic,
 (42) 2-metoxo-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(triflometyl)-2-thienyl]methyl}-5,6,8,9- tetrahydro-
 7H-pyrido
 (46) axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2-metoxobenzoic,
 (47) axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2-metoxobenzoic,
 (50) axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2-methylbenzoic,
 (51) axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2-methylbenzoic,
 (58) axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2,6-dimetoxibenzoic,
 (59) axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2,6-dimetoxibenzoic,
 (66) axit trans-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-1-methylcyclohexancarboxylic,
 (67) axit trans-4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-1-methylcyclohexancarboxylic,
 (69) axit cis-4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-1-methylcyclohexancarboxylic,
 (70) axit cis-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-1-methylcyclohexancarboxylic,
 (80) axit (1R,3R)-3-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-1,2,2-
 trimethylcyclopentancarboxylic,
 (81) axit (1R,3R)-3-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-1,2,2-

trimethylxyclopentancarboxylic,

(84) axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,

(85) axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic,

(92) axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,

(93) axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,

(94) axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,

(95) axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,

(96) axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic,

(97) axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic, hoặc

(99) axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic, muối của nó hoặc solvat của nó.

Hợp chất trong đó U là vòng đơn C3-7 hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-10, tùy ý được thế bằng một đến năm R⁷ (trong các nhóm này, R⁷ là như được xác định trên đây), và X nguyên tử cacbon tốt hơn là:

(2) axit 1-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidincarboxylic,

(3) axit (4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoetyl}-1-piperazinyl)axetic,

- (5) axit (4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic,
- (8) axit 1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidincarboxylic,
- (9) axit 1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidincarboxylic,
- (12) axit cis-4-{2-[9-(4-cyanobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (13) axit cis-4-(2-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (15) axit cis-4-(2-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (16) axit cis-4-(2-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic,
- (17) axit (1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic, hoặc
- (19) axit (1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic, muối của nó hoặc solvat của nó.

Hợp chất trong đó U là vòng dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, và tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 (trong nhóm này, R^7 là như được xác định trên đây), và X nguyên tử cacbon tốt hơn là:

- (1) axit [1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]axetic,
- (3) axit 1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)-4-piperidincarboxylic,
- (6) axit [4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)-1-piperazinyl]axetic,
- (8) axit 1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)-4-metyl-4-piperidincarboxylic, hoặc
- (13) axit rel-[(2R,6S)-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-

carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)-2,6-dimethyl-1-piperazinyl]axetic, muối của nó hoặc solvat của nó.

Hợp chất trong đó U nhóm metylen, nguyên tử oxy hoặc -NR⁶- (trong nhóm này, R⁶ là như được xác định trên đây), X nguyên tử nitơ, và vòng A là vòng cacbon đơn vòng C3-6 hoặc vòng cacbon hai vòng C8-10 tốt hơn là:

- (1) axit 6-[9-(xyclohexylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (2) axit 6-[9-(2-xyclohexylethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (3) axit 6-[9-(3-xyclohexylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (4) axit 6-[9-(4-xyclohexylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (5) axit 6-[9-(3,4-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (6) axit 6-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (7) axit 6-[9-(3,4-dimetylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (8) axit 6-[9-(3,5-dimetylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (9) axit 6-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (10) axit 6-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (11) axit 6-oxo-6-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
- (12) axit 6-[9-(xyclohexylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (13) axit 6-[9-(2-xyclohexylethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (14) axit 6-[9-(3-xyclohexylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

- pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (15) axit 6-[9-(4-xyclohexylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (16) axit 6-[9-(3,4-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (17) axit 6-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (18) axit 6-[9-(3,4-dimethylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (19) axit 6-[9-(3,5-dimethylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (20) axit 6-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (21) axit 6-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (22) axit 2,2-dimethyl-axit 6-oxo-6-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
- (23) etyl 7-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-7-oxoheptanoat,
- (24) metyl 6-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoat,
- (25) metyl 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoat,
- (26) etyl 7-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoat,
- (27) etyl 7-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoat,
- (28) etyl 6-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-2,2-dimethyl-6-oxohexanoat,
- (29) metyl 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoat,
- (31) metyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-

- b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoat,
- (32) etyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoat,
- (33) axit 5-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-5-oxopentanoic,
- (34) axit 6-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoic,
- (35) axit 7-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-7-oxoheptanoic,
- (36) axit 6-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (37) axit 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (38) axit 7-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoic,
- (39) axit 7-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoic,
- (40) axit 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
- (41) axit 6-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (42) axit 7-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoic,
- (43) axit 6-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (44) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (45) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (46) axit 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (49) axit 5-oxo-5-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

- pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoic,
 (50) axit 7-oxo-7-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoic,
 (51) axit 6-oxo-6-[9-(2-phenoxyethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (52) axit 3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (53) axit 2-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethoxy}-2-methylpropanoic,
 (54) axit 3-({2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}amino)-2,2-dimethylpropanoic,
 (55) axit 6-(9'-benzyl-8',9'-dihydrospiro[xcyclopropan-1,5'-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin]-7'(6'H)-yl)-6-oxohexanoic,
 (56) axit 3-[{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}(methyl)amino]-2,2-dimethylpropanoic,
 (57) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (58) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (59) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (60) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5-methyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (61) axit 6-[9-(xcyclopentylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
 (62) axit 6-[9-(3-xyclohexen-1-ylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
 (63) axit 6-oxo-6-{9-[2-(phenylthio)ethyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}hexanoic ,
 (66) axit 6-[9-(xcyclopropylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (67) axit 6-[9-(xcyclobutylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-

- b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (68) axit 6-[9-(xyclopentylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (69) axit 6-[9-(3-xyclohexen-1-ylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (70) axit 2,2-dimethyl-axit 6-oxo-6-{9-[2-(phenylthio)etyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}hexanoic ,
 (73) metyl 5-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-5-oxopentanoat,
 (74) metyl 6-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoat,
 (75) metyl 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoat,
 (77) etyl 7-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoat,
 (78) metyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoat,
 (79) metyl 5-oxo-5-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoat,
 (80) metyl 6-(9'-benzyl-8',9'-dihydrospiro[xyclopropan-1,5'-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7'(6'H)-yl]-6-oxohexanoat,
 (81) axit 6-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
 (82) axit 6-oxo-6-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (83) axit 7-oxo-7-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoic,
 (84) axit 6-oxo-6-[9-(3-phenoxypropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (85) axit 6-[9-(xyclobutylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
 (86) etyl 7-oxo-7-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

- pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoat,
- (87) axit 6-oxo-6-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
- (88) axit 7-oxo-7-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoic,
- (89) axit 6-[9-(xyclopropylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (90) metyl 5-oxo-5-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoat,
- (91) metyl 6-oxo-6-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoat,
- (92) metyl 6-oxo-6-[9-(2-phenoxyetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoat,
- (93) axit 5-oxo-5-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoic,
- (94) etyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoat,
- (95) axit 2-({2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl} amino)-2-metylpropanoic,
- (96) etyl 7-oxo-7-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoat,
- (97) metyl 5-oxo-5-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoat,
- (98) metyl 6-oxo-6-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoat,
- (99) etyl 7-oxo-7-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoat,
- (100) metyl 6-(9-benzyl-6,6-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoat,
- (101) axit 5-oxo-5-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoic hoặc
- (102) metyl 6-(9-benzyl-6-metyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-

b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoat,

(103) axit 6-[9-(3-cyanobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

(104) axit 6-[9-(4-cyanobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

(105) axit 3-({1-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-1-oxo-2-propanyl} amino)-2,2-dimetylpropanoic,

(106) axit {3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy} axetic,

(107) axit 6-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

(108) axit 6-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

(111) axit {4-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-4-oxobutoxy} axetic,

(114) axit 5-({[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}oxy)pentanoic,

(115) axit 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,

(116) axit 6-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

(117) axit 6-[9-(2,3-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

(118) axit 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,3,6-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,

(119) axit 6-[9-(3-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

(120) axit 6-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

(121) axit 6-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

(122) axit 6-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-

- b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (123) axit 6-[9-(3-clo-5-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (124) axit 2,2-dimethyl-6-oxo-6-[9-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (125) axit 2,2-dimethyl-6-oxo-6-[9-(2,3,4,6-tetraflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (126) axit 2,2-dimethyl-6-oxo-6-[9-(pentaflorbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (129) axit 6-[9-(2,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (130) axit 2,2-dimethyl-6-oxo-6-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (131) axit 6-[9-(2-flo-3-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (133) axit 2,2-dimethyl-6-oxo-6-[9-(2,3,4,5-tetraflorbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (135) axit 2,2-dimethyl-6-oxo-6-[9-(2,3,5,6-tetraflorbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (136) axit 6-[9-(2-flo-4-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (139) axit 6-[9-(4-flo-3-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (142) axit 5-([9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}oxy)-2,2-dimethylpentanoic,
 (143) axit 4-([9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}oxy)-2,2-dimethylbutanoic,
 (144) axit 6-[9-(3-flo-5-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (151) axit 6-[9-(3-flo-4-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (154) axit 6-[9-(4-clo-3-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

- pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (157) axit 6-[9-(2-flo-5-methylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (158) axit 6-[9-(2,6-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (162) axit 6-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (163) axit 6-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (164) axit 6-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (166) axit 6-[9-(5-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (167) axit 2,2-dimethyl-6-oxo-6-[9-(2,3,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (169) axit 5-({[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]cacbonyl}amino)-2,2-dimethylpentanoic,
 (170) axit 4-({[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]cacbonyl}amino)-2,2-dimethylbutanoic,
 (171) axit 6-[9-(4-carbamoylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2,2-
 dimethyl-6-oxohexanoic,
 (172) axit 6-[9-(4-cyanobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (174) axit 6-[9-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (176) axit 6-[9-(3-clo-2,6-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (177) axit 2-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-methylpropanoic,
 (178) axit 6-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (179) axit 3,3-dimethyl-axit 6-oxo-6-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

- pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (180) axit 6-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (181) axit 3,3-dimethyl-6-oxo-6-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (183) axit 6-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (186) axit 6-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (188) axit 3,3-dimethyl-6-oxo-6-[9-(2,3,4,6-tetrafllobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (189) axit 3-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (190) axit 6-[9-(4-clo-3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (191) axit 6-[9-(4-clo-2,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (192) axit 6-[9-(4-cyanobenzyl)-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (193) axit 3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (194) axit 2,2-dimethyl-3-{2-oxo-2-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etoxy}propanoic,
 (195) axit 2,2-dimethyl-3-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etoxy}propanoic,
 (196) axit 3-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (197) axit 3-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (198) axit 3-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (199) axit 3-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

- pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (201) axit 2,2-dimethyl-3-{2-oxo-2-[9-(2,3,4,6-tetraflorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etoxy}propanoic,
 (203) axit 3-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (206) axit 3-{2-[9-(3,4-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (207) axit 3-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic,
 (210) axit 2-{3-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-methylpropanoic,
 (211) axit 2-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-methylpropanoic,
 (212) axit 2-methyl-2-{3-oxo-3-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]propoxy}propanoic,
 (213) axit 2-methyl-2-{3-oxo-3-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]propoxy}propanoic,
 (214) axit 2-methyl-2-{3-oxo-3-[9-(2,3,4,6-tetraflorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]propoxy}propanoic,
 (215) axit 2-{3-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-methylpropanoic,
 (216) axit 2-{3-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-methylpropanoic,
 (217) axit 2-{3-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-methylpropanoic,
 (226) axit 6-[9-(3-clo-4-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (229) axit 6-[9-(3-clo-4-methylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (230) axit 6-[9-(3-flo-4-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (234) axit 6-[9-(3-flo-5-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

- pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
 (235) axit 6-[9-(2-flo-3-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
 (238) axit 6-[9-(4-flo-3-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
 (241) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]-3-hydroxy-2,2-dimetyl-6-oxahexanoic,
 (242) axit 1-{4-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]-4-oxobutyl}xyclopropanecarboxylic,
 (243) axit 1-{4-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-4-oxobutyl}xyclopropanecarboxylic,
 (244) axit (2E)-6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-
 b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexenoic,
 (245) axit (2E)-6-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexenoic,
 (246) axit (2S)-2-amino-axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic, hoặc
 (247) axit (2S)-2-amino-6-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
 pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic, muối của nó hoặc solvat
 của nó.

Hợp chất trong đó nhóm U là metylen, nguyên tử oxy hoặc -NR⁶- (trong nhóm này, R⁶ là như được xác định trên đây), X là nguyên tử cacbon, và vòng A là vòng cacbon đơn vòng C3-6 hoặc vòng cacbon hai vòng C8-10 tốt hơn là:

- (1) metyl 5-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-5-oxopentanoat,
- (2) etyl 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-2,2-dimetyl-6-oxohexanoat,
- (3) axit 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-6-oxohexanoic,
- (4) axit 7-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-7-oxoheptanoic,
- (5) axit 6-[9-(3-metoxibenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
- (6) axit 6-[9-(4-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,

- (7) axit 6-[9-(4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
 (8) axit 6-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
 (9) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
 (10) axit 6-[9-(2-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
 (11) axit 6-[9-(4-methylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
 (12) axit 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]hexanoic,
 (13) axit 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
 (16) axit 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (17) axit 7-[9-(4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoic,
 (18) axit 7-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoic,
 (19) axit 7-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoic,
 (20) axit 7-oxo-7-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]heptanoic,
 (21) axit 2,2-dimethyl-axit 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]hexanoic,
 (22) axit 6-{9-[3-(4-flophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-6-oxohexanoic,
 (23) axit 7-{9-[3-(4-flophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-7-oxoheptanoic,
 (24) axit 6-{9-[3-(3-clophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-6-oxohexanoic,
 (25) axit 7-{9-[3-(3-clophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-7-oxoheptanoic,
 (26) axit 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
 (27) metyl 6-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,

- (28) metyl 6-[9-(4-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (29) metyl 6-[9-(4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (30) metyl 6-[9-(3-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (31) metyl 6-[9-(2-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (32) metyl 6-[9-(4-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (33) metyl 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]hexanoat,
- (34) metyl 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (36) etyl 7-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoat,
- (37) etyl 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]hexanoat,
- (38) axit 6-[9-(3-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
- (39) axit 6-[9-(2-metoxibenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
- (40) metyl 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-6-oxohexanoat,
- (41) etyl 7-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-7-oxoheptanoat,
- (42) metyl 6-[9-(3-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (43) metyl 6-[9-(3-metoxibenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (44) metyl 4-{[2-(6-metoxy-6-oxohexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-beta-carbolin-9-yl]metyl}benzoat,
- (45) metyl 6-[9-(4-metoxibenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,

- (47) etyl 7-oxo-7-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]heptanoat,
- (48) etyl 7-[9-(4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoat,
- (49) etyl 7-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoat,
- (50) metyl 6-{9-[3-(4-flophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-6-oxohexanoat,
- (51) etyl 7-{9-[3-(4-flophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-7-oxoheptanoat,
- (52) etyl 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-oxohexanoat,
- (53) axit 5-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-5-oxopentanoic,
- (54) axit 6-[9-(2-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
- (55) axit 6-[9-(2-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
- (56) axit 6-[9-(4-metoxybenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic,
- (57) metyl 6-[9-(2-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (58) metyl 6-[9-(2-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (59) metyl 6-{9-[3-(3-clophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-6-oxohexanoat,
- (60) etyl 7-{9-[3-(3-clophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-7-oxoheptanoat,
- (62) metyl 6-[9-(2-metoxybenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat,
- (63) metyl 2-{[2-(6-metoxy-6-oxohexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-beta-carbolin-9-yl]metyl}benzoat,
- (64) metyl 6-oxo-6-{9-[2-(triflometyl)benzyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}hexanoat,
- (68) axit 6-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,

- (69) axit 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
 (70) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
 (71) axit 6-[9-(4-cyanobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic, hoặc
 (75) axit 6-[9-(4-cyanobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic, muối của nó hoặc solvat của nó.

Hợp chất trong đó nhóm U là metylen, nguyên tử oxy hoặc -NR⁶- (trong nhóm này, R⁶ là như được xác định trên đây), X là nguyên tử nitơ, và vòng A là (i) vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc (ii) vòng dị vòng hai vòng C8-10 chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh tốt hơn là:

- (1) axit 6-oxo-6-[9-(2-thienylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (2) axit 6-oxo-6-[9-(3-thienylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (3) axit 6-{9-[(5,6-diclo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
 (4) axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
 (9) axit 2,2-dimetyl-axit 6-oxo-6-[9-(2-thienylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (10) axit 2,2-dimetyl-axit 6-oxo-6-[9-(3-thienylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
 (11) axit 6-{9-[(5,6-diclo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
 (12) axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
 (17) metyl 6-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoat,

- (20) axit 6-{9-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (22) axit 6-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (23) axit 6-{9-[(1-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (24) axit 6-[9-(2-furylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (25) axit 6-[9-(3-furylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (28) methyl 6-{9-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoat,
- (30) axit 6-oxo-6-[9-(3-pyridinylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
- (31) axit 6-[9-(2-furylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (32) axit 6-[9-(3-furylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic,
- (34) axit 2,2-dimethyl-6-{9-[(5-methyl-3-isoxazolyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (36) methyl 2,2-dimethyl-6-{9-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoat,
- (37) axit 6-oxo-6-[9-(4-pyridinylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
- (38) axit 2,2-dimethyl-6-{9-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (40) axit 6-{9-[(5-methyl-3-isoxazolyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (43) axit 6-oxo-6-[9-(2-pyridinylmethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic,
- (44) axit 2,2-dimethyl-6-{9-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,

- (46) axit 6-{9-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (47) axit 6-{9-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (50) axit 2,2-dimethyl-axit 6-{9-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (52) axit 6-(9-benzyl-6-methyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoic,
- (55) axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (56) axit 6-{9-[(5-flo-2-pyridinyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (57) axit 2,2-dimethyl-6-{9-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (58) axit 6-{9-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (59) axit 6-{9-[(3-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (60) axit 6-{9-[(6-clo-2-pyridinyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (61) axit 6-{9-[(2,5-dimethyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (62) axit 6-{9-[(3-flo-4-pyridinyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (63) axit 6-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (64) axit 6-{9-[(5-flo-3-pyridinyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (65) axit 6-{9-[(3-flo-2-pyridinyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (66) axit 6-{9-[(4-clo-2-pyridinyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,

- (67) axit 6-{9-[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (68) axit 6-{9-[(2-clo-4-pyridinyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (69) axit 6-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (70) axit 6-{9-[(2,5-dimethyl-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (74) axit 6-{9-[(4-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (76) axit 6-{9-[(5-carbamoyl-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (77) axit 6-{9-[(5-cyano-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (79) axit 6-{9-[(2-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (82) axit 6-{9-[(5-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (84) axit 6-{9-[(4-clo-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (85) axit 6-{9-[(2,5-dimethyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (89) axit 6-{9-[(5-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (90) axit 6-{9-[(2,5-dimethyl-3-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (91) axit 6-{9-[(4-clo-2-thienyl)methyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,
- (95) axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)methyl]-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic ,
- (96) axit 6-{9-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-5,5-dimethyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimethyl-6-oxohexanoic,

- (97) axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (98) axit 6-{9-[(5-flo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (99) axit 3-(2-{9-[(4-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetoxy)-2,2-dimetylpropanoic,
- (100) axit 3-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetoxy)-2,2-dimetylpropanoic,
- (101) axit 3-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetoxy)-2,2-dimetylpropanoic,
- (102) axit 3-(2-{9-[(2,5-dimetyl-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetoxy)-2,2-dimetylpropanoic,
- (106) axit 2-(3-{9-[(4-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3-oxopropoxy)-2-metylpropanoic,
- (107) axit 2-(3-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3-oxopropoxy)-2-metylpropanoic,
- (108) axit 2-(3-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3-oxopropoxy)-2-metylpropanoic,
- (111) axit 6-{9-[(4,5-diclo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (112) axit 6-{9-[(5-flo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (118) axit 2,2-dimetyl-6-{9-[(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic,
- (127) axit (2Z)-6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexenoic, hoặc
- (128) axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexynoic, muối của nó hoặc solvat của nó.

Hợp chất trong đó nhóm U là metylen, nguyên tử oxy hoặc -NR⁶- (trong nhóm này, R⁶ là như được xác định trên đây), X là nguyên tử cacbon, và vòng A là (i) vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc (ii) vòng dị vòng hai

vòng C8-10 chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh tốt hơn là:

- (1) axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (2) axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (3) axit 6-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (5) axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic,
- (7) axit 6-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic, hoặc
- (8) axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic, muối của nó hoặc solvat của nó.

Theo sáng chế, trừ khi được quy định khác một cách rõ ràng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xác định được rằng, ký hiệu:



là phần tử thể liên kết với cạnh xa với mặt phẳng giấy (tức là cấu hình α),



là phần tử thể liên kết với cạnh gần của mặt phẳng giấy (tức là cấu hình β), và



là cấu hình α , cấu hình β hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo sáng chế, trừ khi được quy định khác, tất cả các chất đồng phân đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, nhóm alkyl bao gồm nhóm mạch thẳng và nhóm mạch nhánh. Ngoài ra, chất đồng phân là do sự có mặt của cacbon không đối xứng v.v. (đồng phân R, S, cấu hình α , β , chất đồng phân đối hình, chất đồng phân không đối quang), chất đồng phân quang hoạt có độ quay quang (dạng D, L, d, và l), dạng phân

cực bằng phân tách sắc ký (dạng phân cực cao, dạng phân cực thấp), hợp chất cân bằng (ví dụ chất hồ biến được tạo ra trong liên kết amit, v.v.), chất đồng phân quay, hỗn hợp của chúng ở tỷ lệ bất kỳ, và hỗn hợp raxemic cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) được chuyển hóa thành muối tương ứng bằng phương pháp đã biết. Muối có thể hòa tan trong nước được ưu tiên. Ví dụ về muối thích hợp bao gồm muối cộng axit (ví dụ muối cộng axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulfat, phosphat và nitrat, hoặc muối của axit hữu cơ như axetat, lactat, tartrat, benzoat, xitrat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, isethionat, glucuronat, gluconat, v.v.), muối của kim loại kiềm (kali, natri, v.v.), muối của kim loại kiềm thổ (canxi, magie, v.v.), muối amoni, hoặc muối của amin hữu cơ được dùng (ví dụ tetrametylamoni, trietylamin, metylamin, dimetylamin, xyclopentylamin, benzylamin, phenetylamin, piperidin, monoetanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, lysin, arginin, N-metyl-D-glucamin, v.v.) v.v.

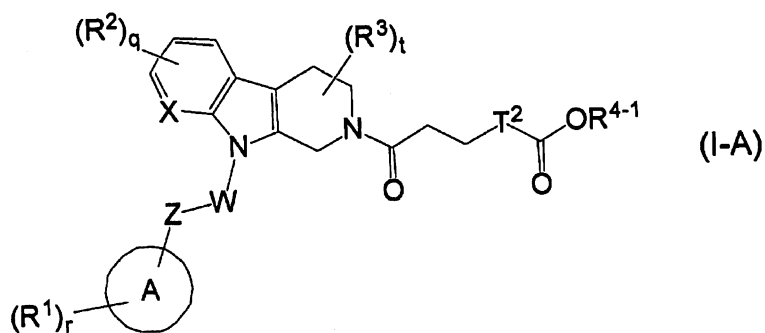
Hợp chất có công thức (I) và muối của nó cũng có thể được chuyển hóa thành solvat. Solvat ít độc và có thể hòa tan trong nước được ưu tiên. Ví dụ về solvat thích hợp bao gồm solvat với nước, hoặc dung môi cồn (ví dụ etanol v.v.).

Ngoài ra, mỗi nguyên tử nằm trong hợp chất có công thức (I) có thể được thế bằng chất đồng vị của nó (ví dụ ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , v.v.) v.v.

Quy trình sản xuất hợp chất theo sáng chế

Hợp chất có công thức (I) có thể được sản xuất, ví dụ, theo phương pháp dưới đây, phương pháp được thể hiện trong Ví dụ hoặc phương pháp phù hợp với chúng.

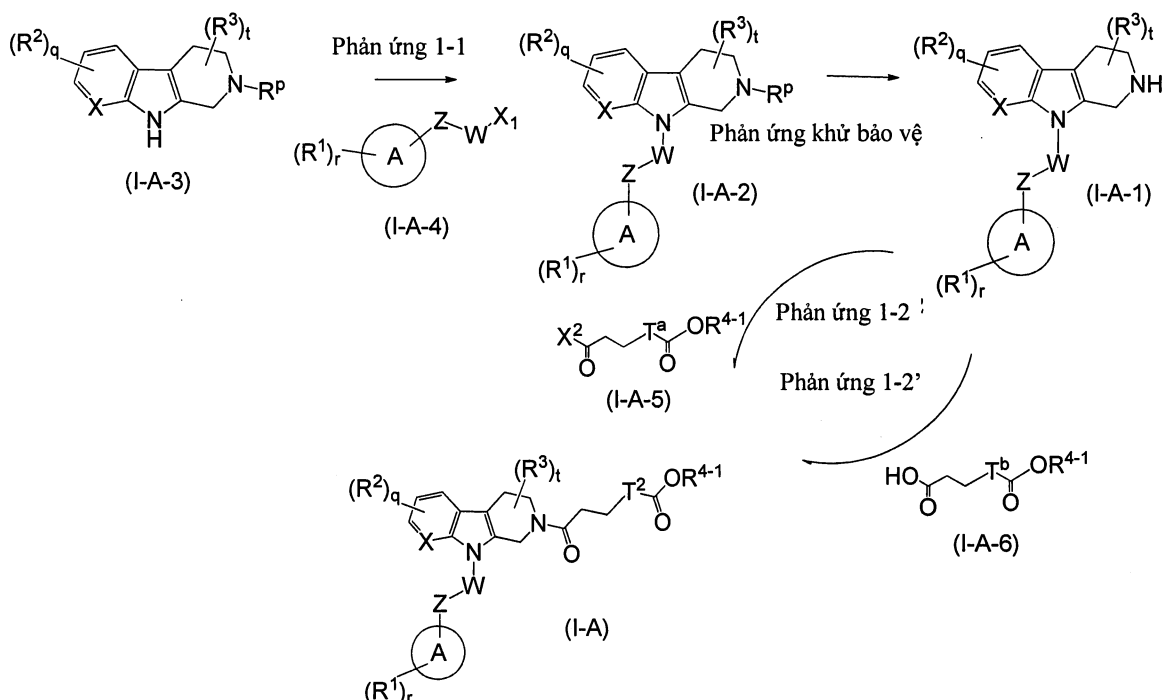
Trong hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I-A):



trong đó T^2 là nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^5 , R^{4-1} là nhóm C1-4 alkyl, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây) có thể được sản xuất bằng phương pháp được thể hiện trong hợp chất 1 của bước phản ứng sau và, hợp chất có công thức (I), hợp chất trong đó nhóm U là metylen, T là nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^5 (trong nhóm này, R^5 là như được xác định trên đây), và R^4 là nguyên tử hydro có thể được sản xuất bằng cách tiếp tục đưa hợp chất có công thức (I-A) vào phản ứng khử bảo vệ.

Trong bản mô tả này, phản ứng khử bảo vệ, ví dụ, trong trường hợp phản ứng khử bảo vệ bằng cách thủy phân kiềm, được thực hiện, ví dụ, tại 0 đến 40°C sử dụng hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, v.v.), hydroxit của kim loại kiềm thổ (ví dụ bari hydroxit, canxi hydroxit, v.v.), hoặc cacbonat (ví dụ natri cacbonat, kali cacbonat, v.v.) hoặc dung dịch trong nước của nó hoặc hỗn hợp của nó hoặc trong dung môi hữu cơ (ví dụ metanol, tetrahydrofuran, dioxan, v.v.).

Sơ đồ các bước phản ứng 1



trong đó R^p là nhóm bảo vệ đối với nhóm amino (ví dụ nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm florenylcarbonyl, nhóm trityl, nhóm o-nitrobenzensulphenyl, v.v.), X^1 và X^2 là nguyên tử halogen, T^a là nhóm không được thế

alkylen C1-3 mạch thẳng, T^b là nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng được thế bằng một hoặc hai R⁵, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây).

Trong sơ đồ các bước phản ứng 1, phản ứng 1-1 là đã biết, và có thể thực hiện được, ví dụ, bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (I-A-3) và hợp chất có công thức (I-A-4) tại 0°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ tetrahydrofuran, diclometan, clorofom, benzen, toluen, xylen, hexan, heptan, xyclohexan, dietyl ete, dioxan, axeton, etyl metyl keton, axetonitril, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit, dimetylaxetamit, etyl axetat, v.v.) và với sự có mặt hoặc không có mặt của chất xúc tác (ví dụ kali iodua, natri iodua, tetrabutylamoni iodua, v.v.) với sự có mặt của bazơ (ví dụ kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, v.v.).

Trong sơ đồ các bước phản ứng 1, phản ứng 1-2 là đã biết, và có thể thực hiện được, ví dụ, bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (I-A-1) và hợp chất có công thức (I-A-5) tại -20°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran v.v.) với sự có mặt của bazơ (ví dụ pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin v.v.). Theo một cách khác, phản ứng 1-2 cũng có thể được thực hiện bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (I-A-1) và hợp chất có công thức (I-A-5) tại 0°C đến nhiệt độ hồi lưu sử dụng dung dịch kiềm trong nước (ví dụ dung dịch natri bicacbonat, hoặc dung dịch natri hydroxit trong nước, v.v.) trong dung môi hữu cơ (ví dụ dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete v.v.).

Trong sơ đồ các bước phản ứng 1, phản ứng 1-2' là đã biết, và có thể thực hiện được, ví dụ, bằng phương pháp sử dụng chất ngưng tụ, phương pháp sử dụng halogenua axit, phương pháp sử dụng anhydrit axit hỗn hợp v.v.

Phương pháp sử dụng chất ngưng tụ được thực hiện, ví dụ, bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (I-A-1) và hợp chất có công thức (I-A-6) tại 0°C đến nhiệt độ hồi lưu sử dụng chất ngưng tụ (ví dụ 1,3-dixyclohexylcarbodiimitt (DCC), etylen diclorua (EDC), 1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI), 2-clo-1-metylpyridini iot, anhydrit mạch vòng của axit 1-propylphosphonic (PPA) v.v.) và sử dụng hoặc không sử dụng 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), trong dung môi hữu cơ (ví dụ clorofom, diclometan, N,N-dimetylformamit, dietyl ete, tetrahydrofuran v.v.) hoặc không có dung môi và với

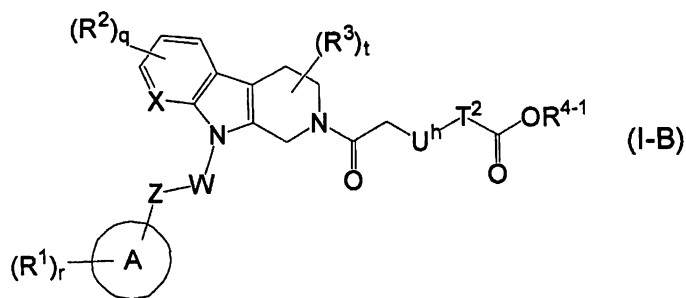
sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (ví dụ pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin v.v.).

Phương pháp sử dụng halogenua axit được thực hiện, ví dụ, bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (I-A-6) với chất halogenua axit (ví dụ oxalyl clorua, thionyl clorua v.v.) tại -20°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, dimetoxietan v.v.) hoặc không có dung môi, và phản ứng halogenua axit thu được với hợp chất có công thức (I-A-1) tại 0°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, axetonitril, etyl axetat v.v.) với sự có mặt của bazơ (ví dụ pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin v.v.). Theo một cách khác, phương pháp sử dụng halogenua axit cũng có thể được thực hiện bằng cách phản ứng halogenua axit thu được với hợp chất có công thức (I-A-1) tại 0°C đến nhiệt độ hồi lưu sử dụng dung dịch kiềm trong nước (ví dụ dung dịch natri bicacbonat trong nước hoặc dung dịch natri hydroxit v.v.) trong dung môi hữu cơ (ví dụ dioxan, tetrahydrofuran, diclometan v.v.) với sự có mặt hoặc không có mặt của chất xúc tác chuyển pha (ví dụ muối amoni bậc bốn như tetrabutylamoni clorua, trietylbenzylamoni clorua, trioctylmetylamoni clorua, trimetyldexylamoni clorua, tetrametylamoni bromua v.v., và các muối khác).

Ngược lại, phương pháp sử dụng anhydrit axit hỗn hợp cũng có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (I-A-6) với halogenua axit (ví dụ pivaloyl clorua, tosyl clorua, mesyl clorua v.v.), hoặc dẫn xuất axit (ví dụ etyl clorofomat, isobutyl clorofomat v.v.) tại 0°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran v.v.) hoặc không có dung môi với sự có mặt của bazơ (ví dụ pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin v.v.), và phản ứng của anhydrit axit hỗn hợp thu được với hợp chất có công thức (I-A-1) tại 0°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran v.v.).

Tốt hơn nếu các phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí trơ (argon, nitơ v.v.) dưới điều kiện khô.

Trong hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I-B):

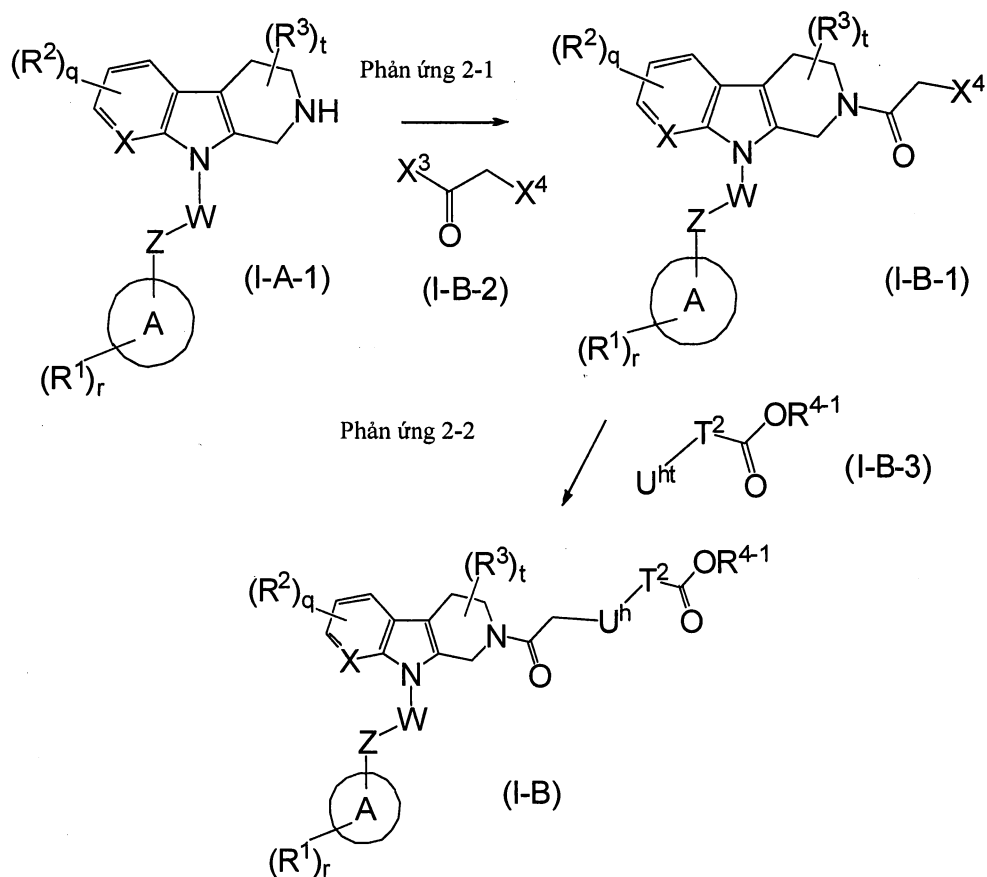


trong đó U^h là nguyên tử oxy hoặc -NR⁶-, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây) có thể được sản xuất bằng phương pháp được thể hiện trong sơ đồ các bước phản ứng 2 sau đây và, hợp chất có công thức (I), hợp chất trong đó U là -N(CH₃)- có thể được sản xuất bằng cách tiếp tục cho hợp chất trong đó U^h là -NH-, hợp chất có công thức (I-B), tham gia vào phản ứng amin khử. Ngược lại, hợp chất có công thức (I), hợp chất trong đó U là nguyên tử oxy hoặc -NR⁶- (trong nhóm này, R⁶ là như được xác định trên đây), T là nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng tùy ý được thế bằng một hoặc hai R⁵ (trong nhóm này, R⁵ là như được xác định trên đây), và R⁴ là nguyên tử hydro có thể được sản xuất bằng cách tiếp tục cho hợp chất có công thức (I-B) vào phản ứng khử bảo vệ.

Trong bản mô tả này, phản ứng amin khử là đã biết rộng rãi, và có thể thực hiện được, ví dụ, bằng phản ứng tại 0 đến 100°C trong dung môi hỗn hợp của dung môi hữu cơ trơ (dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, clorofom, metylen clorua, dicloetan, dietyl ete, tetrahydrofuran, axetonitril v.v.) và axit axetic với sự có mặt của chất khử (natri triaxetoxibohydrua, natri xyanobohydrua v.v.).

Ngược lại, phản ứng khử bảo vệ, ví dụ, trong trường hợp phản ứng khử bảo vệ bằng cách thủy phân kiềm, có thể thực hiện được, ví dụ, tại 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (ví dụ metanol, tetrahydrofuran, dioxan v.v.) sử dụng hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit v.v.), hydroxit của kim loại kiềm thổ (ví dụ bari hydroxit, canxi hydroxit v.v.) hoặc cacbonat (ví dụ natri cacbonat, kali cacbonat v.v.) hoặc dung dịch trong nước của nó hoặc hỗn hợp của chúng.

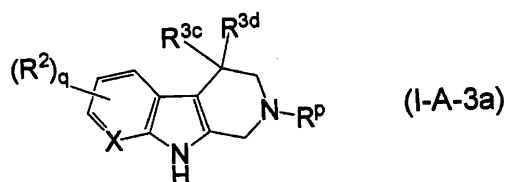
Sơ đồ các bước phản ứng 2



trong đó mỗi X^3 và X^4 độc lập là nguyên tử halogen, U^{ht} là nhóm hydroxy hoặc nhóm amino, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây).

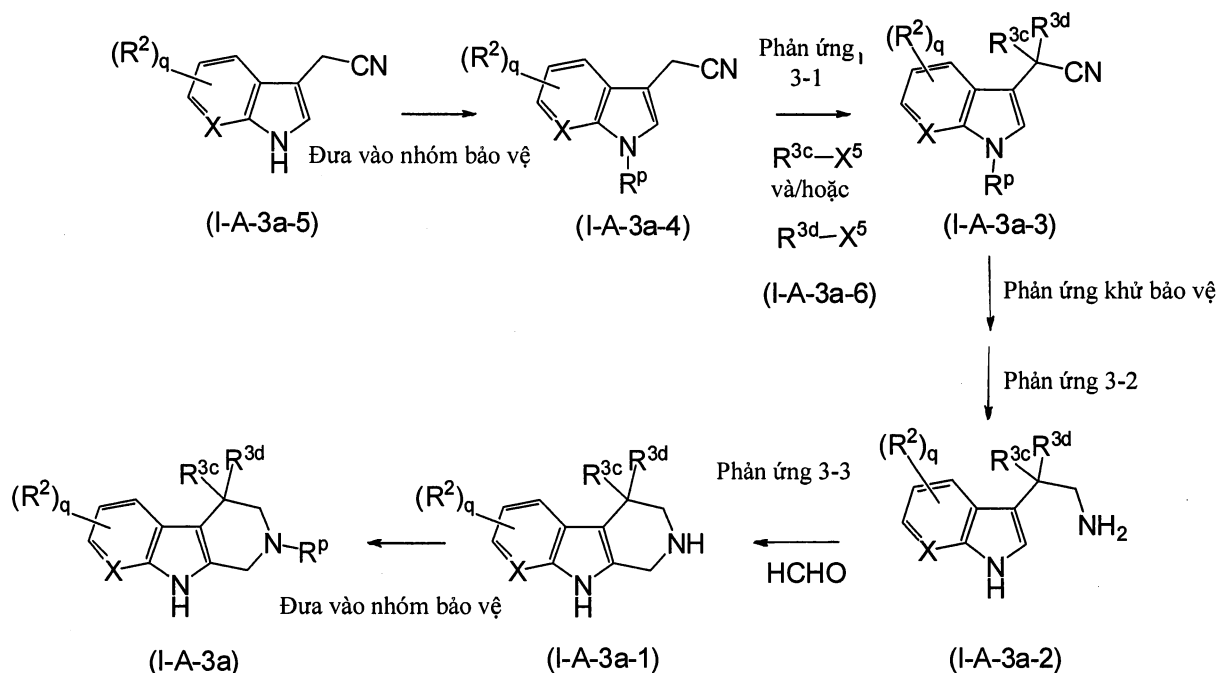
Trong sơ đồ các bước phản ứng 2, phản ứng 2-1 có thể thực hiện được bằng phương pháp tương tự như của phản ứng 1-2, và phản ứng 2-2 có thể thực hiện được bằng phương pháp tương tự như của phản ứng 1-1.

Trong hợp chất có công thức (I-A-3) trong sơ đồ các bước phản ứng 1, hợp chất có công thức (I-A-3a):



trong đó mỗi R^{3c} và R^{3d} độc lập là nhóm metyl, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây) có thể được sản xuất bằng phương pháp được thể hiện trong sơ đồ các bước phản ứng 3 sau đây.

Sơ đồ các bước phản ứng 3



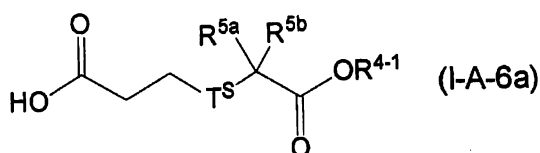
trong đó X^5 là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây).

Trong sơ đồ các bước phản ứng 3, phản ứng 3-1 có thể thực hiện được bằng phương pháp tương tự như của phản ứng 1-1. Phản ứng 3-2 là đã biết, và được thực hiện, ví dụ, bằng phản ứng ở khoảng -10°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (metanol, etanol, tetrahydrofuran, diethyl ete v.v.) với sự có mặt của chất khử (liti nhôm hydrua, liti bohhydrua, natri bohhydrua, phức boran-pyridin, phức boran-tetrahydrofuran v.v.). Theo một cách khác, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 0 đến 200°C trong dung môi trơ [dung môi ete (ví dụ tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxetan, diethyl ete v.v.), dung môi rượu (ví dụ metanol, etanol v.v.), dung môi benzen (ví dụ benzen, toluen v.v.), dung môi keton (ví dụ axeton, metyl etyl keton v.v.), dung môi nitril (ví dụ axetonitril v.v.), dung môi amit (ví dụ dimetylformamit v.v.), nước, etyl axetat, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của hai hoặc nhiều của chúng v.v.] với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa (ví dụ paladi cacbon, paladi black, paladi, paladi hydroxit, platin dioxit, nickel, Raney nickel, ruteni clorua v.v.), với sự có mặt hoặc không có mặt của axit vô cơ (ví dụ axit clohydric, axit sulfuric, axit hypoclorơ, axit boric, axit tetrafloroboric v.v.) hoặc axit hữu cơ (ví dụ axit axetic, axit p-toluensulfonic, axit oxalic, axit trifloaxetic, axit formic v.v.), trong môi trường hydro dưới áp suất

thường hoặc dưới áp suất giảm, hoặc với sự có mặt của amoni format. Khi axit vô cơ hoặc axit hữu cơ được dùng, muối của nó có thể được dùng.

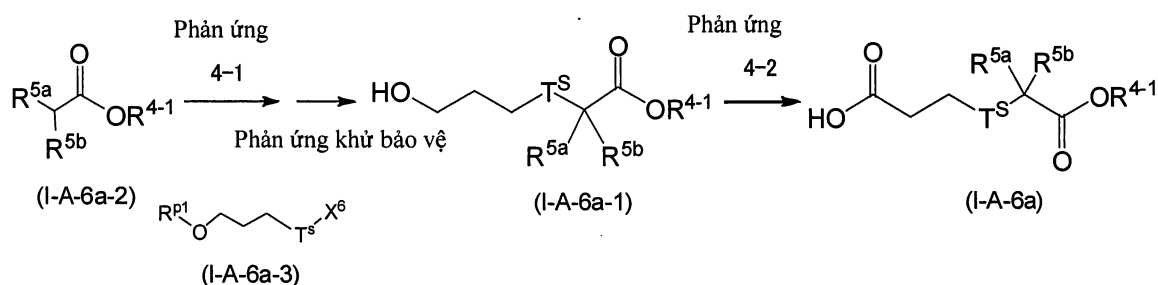
Ngoài ra, phản ứng 3-3 là đã biết, và có thể thực hiện được bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (I-A-3a-2) và formaldehyt tại 0°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ tetrahydrofuran, diclometan, clorofom, benzen, toluen, xylen, hexan, heptan, xyclohexan, dietyl ete, dioxan, axeton, etyl metyl keton, axetonitril, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit, dimetylaxetamit, etyl axetat v.v.) với sự có mặt của axit (ví dụ axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic, axit trifloaxetic v.v.).

Trong hợp chất có công thức (I-A-6) trong sơ đồ các bước phản ứng 1, hợp chất có công thức (I-A-6a):



trong đó, TS là nhóm metylen hoặc nhóm etylen, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây) có thể được sản xuất bằng phương pháp được thể hiện trong sơ đồ các bước phản ứng 4 sau đây.

Sơ đồ các bước phản ứng 4

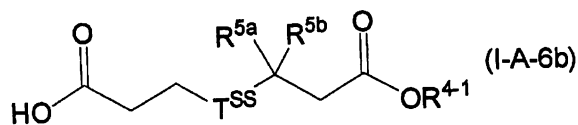


trong đó, X⁶ là nhóm rời chuyển (ví dụ nguyên tử halogen v.v.), R^{P1} là nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy (ví dụ nhóm metoxymetyl, nhóm benzyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl v.v.), và các nhóm khác là như được xác định trên đây).

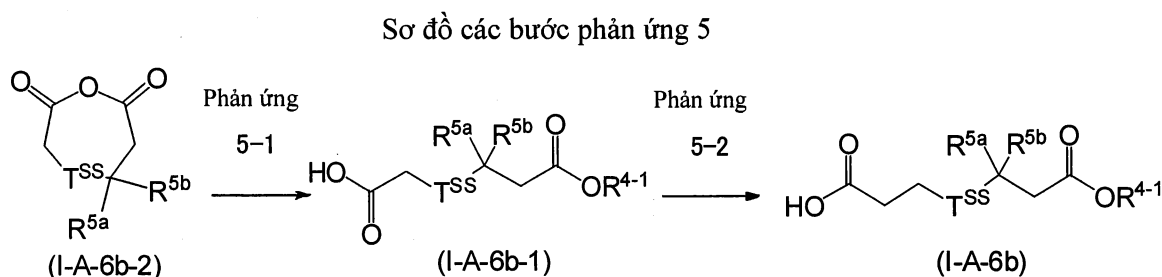
Trong sơ đồ các bước phản ứng 4, phản ứng 4-1 là đã biết, và có thể thực hiện được, ví dụ, bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (I-A-6a-2) và hợp chất có công thức (I-A-6a-3) tại -78°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ tetrahydrofuran, benzen, toluen, xylen, hexan, heptan, xyclohexan, dietyl ete, dioxan,

dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit, dimetylaxetamit v.v.) với sự có mặt của bazơ (ví dụ liti hexametyldisilazit, liti diisopropylamit và natri hexametyldisilazit v.v.).

Ngược lại, trong hợp chất có công thức (I-A-6), hợp chất có công thức (I-A-6b):



trong đó T^{SS} là liên kết hoặc nhóm metylen, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây) có thể được sản xuất bằng phương pháp được thể hiện trong sơ đồ các bước phản ứng 5 sau đây.

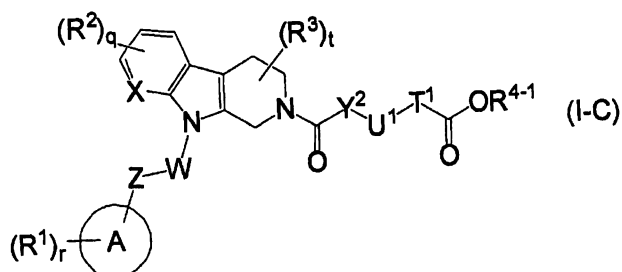


trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây)

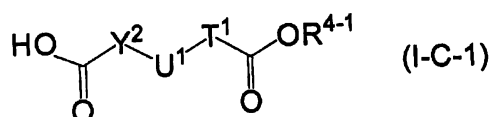
Trong sơ đồ các bước phản ứng 5, phản ứng 5-1 là đã biết, và có thể thực hiện được, ví dụ, tại 0°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ metanol, etanol v.v.) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (ví dụ natri metoxit, natri etoxit v.v.). và, phản ứng 5-2 là đã biết, và có thể thực hiện được, ví dụ, bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (I-A-6b-1) với chất halogenua axit (ví dụ oxalyl clorua, thionyl clorua v.v.) tại -20°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, dimetoxietan v.v.) hoặc không có dung môi, phản ứng halogenua axit thu được tại -20°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, axetonitril, etyl axetat v.v.) với sự có mặt của chất diazometyl hóa (ví dụ diazometan, trimetylsilyldiazometan v.v.), và cho diazometyl keton thu được tham gia phản ứng ở -20°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ dioxan, tetrahydrofuran, diclometan v.v.) hoặc không có dung môi với sự có mặt của rượu (ví dụ metanol, etanol, propanol, butanol,

benzyl rượu v.v.) với sự có mặt của bazơ (ví dụ pyridin, triethylamin, dimetylanilin, dimetylaminyridin, diisopropyletylamin v.v.).

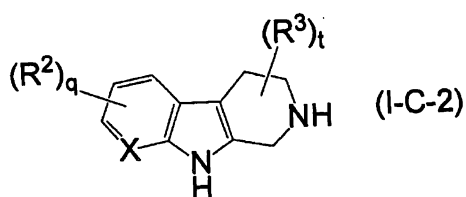
Hợp chất có công thức (I-C):



trong đó Y^2 là liên kết, hoặc nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^8 , và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây), khi “vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh” trong “vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 (trong nhóm này, R^7 là như được xác định trên đây)” được đặc trưng bởi U^1 là vòng cacbon đơn vòng C5-7 hoặc vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh có nguyên tử cacbon liên kết với Y^2 , hoặc U^1 là vòng cacbon có cầu nối C5-10 tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 , hợp chất mong muốn có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất có công thức (I-A-1) và hợp chất có công thức (I-C-1):

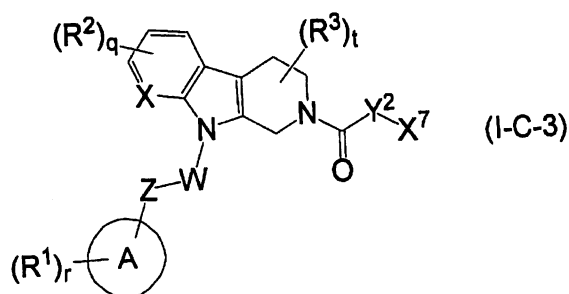


trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây) tham gia phản ứng tương tự như phản ứng 1-2' trong sơ đồ các bước phản ứng 1, hoặc cũng có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất có công thức (I-C-2):

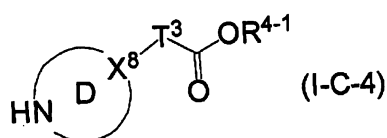


trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trên đây) và hợp chất có công thức (I-C-1) tham gia phản ứng tương tự như phản ứng 1-2' trong sơ đồ các bước phản ứng 1, và tiếp tục cho tham gia phản ứng tương tự như phản ứng 1-1 trong sơ đồ các bước phản ứng 1 sử dụng hợp chất có công thức (I-A-4).

Ngược lại, trong hợp chất có công thức (I-C), hợp chất trong đó “vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh” trong “vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 (trong công thức này, R^7 là như được xác định trên đây)” được đặc trưng bởi U^1 là vòng dị vòng chứa nitơ đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh có nguyên tử nitơ liên kết với Y^2 có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất có công thức (I-C-3):



trong đó X^7 là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây) và hợp chất có công thức (I-C-4):



trong đó vòng D là vòng dị vòng chứa nitơ đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 (trong nhóm này, R^7 là như được xác định trên đây), X^8 là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây) đến phản ứng tương tự như phản ứng 1-1 trong sơ đồ các bước phản ứng 1. Ngoài ra, trong hợp chất có công thức (I), hợp chất trong đó U là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-10, tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 (trong các nhóm này, R^7 là như được xác định trên đây), Y là liên kết hoặc nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^8 (trong các nhóm này, R^8 là như được xác định trên đây), T là liên kết, hoặc nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^5 (trong các nhóm này, R^5 là như được xác định trên đây), và R^4 nguyên tử hydro có thể được sản xuất bằng cách tiếp tục cho hợp chất có công thức (I-C) vào phản ứng khử bảo vệ. Trong bản mô tả này, ví dụ về “vòng dị vòng chứa nitơ đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh” trong “vòng dị vòng chứa nitơ đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 ” được đặc trưng bởi vòng D bao gồm pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, tetrahydrooxazol, tetrahydroisooxazol, tetrahydrothiazol, tetrahydroisothiazol, imidazol, pyrazol, imidazolin, imidazolidin,

pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, tetrazolin, tetrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, tetrahydrooxazin, tetrahydrothiazin, morpholin, thiomorpholin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, azepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, perhydrooxazepin, perhydrothiazepin, diazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, tetrahydrothiadiazepin và perhydrothiadiazepin.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I-C-3) có thể được sản xuất bằng phương pháp tương tự như phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I-B-1) trong sơ đồ các bước phản ứng 2.

Trong sơ đồ các bước phản ứng nêu trên, phương pháp đưa nhóm bảo vệ vào nhóm amino có thể thực hiện được bằng phương pháp được mô tả trong T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999, ví dụ, việc đưa nhóm bảo vệ như nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm florenylcarbonyl, nhóm trityl, nhóm o-nitrobenzensulfenyl v.v., của R^p, quá trình này có thể thực hiện được bằng phản ứng ở -50 đến 100°C trong dung môi như diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen, etyl axetat hoặc nước sử dụng di-tert-butyl dicacbonat, benzyloxycarbonyl clorua, florenylcarbonyl clorua, trityl clorua, o-nitrobenzensulfenyl clorua hoặc chất tương tự. Do đó, nếu cần, quá trình này có thể thực hiện được bằng cách sử dụng bazơ như amin như trietylamin, diisopropyletylamin và hợp chất tương tự, hoặc muối của axit hữu cơ như natri 2-ethylhexanoat và kali 2-ethylhexanoat, hoặc bazơ vô cơ như natri hydroxit và kali cacbonat.

Trong sơ đồ các bước phản ứng nêu trên, phản ứng khử bảo vệ nhóm bảo vệ đối với nhóm carboxyl, nhóm hydroxy hoặc nhóm amino là đã biết rộng rãi, và ví dụ bao gồm phản ứng khử bảo vệ bằng cách thủy phân kiềm, phản ứng khử bảo vệ dưới điều kiện axit, phản ứng khử bảo vệ bằng cách hydro phân, phản ứng khử bảo vệ của

nhóm silyl, phản ứng khử bảo vệ sử dụng kim loại, phản ứng khử bảo vệ sử dụng một hoặc nhiều kim loại và phản ứng tương tự.

Ví dụ, phản ứng khử bảo vệ bằng cách thủy phân kiềm được thực hiện ở nhiệt độ 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (metanol, tetrahydrofuran hoặc chỉ 1,4-dioxan, hoặc dung môi hỗn hợp gồm nhiều dung môi trong số chúng ở tỷ lệ bất kỳ) sử dụng hydroxit của kim loại kiềm (natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit v.v.), hydroxit của kim loại kiềm thổ (bari hydroxit, canxi hydroxit v.v.) hoặc cacbonat (natri cacbonat, kali cacbonat v.v.) hoặc dung dịch trong nước của chúng hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngược lại, phản ứng khử bảo vệ dưới điều kiện axit được thực hiện, ví dụ, ở nhiệt độ 0 đến 100°C trong dung môi hữu cơ (diclometan, clorofom, 1,4-dioxan, etyl axetat hoặc chỉ có anisol, hoặc dung môi hỗn hợp gồm nhiều dung môi trong số chúng ở tỷ lệ bất kỳ) trong hoặc axit hữu cơ (axit axetic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic v.v.), hoặc axit vô cơ (axit clohydric, axit sulfuric v.v.) hoặc hỗn hợp của nó (axit bromhydric/axit axetic v.v.).

Phản ứng khử bảo vệ bằng sự hydro phân được thực hiện, ví dụ, ở nhiệt độ 0 đến 200°C trong dung môi (dung môi ete (tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetoxietan, dietyl ete v.v.), dung môi rượu (metanol, etanol v.v.), dung môi benzen (benzen, toluen v.v.), dung môi keton (axeton, metyl etheyl keton v.v.), dung môi nitril (axetonitril v.v.), dung môi amit (N,N-dimetylformamit v.v.), nước, etyl axetat, axit axetic, hoặc dung môi hỗn hợp của hai hoặc nhiều của chúng), với sự có mặt của chất xúc tác (paladi-cacbon, paladi đen, paladi hydroxit, platin oxit, Raney niken v.v.), dưới môi trường hydro dưới áp suất thường hoặc áp suất giảm, hoặc với sự có mặt của amoni.

Phản ứng khử bảo vệ của nhóm silyl được thực hiện, ví dụ, ở nhiệt độ 0 đến 40°C trong hoặc dung môi hữu cơ mà có thể trộn lẫn với nước (tetrahydrofuran hoặc chỉ axetonitril, hoặc dung môi hỗn hợp gồm nhiều dung môi trong số chúng ở tỷ lệ bất kỳ) sử dụng tetrabutylamoni florua.

Phản ứng khử bảo vệ sử dụng kim loại được thực hiện, ví dụ, ở nhiệt độ 0 đến 40°C trong dung môi axit (axit axetic, dung dịch đệm có pH nằm trong khoảng từ 4,2 to 7,2, hoặc dung môi hỗn hợp của những dung dịch này và một hoặc dung dịch hữu

cơ như tetrahydrofuran) với sự có mặt của bột kẽm bằng cách sử dụng sóng siêu âm hoặc không sử dụng sóng siêu âm.

Phản ứng khử bảo vệ sử dụng phức kim loại được thực hiện, ví dụ, ở nhiệt độ 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (diclometan, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, etyl axetat, axetonitril, 1,4-dioxan, etanol v.v.), nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng với sự có mặt của chất phản ứng (tributyltin hydrua, trietylsilan, dimedon, morpholin, diethylamin, pyrrolidin v.v.), hoặc axit hữu cơ (axit axetic, axit formic, axit 2-ethylhexanoic v.v.) và/hoặc muối của axit tanic (natri 2-ethylhexanoat, kali 2-ethylhexanoat v.v.) với sự có mặt hoặc không có mặt của axit phosphin (triphenylphosphin v.v.), sử dụng phức kim loại (tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua, paladi (II) axetat, tris(triphenylphosphin)rodi (I) clorua v.v.).

Theo một cách khác, phản ứng khử bảo vệ có thể thực hiện được, ví dụ, bằng phương pháp được mô tả trong T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.

Ví dụ về nhóm bảo vệ đối với nhóm carboxyl bao gồm methyl, etyl, tert-butyl, tricloetyl, benzyl (Bn), phenacyl, p-metoxymethyl, trityl, 2-clotrityl v.v.

Ví dụ về nhóm bảo vệ đối với nhóm amino bao gồm nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm allyloxycarbonyl (Alloc), nhóm 1-methyl-1-(4-biphenyl)etoxycarbonyl (Bpoc), nhóm trifloaxetyl, nhóm 9-florenylmetoxycarbonyl, nhóm benzyl (Bn), nhóm p-metoxymethyl, nhóm benzyloxymethyl (BOM), nhóm 2-(trimetylsilyl)etoxymethyl (SEM) và hợp chất tương tự.

Ví dụ về nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy bao gồm methyl, trityl, metoxymethyl (MOM), 1-etoxymethyl (EE), metoxyetoxymethyl (MEM), 2-tetrahydropyranyl (THP), trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl (TES), tert-butyldimetylsilyl (TBDMS), tert-butyldiphenylsilyl (TBDPS), axetyl (Ac), pivaloyl, benzoyl, benzyl (Bn), p-metoxymethyl, allyloxycarbonyl (Alloc), 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc) và hợp chất tương tự.

Hợp chất ngoài những hợp chất được thể hiện trên đây có thể được sản xuất bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong *Comprehensive*

Organic Transformation : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) và phương pháp tương tự, hoặc bằng cách sử dụng phương pháp kết hợp trong đó một phần của phương pháp đã biết được sửa đổi và phương pháp tương tự.

Trong mỗi phản ứng trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (I-A-3), công thức chung (I-A-4), công thức chung (I-A-5), công thức chung (I-A-6), công thức chung (I-B-2), công thức chung (I-B-3), công thức chung (I-A-3a-5), công thức chung (I-A-3a-6), công thức chung (I-A-6a-2), công thức chung (I-A-6a-3), công thức chung (I-A-6b-2), công thức chung (I-C-1), công thức chung (I-C-2) và công thức chung (I-C-4), lần lượt, là đã biết, hoặc có thể dễ dàng sản xuất bằng phương pháp đã biết như Tetrahedron Letters, 2002, Vol,43, No,22, p,4059-4061 và WO 2000/52032 và phương pháp tương tự.

Trong mỗi phản ứng trong bản mô tả này, phản ứng đi kèm sự gia nhiệt có thể thực hiện được sử dụng bồn nước, bồn dầu, bồn cát hoặc vi sóng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Trong mỗi phản ứng trong bản mô tả này, một cách thuận tiện, chất phản ứng hỗ trợ pha rắn được hỗ trợ bởi polyme cao phân tử (ví dụ polystyren, polyacrylamit, polypropylen, polyetylen glycol v.v.) có thể được dùng.

Trong mỗi phản ứng trong bản mô tả này, sản phẩm phản ứng có thể được tinh chế bằng các cách tinh chế thông thường, ví dụ, phương pháp như chưng cất dưới áp suất thường hoặc dưới áp suất giảm, phép sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng silica gel hoặc magie silicat, phép sắc ký lớp mỏng, nhựa trao đổi ion, nhựa trao đổi phân tử, phép sắc ký cột, rửa, hoặc tái kết tinh. Sự tinh chế có thể được thực hiện cho mọi phản ứng, hoặc có thể được thực hiện sau khi kết thúc một vài phản ứng.

Độc tính

Vì độc tính của hợp chất thấp, nó có thể sử dụng an toàn làm thuốc.

Sử dụng làm thuốc

Hợp chất theo sáng chế có ích để phòng ngừa hoặc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu, đặc biệt là, chứng rối loạn bài tiết nước tiểu đi kèm với chứng đau tuyến tiền liệt và/hoặc cải thiện triệu chứng của nó đi kèm với chứng rối loạn bài tiết nước tiểu (sự chậm bài tiết nước tiểu, sự phân tách dòng nước tiểu, sự gián đoạn dòng nước

tiểu, sự bài tiết qua đường tiểu bị chậm, sự căng thẳng bài tiết qua đường tiểu, sự bài tiết hạn chế v.v.). Ngoài ra, hợp chất có ích để điều trị ung thư, bệnh viêm phổi hoặc chứng xơ hóa ở phổi, bệnh cứng da, chứng đau nhức, sự rối loạn gây đau cơ hoặc bệnh viêm khớp.

Hợp chất này có thể được dùng bằng cách kết hợp với, ví dụ, chất chặn $\alpha 1$ (ví dụ tamsulosin, silodosin, prazosin, terazosin, bunazosin, alfuzosin, indoramin, naftopidil, doxazosin mesilat, urapidil, AIO-8507L v.v.) và hợp chất tương tự, chất ức chế axetylcholinesteraza (ví dụ distigmin, neostigmin v.v.), chất ức chế 5α -reductaza (ví dụ finasterid, GI-998745 v.v.) hoặc chất chống androgen (ví dụ oxendolon, osateron acetat, bicalutamid v.v.), ví dụ, (1) bổ sung và/hoặc tăng cường việc phòng ngừa, điều trị và/hoặc triệu chứng của chúng, (2) cải thiện động học hoặc sự hấp thụ của chúng, giảm liều của chúng, và/hoặc (3) giảm tác dụng phụ của chúng.

Dược phẩm chứa hợp chất và thuốc khác có thể được dùng ở dạng kết hợp trong đó cả hai thành phần được kết hợp trong một dược phẩm, hoặc có thể ở dạng trong đó cả hai thành phần được dùng bằng cách bào chế riêng rẽ. Khi được dùng bằng cách bào chế riêng rẽ, việc dùng đồng thời và việc dùng ở các thời điểm khác nhau được bao gồm. Và, việc dùng ở các thời điểm khác nhau có thể là hợp chất được dùng đầu tiên, và các thuốc khác được dùng sau, hoặc các thuốc khác được dùng đầu tiên, và hợp chất được dùng sau, và lần lượt dùng phương pháp có thể giống hoặc khác nhau.

Liều của các thuốc khác nêu trên có thể được chọn một cách phù hợp dựa trên liều mà được sử dụng lâm sàng. Ngoài ra, tỷ lệ của hợp chất và các thuốc khác có thể được chọn một cách phù hợp phụ thuộc vào độ tuổi và trọng lượng của đối tượng được dùng, phương pháp dùng, thời gian dùng, bệnh cần điều trị, triệu chứng, sự kết hợp của những yếu tố này và yếu tố tương tự. Ví dụ, các thuốc khác có thể được dùng tại 0,01 đến 100 phần khối lượng dựa trên 1 phần khối lượng của hợp chất. Các thuốc khác có thể được dùng bằng cách kết hợp ngẫu nhiên hai hoặc nhiều loại ở tỷ lệ thích hợp. Và, thuốc nêu trên bao gồm không chỉ thuốc mà được tìm thấy cho đến ngày nay, mà cả thuốc mà sẽ thấy trong tương lai.

Để sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm chứa hợp chất và thuốc khác cho mục đích nêu trên, thông thường, thuốc được dùng trên cơ thể hoặc khu trú hoặc dạng ngoài ruột.

Liều của hợp chất khác nhau phụ thuộc vào độ tuổi, trọng lượng, triệu chứng, hiệu quả điều trị, phương pháp dùng, thời gian điều trị và yếu tố tương tự, nhưng nhìn chung, hợp chất này được dùng trong khoảng từ 1 μg đến 1 g trên một lần cho người lớn, một đến một vài lần trong ngày, hoặc được dùng ngoài ruột trong khoảng từ 0,1 μg đến 300 mg trên một lần cho người lớn, một đến một vài lần trong ngày, hoặc được dùng liên tục trong tĩnh mạch trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ trong ngày.

Dĩ nhiên là, như mô tả trên đây, vì liều thay đổi phụ thuộc vào nhiều điều kiện, liều là đủ tại liều nhỏ hơn liều nêu trên trong một số trường hợp, hoặc việc dùng vượt quá khoảng yêu cầu trong một số trường hợp.

Khi hợp chất hoặc dược phẩm chứa hợp chất và thuốc khác được dùng, nó được dùng ở dạng rắn để sử dụng bên trong hoặc dung dịch (sử dụng bên trong), dược phẩm giải phóng kéo dài để sử dụng theo đường miệng, hoặc dược phẩm có thể tiêm, dùng bên ngoài, xông hít hoặc thuốc đạn để dùng ngoài ruột.

Dược phẩm dạng rắn để sử dụng theo đường miệng (sử dụng bên trong) bao gồm, ví dụ, viên nén, viên, viên nang, bột và hạt. Viên nang bao gồm viên nang cứng và viên nang mềm.

Đối với dược phẩm dạng rắn để sử dụng bên trong, một hoặc nhiều chất hoạt tính được bào chế thành dạng thích hợp, hoặc sau khi trộn với tá dược (ví dụ lactoza, mannitol, glucoza, xeluloza vi tinh thể, hồ bột v.v.), chất kết dính (ví dụ hydroxypropylxeluloza, polyvinyl pyrolidon, magie aluminat metasilicat v.v.), chất chống phân rã (ví dụ canxi carboxymethylxeluloza v.v.), chất chống bôi trơn (ví dụ magie stearat v.v.), chất ổn định, chất trợ tan (ví dụ axit glutamic, axit aspartic v.v.) hoặc chất tương tự, theo phương pháp thông thường, và được sử dụng. Theo một cách khác, nếu cần thiết, chất hoạt tính có thể được bao bằng chất bao (ví dụ đường trắng, gelatin, hydroxylpropylxeluloza, hydroxypropylmethylxeluloza phtalat v.v.), hoặc có thể được bao bằng hai hoặc nhiều lớp. Ngoài ra, viên nang của hoạt chất mà có thể hấp thụ, như gelatin, cũng được bao gồm.

Dược phẩm dạng lỏng để dùng theo đường miệng (sử dụng bên trong) bao gồm dung dịch dược dụng, huyền phù, nhũ tương, syrô và cốm ngọt. Trong các dạng bào chế lỏng này, một hoặc nhiều chất hoạt tính được hòa tan, tạo huyền phù hoặc tạo nhũ tương trong chất pha loãng (ví dụ nước cất, etanol, hoặc chất lỏng hỗn hợp của chúng v.v.) thường được sử dụng. Ngoài ra, dạng bào chế lỏng này có thể chứa chất thẩm ướt, chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương, chất làm ngọt, chất tạo mùi, chất tạo hương, chất bảo quản hoặc dung dịch đệm.

Ngoài ra, dược phẩm giải phóng kéo dài để sử dụng theo đường miệng cũng rất hiệu quả. Chất tạo gel được sử dụng trong dược phẩm giải phóng kéo dài này là chất mà được trương nở khi chứa dung môi, nhờ đó, các phần tử hạt liên kết lẫn nhau của nó có ba cấu trúc mạng, và có thể tạo thành dạng giống như thạch mà không có khả năng chảy. Chất này chủ yếu được sử dụng làm chất kết dính, chất điền đầy và bazơ giải phóng kéo dài từ quan điểm bào chế. Ví dụ, gồm arabic, tảo, polyvinyl pyrrolidon, natri alginat, propylen glycol este của axit alginic, carboxyvinyl polyme, carboxymetylxeluloza, carboxymetylxeluloza natri, gồm guar, gelatin, hydroxypropylmetylxeluloza, hydroxypropylxeluloza, rượu polyvinyllic, metylxeluloza hoặc hydroxyetylmetylxeluloza có thể được sử dụng.

Dược phẩm có thể tiêm cho dùng ngoài ruột bao gồm dung dịch, huyền phù, nhũ tương và chất rắn có thể tiêm mà được sử dụng bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi sử dụng. Dược phẩm có thể tiêm được sử dụng bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc tạo nhũ tương một hoặc nhiều hoạt chất trong dung môi. Dung môi, ví dụ, nước cất để tiêm, nước muối sinh lý, dầu thực vật, rượu như propylen glycol, polyetylen glycol, và etanol và hợp chất tương tự, và kết hợp của chúng được sử dụng. Ngoài ra, dược phẩm có thể tiêm có thể chứa chất ổn định, chất trợ tan (ví dụ axit glutamic, axit aspartic, Polysorbat 80 (nhãn hiệu đã đăng ký) v.v.), chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương, chất làm dịu, dung dịch đệm hoặc chất bảo quản. Các chất này được sản xuất bằng cách khử trùng hoặc phương pháp xử lý khử trùng một giai đoạn. Theo một cách khác, dược phẩm có thể tiêm cũng có thể sử dụng ở dạng chất rắn vô trùng (ví dụ sản phẩm đông khô được sản xuất, và được hòa tan trong nước cất để tiêm hoặc các dung môi khác mà đã được khử trùng hoặc vô trùng, trước khi sử dụng nó).

Được phẩm dạng liều dùng bên ngoài cho dùng ngoài ruột bao gồm, ví dụ, thuốc xịt, thuốc xông hít, thuốc để xịt, sol khí, thuốc mỡ, gel, kem, thuốc đắp, bao gói, dầu xoa và thuốc nhỏ mũi. Các được phẩm dạng này chứa một hoặc nhiều hoạt chất, và được điều chế bằng phương pháp đã biết hoặc dạng bào chế mà được sử dụng thường xuyên.

Thuốc xịt, thuốc xông hít và thuốc để xịt có thể chứa chất ổn định như natri hydro sulfit và dung dịch đệm có áp suất thẩm lọc như nhau, ví dụ, isotonic như natri clorua, natri xitrat hoặc axit xitric, ngoài ra chất pha loãng thường được sử dụng. Phương pháp sản xuất thuốc để xịt được mô tả chi tiết, ví dụ, trong patent Mỹ số US 2868691 và 3095355.

Thuốc xông hít cho dùng ngoài ruột bao gồm sol khí, bột để hít hoặc dung dịch để hít, và dung dịch để hít có thể là dạng được dùng bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù trong nước hoặc các môi trường thích hợp khác.

Thuốc xông hít qua mũi được sản xuất phù hợp với phương pháp là đã biết.

Ví dụ, trong trường hợp dung dịch để hít, được bào chế bằng cách chọn phù hợp chất kháng khuẩn (ví dụ benzalkoni clorua, paraben v.v.), chất tạo màu, dung dịch đệm (ví dụ natri phosphat, natri axetat v.v.), chất đồng vị (ví dụ natri clorua, glyxerin đặc v.v.), chất điền đầy (ví dụ carboxyvinyl polyme v.v.), chất tăng cường hấp thụ và chất tương tự, nếu cần thiết.

Trong trường hợp thuốc bột để xông hít được bào chế bằng cách chọn phù hợp chất chống bôi trơn (ví dụ axit stearic và muối của nó v.v.), chất kết dính (ví dụ hồ bột, dextrin v.v.), tá dược (ví dụ lactoza, xeluloza v.v.), chất tạo màu, chất kháng khuẩn (ví dụ benzalkoni clorua, paraben v.v.) hoặc chất tăng cường hấp thụ, nếu cần thiết.

Khi dung dịch để xông hít được dùng, thường là, thiết bị xông (ví dụ thiết bị phun, thiết bị khí rung v.v.) và, khi bột để xông hít được dùng, thiết bị dùng thuốc qua mũi cho thuốc bột được dùng.

Thuốc mỡ được sản xuất bằng cách bào chế đã biết hoặc hoặc dùng thường xuyên. Ví dụ, thuốc mỡ được bào chế bằng cách trộn hoặc làm nóng chảy một hoặc nhiều hoạt chất trong chất nền. Chất nền dầu được chọn từ chất nền đã biết hoặc dùng thường xuyên. Ví dụ, nền dầu được chọn từ axit béo cao hoặc este của axit béo cao (ví

dự axit adipic, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, este của axit adipic, este của axit myristic, este của axit palmitic, este của axit stearic, este của axit oleic v.v.), chất sáp (ví dụ sáp ong, sáp vảy cá mập, xeresin v.v.), chất hoạt động bề mặt (ví dụ este của axit polyoxyetylen alkyl ete phosphoric v.v.), rượu bậc cao (ví dụ xetanol, rượu stearyl, rượu xetostearyl v.v.), dầu silicon (ví dụ dimethylpolysiloxan v.v.), hydrocacbon (ví dụ hydrophilic vaselin, vaselin trắng, lanolin được tinh chế, paraffin lỏng v.v.), glycol (ví dụ etylen glycol, dietylen glycol, propylen glycol, polyetylen glycol, macrogol v.v.), dầu thực vật (ví dụ dầu thầu dầu, dầu oliu, dầu vừng, dầu nhựa thông v.v.), dầu động vật (ví dụ dầu chồn vizon, dầu noãn, squalan, squalen v.v.), nước, chất tăng cường hấp thụ hoặc chất phòng ngừa phát ban được sử dụng một mình, hoặc bằng cách trộn hai hoặc nhiều loại. Ngoài ra, nền dầu có thể chứa chất làm ẩm, chất bảo quản, chất ổn định, chất chống oxy hóa hoặc chất tạo mùi.

Gel được sản xuất bằng cách bào chế đã biết hoặc thường được sử dụng. Ví dụ, gel được bào chế bằng cách làm nóng chảy một hoặc nhiều hoạt chất trong chất nền mà được chọn từ chất nền gel đã biết hoặc thường được sử dụng. Ví dụ, chất nền gel được chọn từ rượu bậc thấp (ví dụ etanol, rượu isopropylic v.v.), chất tạo gel (ví dụ carboxymethylxeluloza, hydroxyethylxeluloza, hydroxypropylxeluloza, etylxeluloza v.v.), chất trung hòa (ví dụ trietanolamin, diisopropanolamin v.v.), chất hoạt động bề mặt (ví dụ axit monostearic polyetylen glycol v.v.), chất gôm, nước, chất tăng cường hấp thụ và chất phòng ngừa phát ban được sử dụng riêng rẽ, hoặc bằng cách trộn hai hoặc nhiều loại. Ngoài ra, chất nền gel có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa hoặc chất tạo mùi.

Kem được bào chế bằng cách đã biết hoặc thường được sử dụng. Ví dụ, kem được bào chế bằng cách làm nóng chảy hoặc tạo nhũ tương một hoặc nhiều hoạt chất trong chất nền. Chất nền kem được chọn từ chất nền kem đã biết hoặc thường được sử dụng. Ví dụ, chất nền kem được chọn từ este của axit béo cao, rượu bậc thấp, hydrocacbon, rượu polyhydric (ví dụ propylen glycol, 1,3-butylen glycol v.v.), rượu bậc cao (ví dụ 2-hexyldecanol, xetanol v.v.), chất tạo nhũ tương (ví dụ ete polyoxyetylen alkyl, este của axit béo v.v.), nước, chất tăng cường hấp thụ và chất phòng ngừa phát ban được sử dụng riêng rẽ, hoặc bằng cách trộn hai hoặc nhiều loại. Ngoài ra, chất nền kem có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa hoặc chất tạo mùi.

Thuốc đắp được sản xuất bằng cách bào chế đã biết hoặc thường được sử dụng. Ví dụ, thuốc đắp được sản xuất bằng cách làm nóng chảy một hoặc nhiều hoạt chất trong chất nền, và phân tán và bao chất nóng chảy dưới dạng sản phẩm được trộn trên chất mang. Thuốc đắp được chọn từ thuốc đắp đã biết hoặc thường được sử dụng. Ví dụ, thuốc đắp được chọn từ chất làm đặc (ví dụ axit polyacrylic, polyvinyl pyrrolidon, gôm arabic, hồ bột, gelatin, metylxeluloza v.v.), chất thấm ướt (ví dụ ure, glyxerin, propylen glycol v.v.), chất điền đầy (ví dụ kaolin, oxit kẽm, talc, canxi, magie v.v.), nước, chất trợ tan, chất kết dính và chất phòng ngừa phát ban được sử dụng riêng rẽ, hoặc bằng cách trộn hai hoặc nhiều loại. Ngoài ra, thuốc đắp có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa hoặc chất tạo mùi.

Bao gói được sản xuất bằng cách đã biết hoặc thường được sử dụng. Ví dụ, bao gói được sản xuất bằng cách làm nóng chảy một hoặc nhiều hoạt chất trong chất nền, và phân tán và bao chất nóng chảy trên chất nền. Chất nền được chọn từ chất nền đã biết hoặc thường được sử dụng. Ví dụ, chất nền được chọn từ chất nền polyme, chất béo và dầu, axit béo cao, chất kết dính và chất phòng ngừa phát ban được sử dụng riêng rẽ, hoặc bằng cách trộn hai hoặc nhiều loại. Ngoài ra, chất nền có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa hoặc chất tạo mùi.

Dầu xoa được sản xuất bằng cách đã biết hoặc thường được sử dụng. Ví dụ, dầu xoa được bào chế bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc tạo nhũ tương một hoặc nhiều hoạt chất trong chất nền được chọn từ nước, rượu (ví dụ etanol, polyetylen glycol v.v.), axit béo cao, glyxerin, xà phòng, chất tạo nhũ tương và chất tạo huyền phù riêng rẽ, hoặc hai hoặc nhiều loại của chúng. Ngoài ra, dầu xoa có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa hoặc chất tạo mùi.

Các dược phẩm khác dùng ngoài ruột bao gồm thuốc đạn để dùng trong ruột hoặc đặt tại âm đạo, mà chứa một hoặc nhiều hoạt chất, và được bào chế bằng phương pháp thông thường.

Toàn bộ nội dung của tất cả các tài liệu sáng chế và tài liệu phi sáng chế hoặc tài liệu tham khảo được trích dẫn rõ ràng trong bản mô tả như là một phần của bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây thông qua các Ví dụ và Ví dụ sinh học, nhưng sáng chế không bị giới hạn chỉ ở các ví dụ này. Tên gọi của hợp chất theo sáng chế và tên gọi của hợp chất được thể hiện trong Ví dụ được gọi tên theo ACD/Name (Phiên bản 6.00, được tạo ra bởi Advanced Chemistry Development Inc.).

Dung môi trong ngoặc đơn được thể hiện ở vị trí phân tách bởi phép sắc ký và trong TLC chỉ ra rằng dung môi rửa giải hoặc dung môi phát triển được sử dụng, và tỷ lệ là tỷ lệ theo thể tích. Giá trị số được thể hiện ở vị trí của NMR là giá trị đo của ^1H -NMR khi dung môi đo được mô tả được dùng.

Điều kiện phân tích phép sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo để đo thời gian lưu HPLC là như sau:

Thiết bị được sử dụng: Waters LC/MS

Phổ khối kế: ZMD 4000 được sản xuất bởi Waters

Thiết bị phát hiện ELSD: Thiết bị phát hiện 75 ELS được sản xuất bởi Sedex

Cột: UNIZON US-C18, 5 μm , 50 $\times$ 4,6 mm

Nhiệt độ cột: 50°C

Tốc độ dòng: 3 mL/phút

Pha di động A: 0,1% (axit trifloaxetic-5% metanol)/dung dịch trong nước

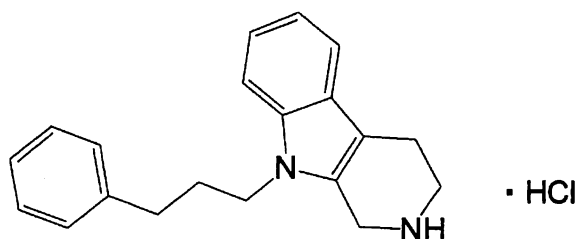
Pha di động B: 0,1% dung dịch axit trifloaxetic-metanol

Gradient LC-MS/ELS:

Bảng 1

Thời gian (phút)	%A	%B
0	95	5
0,5	95	5
3	0	100
3,5	0	100
3,51	95	5
5	95	5

Ví dụ: 9-(3-phenylpropyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin hydroclorua

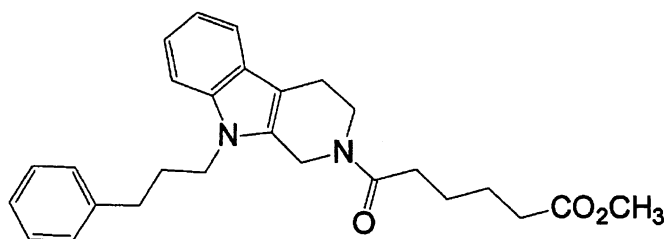


Tert-butyl 1,3,4,9-tetrahydro-2H- β -carbolin-2-carboxylat (Số CAS 168824-94-0) (545 mg) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 mL), (3-bromopropyl)benzen (478 mg), tetrabutylamoni bromua (32 mg) và xesi cacbonat (782 mg) được lần lượt bổ sung và, hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong vòng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và được rót vào nước, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat = 9:1). Ngoài ra, bổ sung dung dịch dioxan axit clohydric 4N (3mL) vào hợp chất thu được (162 mg) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất cần điều chế (121 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,47 (clorofom: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,84 - 2,04 (m, 2 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,94 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 3,41 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 4,12 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 7,00 - 7,10 (m, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 4 H), 7,22 - 7,34 (m, 2 H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,67 (s, 2 H).

Ví dụ 2: metyl 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]hexanoat

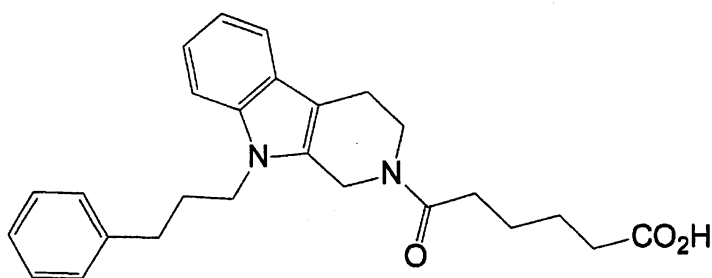


Bổ sung methyl 6-clo-6-oxohexanoat (0,052 mL) vào dung dịch hợp chất pyridin (1 ml) (100 mg) được sản xuất trong Ví dụ 1 tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là chiết bằng ethyl axetat. Dịch chiết liên tục được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan:ethyl axetat = 6:4) để thu được hợp chất cần điều chế (90 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,45 (hexan: ethyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,57 - 1,86 (m, 4 H) 2,00 - 2,25 (m, 2 H) 2,33 - 2,42 (m, 2 H) 2,45 - 2,57 (m, 2 H) 2,59 - 2,96 (m, 4 H) 3,62 - 3,71 (m, 3 H) 3,71 - 3,97 (m, 2 H) 3,97 - 4,12 (m, 2 H) 4,41 - 4,87 (m, 2 H) 7,05 - 7,36 (m, 8 H) 7,43 - 7,54 (m, 1 H).

Ví dụ 3: axit 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]hexanoic



Bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 1N (1 mL) vào dung dịch hỗn hợp của hợp chất (83 mg) được sản xuất trong Ví dụ 2 trong etylen glycol dimetyl ete (1 mL) và metanol (1 mL) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N (1 mL) và nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là chiết bằng ethyl axetat. Dịch chiết được rửa với dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (clorofom : metanol : nước = 50 : 10 : 1) để thu được hợp chất cần điều chế (66 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,50 (clorofom: metanol: nước=50: 10: 1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,61 - 1,89 (m, 4 H) 1,99 - 2,21 (m, 2 H) 2,30 - 2,59 (m, 4 H) 2,60 - 2,76 (m, 2 H) 2,75 - 2,94 (m, 2 H) 3,69 - 3,97 (m, 2 H) 3,87 - 4,11 (m, 2 H) 4,42 - 4,84 (m, 2 H) 5,52 - 6,86 (m, 1 H) 7,03 - 7,38 (m, 8 H) 7,42 - 7,54 (m, 1 H).

Ví dụ 3(1) - Ví dụ 3(56)

Hợp chất β -carbolin được sản xuất theo Ví dụ 1, và halogenua axit carboxylic tương ứng của methyl 6-clo-6-oxohexanoat được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 2 và, nếu cần thiết, xử lý theo Ví dụ 3, để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 3(1): methyl 5-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-5-oxopentanoat

TLC:Rf 0,33 (clorofom: metanol: amoniac trong nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,81 - 2,09 (m, 2 H) 2,21 - 2,61 (m, 4 H) 2,78 - 2,97 (m, 2 H) 3,60 - 3,71 (m, 3 H) 3,73 - 3,98 (m, 2 H) 4,47 - 4,75 (m, 2 H) 5,23 - 5,32 (m, 2 H) 6,96 - 7,36 (m, 8 H) 7,46 - 7,60 (m, 1 H). Ví dụ 3(2): axit 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,44 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,33 - 1,65 (m, 4 H) 2,09 - 2,50 (m, 4 H) 2,61 - 2,87 (m, 2 H) 3,67 - 3,85 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,31 - 5,45 (m, 2 H) 6,95 - 7,12 (m, 4 H) 7,17 - 7,32 (m, 3 H) 7,37 - 7,47 (m, 2 H) 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 3(3): axit 7-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-7-oxoheptanoic

TLC:Rf 0,33 (clorofom: metanol: nước=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,11 - 1,59 (m, 6 H) 2,09 - 2,47 (m, 4 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 3,66 - 3,84 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,32 - 5,44 (m, 2 H) 6,95 - 7,13 (m, 4 H) 7,16 - 7,34 (m, 3 H) 7,37 - 7,49 (m, 2 H) 11,80 - 12,15 (m, 1 H).

Ví dụ 3(4): axit 6-[9-(3-metoxibenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,57 (clorofom: metanol: nước=50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,45 - 1,88 (m, 4 H), 2,08 - 2,62 (m, 4 H), 2,71 - 3,04 (m, 2 H), 3,68 - 3,99 (m, 5 H), 4,36 - 4,80 (m, 2 H), 5,08 - 5,31 (s, 2 H), 6,49 - 6,67 (m, 2 H), 6,68 - 6,88 (m, 1 H), 6,99 - 7,35 (m, 4 H), 7,40 - 7,59 (m, 1 H).

Ví dụ 3(5): axit 6-[9-(4-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,57 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,51 - 1,88 (m, 4 H), 2,16 - 2,65 (m, 4 H), 2,68 - 3,03 (m, 2 H), 3,60 - 4,03 (m, 2 H), 4,35 - 4,79 (m, 2 H), 5,08 - 5,38 (s, 2 H), 6,85 - 7,04 (m, 2 H), 7,05 - 7,35 (m, 5 H), 7,44 - 7,64 (m, 1 H).

Ví dụ 3(6): axit 6-[9-(4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-

oxohexanoic

TLC:Rf 0,52 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,46 - 1,92 (m, 4 H), 2,09 - 2,66 (m, 4 H), 2,71 - 3,07 (m, 2 H), 3,69 - 4,03 (m, 2 H), 4,32 - 4,86 (m, 2 H), 5,08 - 5,37 (s, 2 H), 6,80 - 7,35 (m, 7 H), 7,42 - 7,65 (m, 1 H).

Ví dụ 3(7): axit 6-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,30 (clorofom: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,47 - 1,88 (m, 4 H), 2,19 - 2,60 (m, 4 H), 2,72 - 3,02 (m, 2 H), 3,63 - 4,08 (m, 2 H), 4,37 - 4,79 (m, 2 H), 5,10 - 5,35 (s, 2 H), 6,75 - 6,98 (m, 1 H), 6,96 - 7,35 (m, 6 H), 7,43 - 7,63 (m, 1 H).

Ví dụ 3(8): axit 6-[9-(3-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,30 (clorofom: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,44 - 1,87 (m, 4 H), 2,16 - 2,61 (m, 4 H), 2,71 - 3,07 (m, 2 H), 3,67 - 4,03 (m, 2 H), 4,29 - 4,86 (m, 2 H), 5,11 - 5,37 (s, 2 H), 6,57 - 7,04 (m, 3 H), 7,03 - 7,39 (m, 4 H), 7,44 - 7,62 (m, 1 H).

Ví dụ 3(9): axit 6-[9-(2-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,31 (metylen clorua: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,48 - 1,90 (m, 4 H), 2,20 - 2,59 (m, 4 H), 2,71 - 3,02 (m, 2 H), 3,68 - 4,02 (m, 2 H), 4,42 - 4,88 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,52 - 6,76 (m, 1 H), 6,81 - 7,40 (m, 6 H), 7,42 - 7,63 (m, 1 H).

Ví dụ 3(10): axit 6-[9-(4-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,31 (metylen clorua: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,48 - 1,86 (m, 4 H), 2,12 - 2,58 (m, 7 H), 2,76 - 2,98 (m, 2 H), 3,66 - 4,01 (m, 2 H), 4,36 - 4,79 (m, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,83 - 6,98 (m, 2 H), 6,99 - 7,39 (m, 5 H), 7,42 - 7,60 (m, 1 H).

Ví dụ 3(11): axit 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,21 (metylen clorua: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,54 - 1,87 (m, 4 H), 2,18 - 2,59 (m, 4 H), 2,76 - 3,00 (m, 2 H), 3,67 - 4,04 (m, 2 H), 4,39 - 4,78 (m, 2 H), 5,11 - 5,27 (m, 2 H), 6,73 - 6,93 (m, 1 H), 6,94 - 7,34 (m, 5 H), 7,43 - 7,60 (m, 1 H).

Ví dụ 3(14): axit 7-[9-(4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoic

TLC:Rf 0,33 (metylen clorua: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,17 - 1,84 (m, 6 H), 2,11 - 2,57 (m, 4 H), 2,73 - 3,03 (m, 2 H), 3,62 - 4,07 (m, 2 H), 4,36 - 4,82 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,83 - 7,34 (m, 7 H), 7,40 - 7,62 (m, 1 H).

Ví dụ 3(15): axit 7-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoic

TLC:Rf 0,33 (metylen clorua: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,17 - 1,84 (m, 6 H), 2,14 - 2,58 (m, 4 H), 2,76 - 3,00 (m, 2 H), 3,65 - 4,05 (m, 2 H), 4,39 - 4,79 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,75 - 6,96 (m, 1 H), 6,96 - 7,35 (m, 6 H), 7,41 - 7,64 (m, 1 H).

Ví dụ 3(16): axit 7-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoic

TLC:Rf 0,33 (metylen clorua: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,23 - 1,85 (m, 6 H), 2,13 - 2,59 (m, 4 H), 2,70 - 3,03 (m, 2 H), 3,68 - 4,06 (m, 2 H), 4,37 - 4,80 (m, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,75 - 6,94 (m, 1 H), 6,95 - 7,32 (m, 5 H), 7,40 - 7,65 (m, 1 H).

Ví dụ 3(17): axit 7-oxo-7-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]heptanoic

TLC:Rf 0,33 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,20 - 1,38 (m, 2 H) 1,41 - 1,62 (m, 4 H) 1,85 - 2,06 (m, 2 H) 2,10 - 2,24 (m, 2 H) 2,35 - 2,81 (m, 6 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 4,02 - 4,17 (m, 2 H) 4,58 - 4,76 (m, 2 H) 6,98 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,07 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,31 (m, 5 H) 7,34 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H) 11,96 (s, 1 H).

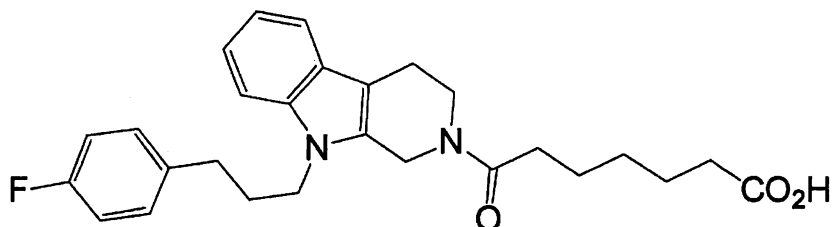
Ví dụ 3(18): axit 6-{9-[3-(4-flophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,54 (clorofom: metanol: nước=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,39 - 1,67 (m, 4 H) 1,81 - 2,06 (m, 2 H) 2,12 - 2,81 (m, 8 H)

3,67 - 3,83 (m, 2 H) 3,99 - 4,17 (m, 2 H) 4,60 - 4,76 (m, 2 H) 6,98 (t, J=7,5 Hz, 1 H)
7,02 - 7,13 (m, 3 H) 7,13 - 7,27 (m, 2 H) 7,34 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=7,5 Hz, 1 H)
11,61 - 12,32 (m, 1 H).

Ví dụ 3(19): axit 7-{9-[3-(4-flophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-7-oxoheptanoic



TLC:Rf 0,54 (clorofom: metanol: nước=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,20 - 1,39 (m, 2 H) 1,38 - 1,66 (m, 4 H) 1,82 - 2,03 (m, 2 H)
2,11 - 2,82 (m, 8 H) 3,66 - 3,83 (m, 2 H) 3,99 - 4,17 (m, 2 H) 4,60 - 4,75 (m, 2 H)
6,98 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 7,02 - 7,12 (m, 3 H) 7,12 - 7,28 (m, 2 H) 7,34 (d, J=8,0 Hz, 1 H)
7,40 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 11,74 - 12,16 (m, 1 H).

Ví dụ 3(20): axit 6-{9-[3-(3-clophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,22 (clorofom: metanol: nước=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,40 - 1,66 (m, 4 H) 1,86 - 2,06 (m, 2 H) 2,13 - 2,81 (m, 8 H)
3,68 - 3,84 (m, 2 H) 4,02 - 4,16 (m, 2 H) 4,61 - 4,78 (m, 2 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H)
7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,11 - 7,43 (m, 6 H) 11,95 (s, 1 H).

Ví dụ 3(21): axit 7-{9-[3-(3-clophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-7-oxoheptanoic

TLC:Rf 0,31 (clorofom: metanol: nước=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,23 - 1,38 (m, 2 H) 1,42 - 1,64 (m, 4 H) 1,87 - 2,06 (m, 2 H)
2,11 - 2,81 (m, 8 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 4,02 - 4,17 (m, 2 H) 4,59 - 4,78 (m, 2 H)
6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,03 - 7,12 (m, 1 H) 7,12 - 7,44 (m, 6 H) 11,93 (s, 1 H).

Ví dụ 3(22): metyl 6-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,33 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,50 - 1,87 (m, 4 H), 2,16 - 2,59 (m, 4 H), 2,73 - 3,00 (m, 2 H),
3,57 - 3,69 (m, 3 H), 3,70 - 4,00 (m, 2 H), 4,41 - 4,77 (m, 2 H), 5,14 - 5,29 (m, 2 H),

6,77 - 6,91 (m, 1 H), 6,96 - 7,36 (m, 6 H), 7,41 - 7,63 (m, 1 H).

Ví dụ 3(23): metyl 6-[9-(4-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,43 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,54 - 1,84 (m, 4 H), 2,15 - 2,58 (m, 4 H), 2,71 - 3,01 (m, 2 H), 3,62 - 3,69 (m, 3 H), 3,69 - 4,01 (m, 2 H), 4,38 - 4,76 (m, 2 H), 5,12 - 5,31 (m, 2 H), 6,84 - 7,39 (m, 7 H), 7,41 - 7,63 (m, 1 H).

Ví dụ 3(24): metyl 6-[9-(4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,36 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,46 - 1,75 (m, 4 H), 2,08 - 2,49 (m, 4 H), 2,69 - 2,89 (m, 2 H), 3,55 - 3,61 (m, 3 H), 3,62 - 3,91 (m, 2 H), 4,32 - 4,72 (m, 2 H), 5,06 - 5,23 (m, 2 H), 6,72 - 7,32 (m, 7 H), 7,32 - 7,55 (m, 1 H).

Ví dụ 3(25): metyl 6-[9-(3-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,59 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,42 - 1,87 (m, 4 H), 2,11 - 2,58 (m, 7 H), 2,73 - 3,01 (m, 2 H), 3,59 - 3,71 (m, 3 H), 3,70 - 4,01 (m, 2 H), 4,36 - 4,81 (m, 2 H), 5,15 - 5,27 (m, 2 H), 6,64 - 7,40 (m, 7 H), 7,43 - 7,64 (m, 1 H).

Ví dụ 3(26): metyl 6-[9-(2-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,45 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,51 - 1,84 (m, 4 H), 2,19 - 2,58 (m, 4 H), 2,75 - 2,99 (m, 2 H), 3,60 - 3,70 (m, 3 H), 3,70 - 4,02 (m, 2 H), 4,46 - 4,82 (m, 2 H), 5,23 - 5,36 (s, 2 H), 6,53 - 6,70 (m, 1 H), 6,85 - 7,36 (m, 6 H), 7,42 - 7,60 (m, 1 H).

Ví dụ 3(27): metyl 6-[9-(4-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,45 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,51 - 1,84 (m, 4 H), 2,09 - 2,56 (m, 7 H), 2,75 - 3,00 (m, 2 H), 3,57 - 3,69 (m, 3 H), 3,69 - 3,97 (m, 2 H), 4,38 - 4,78 (m, 2 H), 5,12 - 5,28 (m, 2 H), 6,82 - 7,37 (m, 7 H), 7,39 - 7,62 (m, 1 H).

Ví dụ 3(28): metyl 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-

6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,42 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,50 - 1,85 (m, 4 H), 2,22 - 2,59 (m, 4 H), 2,76 - 3,00 (m, 2 H), 3,60 - 3,72 (m, 3 H), 3,72 - 4,00 (m, 2 H), 4,43 - 4,75 (m, 2 H), 5,13 - 5,27 (m, 2 H), 6,73 - 6,94 (m, 1 H), 6,93 - 7,31 (m, 5 H), 7,43 - 7,61 (m, 1 H).

Ví dụ 3(30): etyl 7-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,32 (hexan: etyl axetat=2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,11 - 1,85 (m, 9 H), 2,16 - 2,58 (m, 4 H), 2,71 - 3,03 (m, 2 H), 3,66 - 4,01 (m, 2 H), 4,11 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,39 - 4,77 (m, 2 H), 5,07 - 5,32 (m, 2 H), 6,77 - 6,94 (m, 1 H), 6,93 - 7,35 (m, 5 H), 7,39 - 7,66 (m, 1 H).

Ví dụ 3(31): axit 6-[9-(3-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,31 (metylen clorua: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,46 - 1,89 (m, 4 H), 2,11 - 2,58 (m, 7 H), 2,73 - 3,00 (m, 2 H), 3,68 - 4,01 (m, 2 H), 4,38 - 4,80 (m, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,71 - 6,83 (m, 1 H), 6,82 - 6,94 (m, 1 H), 6,95 - 7,39 (m, 5 H), 7,41 - 7,61 (m, 1 H).

Ví dụ 3(32): axit 6-[9-(2-metoxibenzy)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,46 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,41 - 1,88 (m, 4 H), 2,15 - 2,62 (m, 4 H), 2,71 - 3,06 (m, 2 H), 3,66 - 4,04 (m, 5 H), 4,40 - 4,81 (m, 2 H), 5,15 - 5,35 (m, 2 H), 6,30 - 6,57 (m, 1 H), 6,66 - 6,84 (m, 1 H), 6,82 - 7,00 (m, 1 H), 7,01 - 7,38 (m, 4 H), 7,40 - 7,68 (m, 1 H).

Ví dụ 3(33): metyl 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,44 (hexan: etyl axetat=1:2);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,47 - 1,85 (m, 4 H) 2,13 - 2,59 (m, 4 H) 2,78 - 2,97 (m, 2 H) 3,60 - 3,70 (m, 3 H) 3,71 - 3,99 (m, 2 H) 4,40 - 4,83 (m, 2 H) 5,21 - 5,33 (m, 2 H) 6,95 - 7,35 (m, 8 H) 7,45 - 7,58 (m, 1 H).

Ví dụ 3(34): etyl 7-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,55 (hexan: etyl axetat=1:2);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,17 - 1,81 (m, 9 H) 2,13 - 2,54 (m, 4 H) 2,79 - 2,96 (m, 2 H) 3,70 - 3,99 (m, 2 H) 4,05 - 4,19 (m, 2 H) 4,40 - 4,79 (m, 2 H) 5,17 - 5,35 (m, 2 H) 6,90 - 7,40 (m, 8 H) 7,43 - 7,61 (m, 1 H).

Ví dụ 3(35): metyl 6-[9-(3-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,33 (hexan: etyl axetat =1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,51 - 1,83 (m, 4 H), 2,15 - 2,58 (m, 4 H), 2,75 - 2,99 (m, 2 H), 3,60 - 3,71 (m, 3 H), 3,70 - 4,02 (m, 2 H), 4,40 - 4,77 (m, 2 H), 5,17 - 5,31 (m, 2 H), 6,59 - 7,02 (m, 3 H), 7,03 - 7,36 (m, 4 H), 7,40 - 7,65 (m, 1 H).

Ví dụ 3(36): metyl 6-[9-(3-metoxybenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,33 (hexan: etyl axetat =1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,54 - 1,79 (m, 4 H), 2,11 - 2,56 (m, 4 H), 2,77 - 2,95 (m, 2 H), 3,62 - 3,68 (m, 3 H), 3,68 - 3,97 (m, 5 H), 4,40 - 4,76 (m, 2 H), 5,14 - 5,27 (m, 2 H), 6,47 - 6,91 (m, 3 H), 7,01 - 7,38 (m, 4 H), 7,41 - 7,63 (m, 1 H).

Ví dụ 3(37): metyl 4-{[2-(6-metoxy-6-oxohexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-beta-carbolin-9-yl]metyl}benzoat

TLC:Rf 0,27 (hexan: etyl axetat =1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,51 - 1,82 (m, 4 H), 2,15 - 2,57 (m, 4 H), 2,78 - 2,99 (m, 2 H), 3,56 - 3,71 (m, 3 H), 3,71 - 4,00 (m, 5 H), 4,41 - 4,74 (m, 2 H), 5,25 - 5,36 (m, 2 H), 7,02 - 7,26 (m, 5 H), 7,42 - 7,65 (m, 1 H), 7,86 - 8,04 (m, 2 H).

Ví dụ 3(38): metyl 6-[9-(4-metoxybenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,26 (hexan: etyl axetat=3:2);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,46 - 1,87 (m, 4 H), 2,10 - 2,58 (m, 4 H), 2,75 - 2,97 (m, 2 H), 3,59 - 3,69 (m, 3 H), 3,68 - 3,98 (m, 5 H), 4,40 - 4,74 (m, 2 H), 5,12 - 5,25 (m, 2 H), 6,72 - 6,84 (m, 2 H), 6,88 - 7,02 (m, 2 H), 7,05 - 7,22 (m, 2 H), 7,24 - 7,33 (m, 1 H), 7,38 - 7,59 (m, 1 H).

Ví dụ 3(40): etyl 7-oxo-7-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]heptanoat

TLC:Rf 0,29 (hexan: etyl axetat=2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,16 - 1,33 (m, 3 H) 1,31 - 1,84 (m, 8 H) 1,98 - 2,96 (m, 8 H) 3,68 - 4,20 (m, 6 H) 4,43 - 4,83 (m, 2 H) 7,04 - 7,36 (m, 8 H) 7,41 - 7,57 (m, 1 H).

Ví dụ 3(41): ethyl 7-[9-(4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,30 (hexan: etyl axetat=2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,12 - 1,84 (m, 9 H), 2,09 - 2,59 (m, 4 H), 2,72 - 3,01 (m, 2 H), 3,65 - 4,01 (m, 2 H), 4,11 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,35 - 4,79 (m, 2 H), 5,06 - 5,37 (m, 2 H), 6,80 - 7,34 (m, 7 H), 7,39 - 7,64 (m, 1 H).

Ví dụ 3(42): ethyl 7-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,34 (hexan: etyl axetat=2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,11 - 1,86 (m, 9 H), 2,14 - 2,56 (m, 4 H), 2,74 - 3,03 (m, 2 H), 3,63 - 4,01 (m, 2 H), 4,11 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 4,39 - 4,79 (m, 2 H), 5,10 - 5,34 (m, 2 H), 6,74 - 6,95 (m, 1 H), 6,96 - 7,34 (m, 6 H), 7,41 - 7,66 (m, 1 H).

Ví dụ 3(43): metyl 6-{9-[3-(4-flophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,15 (hexan: etyl axetat=2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,62 - 1,85 (m, 4 H) 2,00 - 2,16 (m, 2 H) 2,29 - 2,58 (m, 4 H) 2,58 - 2,74 (m, 2 H) 2,76 - 2,95 (m, 2 H) 3,63 - 3,70 (m, 3 H) 3,72 - 3,97 (m, 2 H) 3,99 - 4,10 (m, 2 H) 4,48 - 4,84 (m, 2 H) 6,90 - 7,04 (m, 2 H) 7,05 - 7,24 (m, 5 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H).

Ví dụ 3(44): ethyl 7-{9-[3-(4-flophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,22 (hexan: etyl axetat=2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,26 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H) 1,36 - 1,51 (m, 2 H) 1,58 - 1,83 (m, 4 H) 1,98 - 2,18 (m, 2 H) 2,24 - 2,56 (m, 4 H) 2,56 - 2,74 (m, 2 H) 2,76 - 2,94 (m, 2 H) 3,73 - 3,97 (m, 2 H) 3,98 - 4,20 (m, 4 H) 4,50 - 4,82 (m, 2 H) 6,89 - 7,04 (m, 2 H) 7,04 - 7,24 (m, 5 H) 7,41 - 7,55 (m, 1 H).

Ví dụ 3(45): axit 5-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-5-oxopentanoic

TLC:Rf 0,52 (clorofom: metanol: amoniac trong nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1,59 - 1,81 (m, 2 H) 2,15 - 2,48 (m, 4 H) 2,64 - 2,84 (m, 2 H)

3,70 - 3,84 (m, 2 H) 4,65 (s, 2 H) 5,33 - 5,42 (m, 2 H) 6,96 - 7,34 (m, 7 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H) 12,02 (s, 1 H).

Ví dụ 3(46): axit 6-[9-(2-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,52 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,46 - 1,87 (m, 4 H), 2,15 - 2,60 (m, 4 H), 2,73 - 3,03 (m, 2 H), 3,68 - 4,04 (m, 2 H), 4,35 - 4,79 (m, 2 H), 5,20 - 5,41 (m, 2 H), 6,19 - 6,46 (m, 1 H), 6,92 - 7,31 (m, 5 H), 7,32 - 7,47 (m, 1 H), 7,45 - 7,63 (m, 1 H).

Ví dụ 3(47): axit 6-[9-(2-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,30 (clorofom: metanol=15:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,43 - 1,85 (m, 4 H), 2,09 - 2,67 (m, 7 H), 2,76 - 3,04 (m, 2 H), 3,67 - 4,01 (m, 2 H), 4,23 - 4,79 (m, 2 H), 5,11 - 5,27 (s, 2 H), 6,19 - 6,52 (m, 1 H), 6,81 - 7,34 (m, 6 H), 7,40 - 7,66 (m, 1 H).

Ví dụ 3(48): axit 6-[9-(4-metoxibenzy)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,23 (clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,46 - 1,87 (m, 4 H), 2,09 - 2,59 (m, 4 H), 2,71 - 3,01 (m, 2 H), 3,67 - 4,01 (m, 5 H), 4,37 - 4,80 (m, 2 H), 5,04 - 5,34 (m, 2 H), 6,70 - 6,86 (m, 2 H), 6,86 - 7,05 (m, 2 H), 7,03 - 7,38 (m, 3 H), 7,41 - 7,57 (m, 1 H).

Ví dụ 3(49): metyl 6-[9-(2-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,48 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1,33 - 1,68 (m, 4 H), 2,19 - 2,47 (m, 4 H), 2,61 - 2,93 (m, 2 H), 3,48 - 3,61 (m, 3 H), 3,66 - 3,88 (m, 2 H), 4,47 - 4,69 (m, 2 H), 5,34 - 5,54 (m, 2 H), 6,18 - 6,40 (m, 1 H), 6,96 - 7,21 (m, 3 H), 7,20 - 7,39 (m, 2 H), 7,42 - 7,59 (m, 2 H).

Ví dụ 3(50): metyl 6-[9-(2-metylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,38 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,50 - 1,87 (m, 4 H), 2,09 - 2,56 (m, 7 H), 2,77 - 2,99 (m, 2 H), 3,58 - 3,70 (m, 3 H), 3,70 - 4,05 (m, 2 H), 4,31 - 4,71 (m, 2 H), 5,10 - 5,30 (m, 2 H), 6,22 - 6,43 (m, 1 H), 6,79 - 7,32 (m, 6 H), 7,40 - 7,65 (m, 1 H).

Ví dụ 3(51): metyl 6-{9-[3-(3-clophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,29 (hexan: etyl axetat=3:2);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,55 - 1,89 (m, 4 H), 1,99 - 2,97 (m, 10 H), 3,59 - 3,72 (m, 3 H), 3,71 - 3,99 (m, 2 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 4,45 - 4,88 (m, 2 H), 6,98 - 7,28 (m, 7 H), 7,43 - 7,54 (m, 1 H).

Ví dụ 3(52): etyl 7-{9-[3-(3-clophenyl)propyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,34 (hexan: etyl axetat=3:2);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,35 - 1,52 (m, 2 H), 1,57 - 1,84 (m, 4 H), 2,00 - 2,19 (m, 2 H), 2,24 - 2,94 (m, 8 H), 3,71 - 3,98 (m, 2 H), 3,99 - 4,19 (m, 4 H), 4,47 - 4,84 (m, 2 H), 6,99 - 7,28 (m, 7 H), 7,43 - 7,54 (m, 1 H).

Ví dụ 3(54): metyl 6-[9-(2-metoxibenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,35 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,51 - 1,81 (m, 4 H), 2,18 - 2,57 (m, 4 H), 2,78 - 3,00 (m, 2 H), 3,60 - 3,71 (m, 3 H), 3,73 - 4,01 (m, 5 H), 4,44 - 4,80 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,35 - 6,51 (m, 1 H), 6,66 - 6,81 (m, 1 H), 6,83 - 6,99 (m, 1 H), 7,03 - 7,36 (m, 4 H), 7,44 - 7,60 (m, 1 H).

Ví dụ 3(55): metyl 2-{[2-(6-metoxy-6-oxohexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-beta-carbolin-9-yl]metyl}benzoat

TLC:Rf 0,38 (hexan: etyl axetat=1:1);

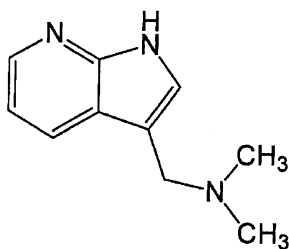
¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,41 - 1,86 (m, 4 H), 2,10 - 2,58 (m, 4 H), 2,76 - 3,08 (m, 2 H), 3,57 - 3,71 (m, 3 H), 3,71 - 4,11 (m, 5 H), 4,37 - 4,75 (m, 2 H), 5,62 - 5,79 (s, 2 H), 6,19 - 6,37 (m, 1 H), 6,98 - 7,41 (m, 5 H), 7,42 - 7,66 (m, 1 H), 7,91 - 8,20 (m, 1 H).

Ví dụ 3(56): metyl 6-oxo-6-{9-[2-(triflometyl)benzyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}hexanoat

TLC:Rf 0,59 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,50 - 1,82 (m, 4 H) 2,14 - 2,57 (m, 4 H) 2,80 - 3,01 (m, 2 H) 3,57 - 3,72 (m, 3 H) 3,73 - 4,01 (m, 2 H) 4,38 - 4,76 (m, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 6,36 - 6,49 (m, 1 H) 7,04 - 7,43 (m, 5 H) 7,49 - 7,63 (m, 1 H) 7,65 - 7,79 (m, 1 H).

Ví dụ 4: N,N-dimetyl-1-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-yl)metanamin

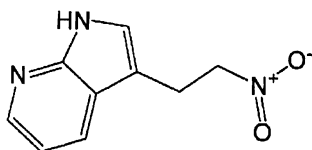


Bổ sung dung dịch formaldehyt trong nước 37% (103 g) vào hỗn hợp của 7-azaindol (150 g), dimetylamin hydroclorua (114 g) và 1-butanol (1,275 L), và hỗn hợp được khuấy trên bồn dầu 120°C trong vòng 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống quanh 40°C, và được đổ vào nước (1,35 L), axit clohydric đặc (54 mL) và metyl tert-butyl ete (MTBE) (630 mL) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy, các lớp được phân tách, và lớp nước được lấy ra. Lớp nước này được rửa thêm với MTBE, và dung dịch natri hydroxit trong nước 48% được bổ sung. Hỗn hợp này được chiết bằng clorofom, và lượng nhỏ metanol được bổ sung vào dung dịch chiết, tiếp theo là làm khô với natri sulfat khan. Chất làm khô được chung cất loại bỏ, tiếp theo là cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được hợp chất cần điều chế (179 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,29 (clorofom: metanol:nước= 50:10:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 2,27 (s, 6 H) 3,60 (s, 2 H) 7,08 (dd, J=8,00, 5,00 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,31 (dd, J=5,00, 1,50 Hz, 1 H) 9,80 (s, 1 H).

Ví dụ 5: 3-(2-nitroetyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin



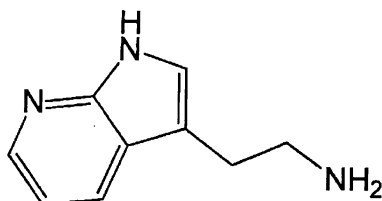
Hợp chất (70,8 g) được sản xuất trong Ví dụ 4 được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp của metanol (600 mL) và nitrometan (600 mL), dung dịch được làm nguội xuống 6°C, dimetyl sulfat (42 mL) được bổ sung trong khoảng 30 giây và, sau đó, hỗn hợp được khuấy trên bồn nước đá trong khoảng 4 phút. Sau khi được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 15 phút, hỗn hợp được làm nguội lại với nước đá, và dung dịch natri metoxit/metanol 28% (90,6 mL) được bổ sung từng giọt trong vòng 14 phút. Bồn nước đá được loại bỏ, hỗn hợp được khuấy trong vòng 1,5 giờ, và bột màu trắng với

vàng nhạt kết tủa được lọc để tách ra. Bổ sung toluen (600 mL) vào dịch lọc, hỗn hợp được cô đặc trên bồn nước dưới áp suất giảm 30°C để thu được hồ nhão màu vàng nhạt. Bổ sung ethyl axetat (600 mL) và dung dịch bicacbonat natri bão hòa trong nước (1200 mL) vào hỗn hợp này, hỗn hợp được lắc đồng đều, phần không tan (bột màu vàng nhạt) được lọc bỏ sử dụng Xelit, và lớp được phân tách. Lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (600 mL), và lớp hữu cơ được gom, được rửa bằng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa (300 mL), và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (51,25 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,68 (clorofom: metanol:nước= 50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3,49 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 4,67 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 7,12 (dd, J=8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J=8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J=5,00, 1,50 Hz, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

Ví dụ 6: 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanamin

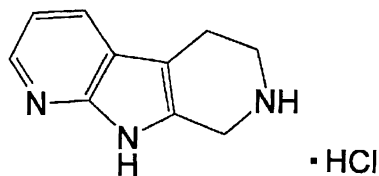


Hợp chất (114,9 g) được sản xuất trong Ví dụ 5 được tạo huyền phù trong ethanol (1,15 L), và paladi hydroxit/cacbon 20% (sản phẩm khan 50%, 57,7 g) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trên bồn nước tại 70°C trong vòng khoảng 8 giờ dưới môi trường khí hydro. Sau khi nhiệt độ quay lại nhiệt độ phòng, phản ứng được phép để qua đêm dưới môi trường khí nitơ, việc thể hydro được thực hiện lại, và phản ứng được khuấy trên bồn nước tại 70°C trong vòng khoảng 8 giờ dưới môi trường khí hydro. Sau khi nhiệt độ trở lại nhiệt độ phòng, chất xúc tác được lọc để tách ra sử dụng Xelit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (99,6 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,14 (clorofom: metanol:nước= 90:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 7,07 (dd, J=8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,92 (dd, J=8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,29 (dd, J=5,00, 1,50 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H).

Ví dụ 7: 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin hydroclorua

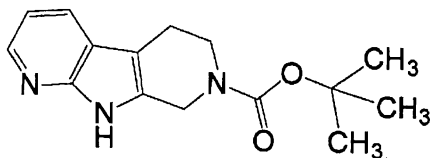


Hợp chất (99,6 g) được sản xuất trong Ví dụ 6 được hòa tan trong etanol (2,89 L), dung dịch axit clohydric 4M /1,4-dioxan (150,5 mL) và dung dịch formaldehyt trong nước 37% (53,65 g) được bổ sung, và hỗn hợp được làm ấm đến hồi lưu trong vòng 3 giờ. Sau khi cho làm nguội xuống dưới 40°C, phản ứng được pha loãng bằng diisopropyl ete (IPE) (3,4 L) và MTBE (2,38 L), và tinh thể được lọc để tách ra. Tinh thể này được rửa với khoảng 500 mL MTBE, và được sấy dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (85,72 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,27 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=90:10:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 2,94 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 3,40 - 3,44 (m, 2 H) 4,33 (s, 2H), 7,14 (dd, J=8,00, 5,00 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J=8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,23 (dd, J=5,00, 1,50 Hz, 1 H) 9,75 (s, 2 H), 11,87 (s, 1 H).

Ví dụ 8: tert-butyl 5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



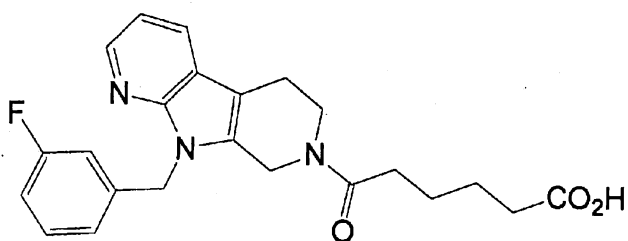
Hợp chất (95,9 g) được sản xuất trong Ví dụ 7 được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (1,94 L), và dung dịch natri hydroxit trong nước 1M(480 mL, 0,48 mol) được bổ sung. Dung dịch này được làm nguội bằng nước đá, di-tert-butyl dicacbonat (104,8 g) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 12,5 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào trong dung dịch natri dicacbonat bão hòa trong nước (6 L), tiếp theo là chiết bằng etyl axetat (2 L) ba lần. Dịch dung dịch chiết được rửa với dung dịch natri clorua trong nước bão hòa (2 L), được sấy sử dụng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn màu nâu nhạt thu được được xử lý với cột silica gel (etyl axetat) để thu phần cần điều chế. Dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm, hexan (880 mL) được bổ sung, và hỗn hợp này được trộn đều,

và để qua đêm ở nhiệt độ phòng. Tinh thể được lọc để tách ra, được rửa sử dụng dung dịch được trộn (150 mL) của hexan : etyl axetat (10 : 1) và được sấy ở nhiệt độ phòng dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (72,1 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,60 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,51 (s, 9 H), 2,79 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 3,79 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 4,71 (s, 2H), 7,05 (dd, J=8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,79 (m, 1 H) 8,23 (m, 1 H) 10,10 - 10,75 (m, 1 H).

Ví dụ 9: axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 8 của tert-butyl 1,3,4,9-tetrahydro-2H- β -carbolin-2-carboxylat, và 1-(bromometyl)-3-flobenzen của (3-bromopropyl)benzen được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 1 $\rightarrow$ Ví dụ 2 $\rightarrow$ Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế (81,5 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,43 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1,31 - 1,66 (m, 4 H) 2,09 - 2,48 (m, 4 H) 2,57 - 2,89 (m, 2 H) 3,63 - 3,89 (m, 2 H) 4,55 - 4,69 (m, 2 H) 5,42 - 5,54 (m, 2 H) 6,85 - 7,15 (m, 4 H) 7,26 - 7,40 (m, 1 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 11,93 (s, 1 H).

Ví dụ 9(1) - Ví dụ 9(83)

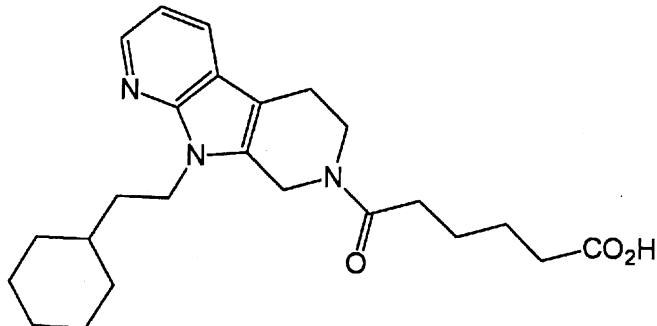
Alkyl halogenua tương ứng của 1-(bromometyl)-3-flobenzen, và hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 8 của tert-butyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H- β -carbolin-2-carboxylat được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 1 và, ngoài ra, hợp chất este của axit carboxylic tương ứng của methyl 6-clo-6-oxohexanoat được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 2 và, nếu cần thiết, xử lý theo Ví dụ 3 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 9(1): axit 6-[9-(xyclohexylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút):4,06;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=398$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(2): axit 6-[9-(2-xyclohexyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic



Thời gian lưu HPLC (phút):4,30;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=412$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(3): axit 6-[9-(3-xyclohexylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút):4,39;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=426$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(4): axit 6-[9-(4-xyclohexylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút):4,51;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=440$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(5): axit 6-[9-(3,4-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút):4,41;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=460$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(6): axit 6-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút):4,44;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=460$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(7): axit 6-[9-(3,4-dimetylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút):4,21;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=420$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(8): axit 6-[9-(3,5-dimethylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút):4,21;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=420$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(9): axit 6-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút):4,17;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=428$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(10): axit 6-oxo-6-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút):4,31;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=446$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(11): etyl 7-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,34 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,18 - 1,78 (m, 9 H) 2,04 - 2,53 (m, 4 H) 2,73 - 2,92 (m, 2 H) 3,66 - 3,97 (m, 2 H) 4,11 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 4,36 - 4,72 (m, 2 H) 5,40 - 5,55 (m, 2 H) 7,00 - 7,36 (m, 6 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 9(12): metyl 6-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,24 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,64 - 1,78 (m, 4 H) 2,13 - 2,54 (m, 4 H) 2,74 - 2,91 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,69 - 3,95 (m, 2 H) 4,41 - 4,70 (m, 2 H) 5,38 - 5,50 (m, 2 H) 6,88 - 7,19 (m, 5 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 8,26 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 9(13): metyl 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,20 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,65 - 1,77 (m, 4 H) 2,19 - 2,57 (m, 4 H) 2,74 - 2,94 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,71 - 3,99 (m, 2 H) 4,43 - 4,72 (m, 2 H) 5,35 - 5,49 (m, 2 H) 6,99 - 7,15 (m, 3 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H) 8,27 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 9(14): etyl 7-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,42 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,25 (t, J=7,50 Hz, 3 H) 1,32 - 1,79 (m, 4 H) 2,10 - 2,50 (m, 4 H) 2,73 - 2,92 (m, 2 H) 3,68 - 3,96 (m, 2 H) 4,11 (q, J=7,50 Hz, 2 H) 4,41 - 4,71 (m, 2 H) 5,39 - 5,49 (m, 2 H) 6,88 - 7,19 (m, 5 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 9(15): etyl 7-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,42 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,25 (t, J=7,50 Hz, 3 H) 1,33 - 1,77 (m, 6 H) 2,16 - 2,52 (m, 4 H) 2,86 (m, J=5,50, 5,50 Hz, 2 H) 3,70 - 3,97 (m, 2 H) 4,11 (q, J=7,50 Hz, 2 H) 4,43 - 4,73 (m, 2 H) 5,35 - 5,47 (m, 2 H) 6,99 - 7,14 (m, 3 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,74 - 7,88 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 9(16): axit 5-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-5-oxopentanoic

TLC:Rf 0,47 (clorofom: metanol: amoniac trong nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,54 - 1,80 (m, 2 H) 2,12 - 2,56 (m, 4 H) 2,62 - 2,85 (m, 2 H) 3,66 - 3,83 (m, 2 H) 4,50 - 4,74 (m, 2 H) 5,39 - 5,55 (m, 2 H) 7,04 - 7,33 (m, 6 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 8,16 - 8,24 (m, 1 H).

Ví dụ 9(17): axit 6-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,48 (clorofom: metanol: amoniac trong nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,33 - 1,60 (m, 4 H) 2,10 - 2,48 (m, 4 H) 2,62 - 2,85 (m, 2 H) 3,65 - 3,85 (m, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 5,41 - 5,53 (m, 2 H) 7,03 - 7,36 (m, 6 H) 7,83 - 7,93 (m, 1 H) 8,16 - 8,24 (m, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 9(18): axit 7-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-7-oxoheptanoic

TLC:Rf 0,51 (clorofom: metanol: amoniac trong nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,12 - 1,60 (m, 6 H) 2,09 - 2,47 (m, 4 H) 2,61 - 2,83 (m, 2 H) 3,65 - 3,83 (m, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 5,39 - 5,54 (m, 2 H) 7,03 - 7,34 (m, 6 H) 7,85 - 7,92 (m, 1 H) 8,17 - 8,24 (m, 1 H) 11,95 (s, 1 H).

Ví dụ 9(19): axit 6-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,34 (metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,40 - 1,59 (m, 4 H) 2,13 - 2,53 (m, 4 H) 2,64 - 2,86 (m, 2 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 4,59 - 4,67 (m, 2 H) 5,44 - 5,53 (m, 2 H) 6,98 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 - 7,36 (m, 3 H) 7,90 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=4,76 Hz, 1 H) 11,95 (s, 1 H).

Ví dụ 9(20): axít 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,40 (metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,42 - 1,58 (m, 4 H) 2,14 - 2,52 (m, 4 H) 2,63 - 2,83 (m, 2 H) 3,71 - 3,82 (m, 2 H) 4,62 - 4,69 (m, 2 H) 5,43 - 5,49 (m, 2 H) 7,02 - 7,15 (m, 2 H) 7,29 - 7,48 (m, 2 H) 7,90 (dd, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=4,6 Hz, 1 H) 11,95 (s, 1 H).

Ví dụ 9(21): axít 7-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoic

TLC:Rf 0,41 (metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,15 - 1,58 (m, 6 H) 2,11 - 2,53 (m, 4 H) 2,63 - 2,82 (m, 2 H) 3,70 - 3,82 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,41 - 5,50 (m, 2 H) 7,06 - 7,24 (m, 5 H) 7,86 - 7,91 (m, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 1 H) 11,94 (s, 1 H).

Ví dụ 9(22): axít 7-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoic

TLC:Rf 0,42 (metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,16 - 1,57 (m, 6 H) 2,11 - 2,53 (m, 4 H) 2,63 - 2,83 (m, 2 H) 3,70 - 3,83 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 5,43 - 5,50 (m, 2 H) 7,02 - 7,15 (m, 2 H) 7,29 - 7,48 (m, 2 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 1 H) 11,93 (s, 1 H).

Ví dụ 9(23): axít 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,47 (metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,48 - 1,60 (m, 4 H) 1,95 - 2,09 (m, 2 H) 2,15 - 2,28 (m, 2 H) 2,40 - 2,81 (m, 6 H) 3,73 - 3,84 (m, 2 H) 4,16 - 4,28 (m, 2 H) 4,69 - 4,77 (m, 2 H) 7,04 (dd, J=7,7, 4,6 Hz, 1 H) 7,10 - 7,29 (m, 5 H) 7,82 (dd, J=7,7, 1,1 Hz, 1 H) 8,18 (dd, J=4,6, 1,1 Hz, 1 H).

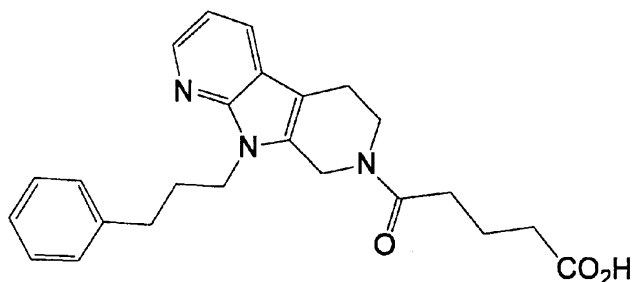
Ví dụ 9(24): axít 7-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoic

TLC:Rf 0,47 (metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,14 - 1,59 (m, 6 H) 2,11 - 2,52 (m, 4 H) 2,63 - 2,87 (m, 2 H) 3,70 - 3,82 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,43 - 5,52 (m, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 1 H) 7,10 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1 H) 7,18 - 7,36 (m, 3 H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 8,19 - 8,24 (m, 1 H) 11,93 (s, 1 H).

Ví dụ 9(26): axit 5-oxo-5-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoic



TLC:Rf 0,44 (etyl axetat);

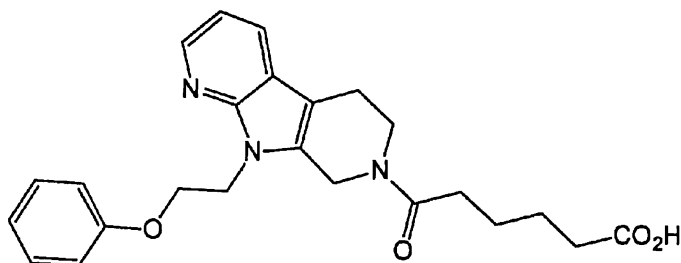
¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,90 - 2,23 (m, 4 H) 2,39 - 2,92 (m, 8 H) 3,71 - 3,98 (m, 2 H) 4,17 - 4,33 (m, 2 H) 4,52 - 4,86 (m, 2 H) 6,99 - 7,32 (m, 6 H) 7,69 - 7,80 (m, 1 H) 8,24 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 9(27): axit 7-oxo-7-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoic

TLC:Rf 0,49 (etyl axetat);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,32 - 1,83 (m, 4 H) 2,01 - 2,92 (m, 12 H) 3,68 - 3,99 (m, 2 H) 4,14 - 4,35 (m, 2 H) 4,42 - 4,87 (m, 2 H) 6,99 - 7,09 (m, 1 H) 7,10 - 7,33 (m, 5 H) 7,69 - 7,81 (m, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 9(28): axit 6-oxo-6-[9-(2-phenoxyethyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic



TLC:Rf 0,62 (clorofom: metanol: nước= 50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,45 - 1,68 (m, 4 H) 2,15 - 2,31 (m, 2 H) 2,36 - 2,60 (m, 2 H)

2,61 - 2,83 (m, 2 H) 3,71 - 3,85 (m, 2 H) 4,17 - 4,34 (m, 2 H) 4,47 - 4,66 (m, 2 H)
4,82 - 5,03 (m, 2 H) 6,81 - 6,95 (m, 3 H) 7,02 - 7,11 (m, 1 H) 7,15 - 7,28 (m, 2 H)
7,80 - 7,87 (m, 1 H) 8,14 - 8,22 (m, 1 H) 11,98 (s, 1 H).

Ví dụ 9(29): axit 6-[9-(xyclopentylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,94;

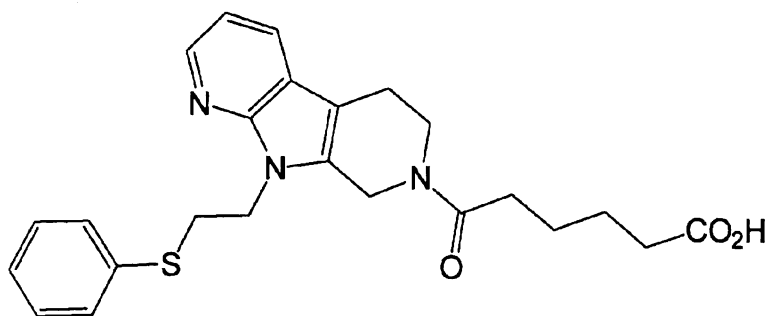
MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=384$ (M + H)⁺.

Ví dụ 9(30): axit 6-[9-(3-xyclohexen-1-ylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,02;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=396$ (M + H)⁺.

Ví dụ 9(31): axit 6-oxo-6-{9-[2-(phenylthio)etyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}hexanoic



Thời gian lưu HPLC (phút) :3,95;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=438$ (M + H)⁺.

Ví dụ 9(34): metyl 6-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,25 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,66 - 1,76 (m, 4 H) 2,15 - 2,52 (m, 4 H) 2,76 - 2,92 (m, 2 H) 3,64 - 3,67 (m, 3 H) 3,75 - 3,95 (m, 2 H) 4,40 - 4,70 (m, 2 H) 5,41 - 5,49 (m, 2 H) 6,93 - 7,15 (m, 3 H) 7,16 - 7,27 (m, 2 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 8,27 - 8,33 (m, 1 H).

Ví dụ 9(35): metyl 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoat

TLC:Rf 0,30 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,63 - 1,82 (m, 4 H) 2,05 - 2,91 (m, 10 H) 3,67 (s, 3 H) 3,72 - 3,97 (m, 2 H) 4,17 - 4,32 (m, 2 H) 4,45 - 4,84 (m, 2 H) 6,97 - 7,34 (m, 6 H) 7,69 - 7,81 (m,

1 H) 8,24 - 8,31 (m, 1 H).

Ví dụ 9(37): etyl 7-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-7-oxoheptanoat

TLC:Rf 0,38 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,20 - 1,32 (m, 3 H) 1,29 - 1,78 (m, 6 H) 2,11 - 2,50 (m, 4 H) 2,76 - 2,91 (m, 2 H) 3,69 - 3,96 (m, 2 H) 4,12 (q, J=7,50 Hz, 2 H) 4,40 - 4,71 (m, 2 H) 5,39 - 5,51 (m, 2 H) 6,92 - 7,23 (m, 5 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H) 8,23 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 9(38): metyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,35 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,50 - 1,82 (m, 4 H) 2,12 - 2,53 (m, 4 H) 2,74 - 2,91 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,69 - 3,97 (m, 2 H) 4,39 - 4,72 (m, 2 H) 5,39 - 5,54 (m, 2 H) 6,72 - 6,82 (m, 1 H) 6,84 - 7,01 (m, 2 H) 7,01 - 7,16 (m, 1 H) 7,17 - 7,34 (m, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 8,24 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 9(39): metyl 5-oxo-5-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoat

TLC:Rf 0,51 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,92 - 2,22 (m, 4 H) 2,37 - 2,91 (m, 8 H) 3,62 - 3,71 (m, 3 H) 3,74 - 3,98 (m, 2 H) 4,19 - 4,31 (m, 2 H) 4,51 - 4,84 (m, 2 H) 6,97 - 7,31 (m, 6 H) 7,68 - 7,80 (m, 1 H) 8,22 - 8,32 (m, 1 H).

Ví dụ 9(40): axit 6-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,39 (metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,40 - 1,57 (m, 4 H) 2,11 - 2,53 (m, 4 H) 2,62 - 2,83 (m, 2 H) 3,68 - 3,84 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,40 - 5,50 (m, 2 H) 7,05 - 7,25 (m, 5 H) 7,89 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 11,96 (s, 1 H).

Ví dụ 9(41): axit 6-oxo-6-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,41 (etyl axetat);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,59 - 1,91 (m, 6 H) 2,32 - 2,90 (m, 10 H) 3,72 - 3,99 (m, 2 H) 4,21 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,54 - 4,85 (m, 2 H) 6,98 - 7,08 (m, 1 H) 7,08 - 7,30 (m, 5 H) 7,69 - 7,82 (m, 1 H) 8,23 - 8,32 (m, 1 H).

Ví dụ 9(42): axit 7-oxo-7-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoic

TLC:Rf 0,49 (etyl axetat);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,57 - 1,92 (m, 8 H) 2,28 - 2,90 (m, 10 H) 3,73 - 3,99 (m, 2 H) 4,21 (t, J=7,41 Hz, 2 H) 4,54 - 4,86 (m, 2 H) 6,98 - 7,08 (m, 1 H) 7,07 - 7,30 (m, 5 H) 7,69 - 7,81 (m, 1 H) 8,22 - 8,33 (m, 1 H).

Ví dụ 9(43): axit 6-oxo-6-[9-(3-phenoxypropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,58 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,39 - 1,64 (m, 4 H) 2,08 - 2,49 (m, 6 H) 2,59 - 2,84 (m, 2 H) 3,65 - 3,82 (m, 2 H) 3,94 (t, J=6,00 Hz, 2 H) 4,26 - 4,42 (m, 2 H) 4,66 - 4,85 (m, 2 H) 6,83 - 6,95 (m, 3 H) 7,04 (dd, J=7,50, 5,00 Hz, 1 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 7,83 (dd, J=7,50, 1,50 Hz, 1 H) 8,13 - 8,20 (m, 1 H) 11,96 (s, 1 H).

Ví dụ 9(44): axit 6-[9-(xyclobutylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,82;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=370 (M + H)⁺.

Ví dụ 9(45): etyl 7-oxo-7-[9-(3-phenylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoat

TLC:Rf 0,70 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,17 - 1,33 (m, 3 H) 1,34 - 1,51 (m, 2 H) 1,59 - 1,81 (m, 4 H) 2,07 - 2,91 (m, 10 H) 3,70 - 3,97 (m, 2 H) 4,12 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 4,17 - 4,31 (m, 2 H) 4,43 - 4,86 (m, 2 H) 6,97 - 7,34 (m, 6 H) 7,68 - 7,84 (m, 1 H) 8,22 - 8,39 (m, 1 H).

Ví dụ 9(46): axit 6-oxo-6-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,35 (etyl axetat);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,56 - 1,81 (m, 4 H) 2,02 - 2,52 (m, 4 H) 2,64 - 2,86 (m, 2 H) 3,02 - 3,22 (m, 2 H) 3,57 - 3,81 (m, 2 H) 3,81 - 4,30 (m, 2 H) 4,32 - 4,44 (m, 2 H) 6,81 - 7,30 (m, 6 H) 7,70 - 7,83 (m, 1 H) 8,27 - 8,37 (m, 1 H).

Ví dụ 9(47): axit 7-oxo-7-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoic

TLC:Rf 0,40 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,28 - 1,80 (m, 6 H) 1,99 - 2,49 (m, 4 H) 2,63 - 2,86 (m, 2 H) 3,05 - 3,20 (m, 2 H) 3,57 - 3,81 (m, 2 H) 3,82 - 4,32 (m, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 2 H) 6,81 - 7,30 (m, 6 H) 7,70 - 7,83 (m, 1 H) 8,28 - 8,36 (m, 1 H).

Ví dụ 9(48): axit 6-[9-(xyclopropylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) : 3,64;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=356$ ($M + H$) $^+$.

Ví dụ 9(49): metyl 5-oxo-5-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoat

TLC: Rf 0,25 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,60 - 2,12 (m, 8 H) 2,36 - 2,93 (m, 8 H) 3,63 - 3,71 (m, 3 H) 3,74 - 3,99 (m, 2 H) 4,13 - 4,30 (m, 2 H) 4,59 - 4,87 (m, 1 H) 6,95 - 7,33 (m, 5 H) 7,67 - 7,81 (m, 1 H) 8,17 - 8,39 (m, 1 H).

Ví dụ 9(50): metyl 6-oxo-6-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoat

TLC: Rf 0,24 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,60 - 1,94 (m, 8 H) 2,28 - 2,91 (m, 8 H) 3,61 - 3,70 (m, 3 H) 3,71 - 3,99 (m, 2 H) 4,21 (t, $J=7,50$ Hz, 2 H) 4,52 - 4,87 (m, 2 H) 6,97 - 7,32 (m, 6 H) 7,68 - 7,82 (m, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 1 H).

Ví dụ 9(51): metyl 6-oxo-6-[9-(2-phenoxyetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoat

TLC: Rf 0,35 (hexan: etyl axetat=1:2);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,61 - 1,85 (m, 4 H) 2,30 - 2,44 (m, 2 H) 2,43 - 2,58 (m, 2 H) 2,71 - 2,91 (m, 2 H) 3,61 - 3,70 (m, 3 H) 3,73 - 4,02 (m, 2 H) 4,24 - 4,40 (m, 2 H) 4,60 (t, $J=5,00$ Hz, 2 H) 4,82 - 5,09 (m, 2 H) 6,75 - 6,98 (m, 3 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H) 8,21 - 8,30 (m, 1 H).

Ví dụ 9(52): axit 5-oxo-5-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoic

TLC: Rf 0,35 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,53 - 2,15 (m, 4 H) 2,35 - 2,92 (m, 10 H) 3,76 - 3,99 (m, 2 H) 4,14 - 4,29 (m, 2 H) 4,62 - 4,84 (m, 2 H) 6,98 - 7,30 (m, 6 H) 7,70 - 7,82 (m, 1 H) 8,22 - 8,32 (m, 1 H).

Ví dụ 9(53): etyl 7-oxo-7-[9-(4-phenylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoat

TLC:Rf 0,33 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,18 - 1,30 (m, 3 H) 1,33 - 1,93 (m, 10 H) 2,21 - 2,90 (m, 8 H) 3,71 - 3,98 (m, 2 H) 4,03 - 4,27 (m, 4 H) 4,53 - 4,87 (m, 2 H) 6,97 - 7,31 (m, 6 H) 7,69 - 7,81 (m, 1 H) 8,21 - 8,31 (m, 1 H).

Ví dụ 9(54): metyl 5-oxo-5-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoat

TLC:Rf 0,20 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,80 - 2,07 (m, 2 H) 2,09 - 2,57 (m, 4 H) 2,66 - 2,87 (m, 2 H) 3,02 - 3,21 (m, 2 H) 3,57 - 3,82 (m, 5 H) 3,89 - 4,32 (m, 2 H) 4,32 - 4,45 (m, 2 H) 6,86 - 7,30 (m, 6 H) 7,70 - 7,82 (m, 1 H) 8,25 - 8,36 (m, 1 H).

Ví dụ 9(55): metyl 6-oxo-6-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoat

TLC:Rf 0,20 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,61 - 1,78 (m, 4 H) 2,01 - 2,51 (m, 4 H) 2,62 - 2,87 (m, 2 H) 3,01 - 3,24 (m, 2 H) 3,56 - 3,81 (m, 5 H) 3,81 - 4,32 (m, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 2 H) 6,83 - 7,32 (m, 6 H) 7,70 - 7,83 (m, 1 H) 8,27 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 9(56): etyl 7-oxo-7-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]heptanoat

TLC:Rf 0,31 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,20 - 1,30 (m, 3 H) 1,31 - 1,80 (m, 8 H) 2,00 - 2,48 (m, 4 H) 2,63 - 2,86 (m, 2 H) 3,00 - 3,24 (m, 2 H) 3,56 - 3,82 (m, 2 H) 3,81 - 4,34 (m, 2 H) 4,06 - 4,44 (m, 2 H) 6,83 - 7,30 (m, 6 H) 7,69 - 7,82 (m, 1 H) 8,25 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 9(57): axit 5-oxo-5-[9-(2-phenyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]pentanoic

TLC:Rf 0,28 (etyl axetat);

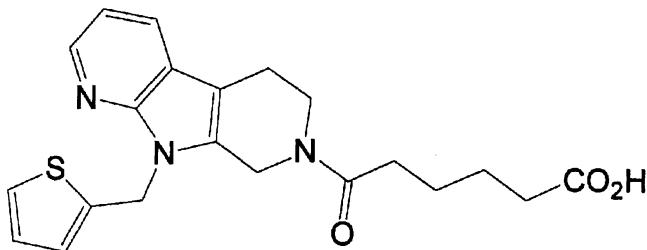
¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,77 - 2,10 (m, 2 H) 2,20 - 2,60 (m, 4 H) 2,66 - 2,86 (m, 2 H) 2,99 - 3,17 (m, 2 H) 3,58 - 3,84 (m, 2 H) 3,95 - 4,30 (m, 2 H) 4,33 - 4,48 (m, 2 H) 6,83 - 7,29 (m, 6 H) 7,69 - 7,88 (m, 1 H) 8,32 (dd, J=5,00, 1,50 Hz, 1 H).

Ví dụ 9(58): axit 6-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,18;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=428$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(59): axit 6-oxo-6-[9-(2-thienylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic



T

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,94;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=398$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(60): axit 6-oxo-6-[9-(3-thienylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,90;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=398$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(61): axit 6-{9-[(5,6-diclo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,26;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=461$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(62): axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,97;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=427$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 9(67): metyl 6-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,22 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,45 - 1,81 (m, 4 H) 2,06 - 2,54 (m, 4 H) 2,71 - 2,93 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,68 - 3,95 (m, 2 H) 4,38 - 4,70 (m, 2 H) 5,43 - 5,53 (m, 2 H) 7,02 - 7,36 (m, 6 H) 7,74 - 7,86 (m, 1 H) 8,26 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 9(68): axit 6-{9-[(1-metyl-1H-indol-4-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,02;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=445$ (M + H)⁺.

Ví dụ 9(69): axit 6-oxo-6-[9-(3-pyridinylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,44 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,38 - 1,62 (m, 4 H) 2,12 - 2,50 (m, 4 H) 2,62 - 2,86 (m, 2 H) 3,68 - 3,84 (m, 2 H) 4,61 - 4,76 (m, 2 H) 5,44 - 5,57 (m, 2 H) 7,09 (dd, J=7,50, 4,50 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=7,50, 4,50 Hz, 1 H) 7,44 - 7,56 (m, 1 H) 7,85 - 7,93 (m, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 1 H) 8,39 - 8,50 (m, 2 H) 11,96 (s, 1 H).

Ví dụ 9(70): axit 6-[9-(2-furylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,76;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=382$ (M + H)⁺.

Ví dụ 9(71): axit 6-[9-(3-furylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,77;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=382$ (M + H)⁺.

Ví dụ 9(73): axit 6-oxo-6-[9-(4-pyridinylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,44 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,32 - 1,65 (m, 4 H) 2,11 - 2,49 (m, 4 H) 2,63 - 2,89 (m, 2 H) 3,68 - 3,87 (m, 2 H) 4,51 - 4,73 (m, 2 H) 5,41 - 5,61 (m, 2 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,10 (dd, J=8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,14 - 8,22 (m, 1 H) 8,43 - 8,49 (m, 2 H) 11,95 (s, 1 H).

Ví dụ 9(74): axit 6-{9-[(5-metyl-3-isoxazolyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,79

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=397$ (M + H)⁺.

Ví dụ 9(76): axit 6-oxo-6-[9-(2-pyridinylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,47 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,34 - 1,67 (m, 4 H) 2,10 - 2,48 (m, 4 H) 2,62 - 2,87 (m, 2 H) 3,66 - 3,88 (m, 2 H) 4,58 - 4,87 (m, 2 H) 5,43 - 5,62 (m, 2 H) 6,97 - 7,14 (m, 2 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,63 - 7,76 (m, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 1 H) 8,15 (dd, $J=4,50$, 1,50 Hz, 1 H) 8,44 - 8,50 (m, 1 H) 11,96 (s, 1 H).

Ví dụ 9(76): axit 6-{9-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,44;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=396$ ($M + H$) $^+$.

Ví dụ 9(79): axit 6-{9-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,42;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=396$ ($M + H$) $^+$.

Ví dụ 9(82): metyl 5-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-5-oxopentanoat

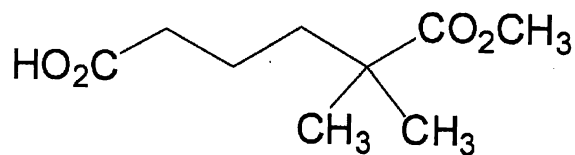
TLC:Rf 0,29 (hexan: etyl axetat=1:2).

Ví dụ 9(83): axit 6-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

TLC : Rf 0,42 (metylen clorua: metanol=9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,38 - 1,66 (m, 4 H), 2,10 - 2,44 (m, 4 H), 2,57 - 2,84 (m, 2 H), 3,61 - 3,87 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 5,44 - 5,64 (m, 2 H), 6,88 - 7,04 (m, 2 H), 7,10 (dd, $J=7,8$, 4,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,17 - 8,32 (m, 1 H), 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 10: axit 6-metoxi-5,5-dimetyl-6-xohexanoic



Bổ sung dung dịch liti diisopropylamit/THF-etylbenzen-heptan 2,0M (272 mL) vào tetrahydrofuran (THF) (180 mL), hỗn hợp được làm nguội xuống -68°C trong bồn metanol đá khô, và dung dịch metyl isobutyrat (55,38 g) trong THF (180 mL) được bổ sung từng giọt ở -64°C hoặc thấp hơn trong vòng 50 phút. Hỗn hợp được khuấy tại quanh -65°C trong vòng 1 giờ, và sau đó dung dịch [(4-bromobutoxy)metyl]benzen (40,0 g) và triamit axit hexametylphosphoric (29,48 g)

trong THF (90 mL) được bổ sung từng giọt ở -62°C hoặc thấp hơn trong vòng about 30 phút. Sau khi hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ tương tự trong vòng 30 phút, bồn nước đá khô được loại bỏ, tiếp theo là khuấy trong vòng 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được đặt trong dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (1,4 L), tiếp theo là chiết bằng dung dịch được trộn (1,6 L) của hexan : etyl axetat (3 : 1). Dịch dung dịch chiết được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. chất lỏng thu được được xử lý với cột silica gel (hexan : etyl axetat = 15 : 1). Hợp chất thu được (82,0 g) được hòa tan trong metanol (820 mL), dung dịch axit clohydric/1,4-dioxan 4N (82 mL) và 10% paladi cacbon (sản phẩm khan 50%, 8,2 g) được bổ sung, và hydrogen được thổi vào dung dịch trong vòng 3,5 giờ đồng thời khuấy trên bồn nóng ở 50°C . Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hệ thống được thay thế bằng nitơ, và chất xúc tác được lọc để tách ra sử dụng Xelit, tiếp theo là cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung toluen vào phần còn lại, và cô đặc lại hỗn hợp này dưới áp suất giảm được thực hiện hai lần, tiếp theo là tinh chế với cột silica gel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1). Hợp chất thu được (23,88 g), cacbon tetraclorea (170 mL) và natri periodat (65,9 g) được bổ sung vào dung dịch hỗn hợp của nước (255 mL) và axetonitril (170 mL), và sau đó ruteni triclorea (n-hydrate) (716 mg) được bổ sung trong khoảng 3 phút theo phần. Sau khi được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân tán trong nước (0,8 L), tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Sau khi dịch dung dịch chiết được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua trong nước bão hòa được bổ sung, hỗn hợp được khuấy và lọc bằng Xelit, và lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong toluen, và cô đặc hai lần để thu được hợp chất cần điều chế (27,2 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,36 (hexan : etyl axetat = 1 : 1);
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,18 (s, 6 H) 1,51 - 1,64 (m, 4 H) 2,30 - 2,39 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H).

Ví dụ 11: metyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoat

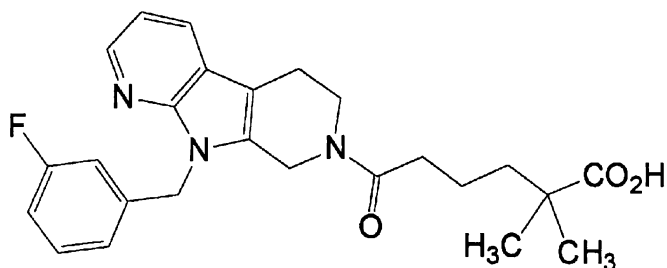
Bổ sung trietylamin (0,075 mL), EDC (115 mg) và HOBt (67 mg) vào dung

dịch hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 10 (77 mg), và 9-(3-flobenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin (120 mg) trong N,N-dimetylformamit (2,5 mL) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 3 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydroxit bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và nước, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết liên tục được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 6 : 4) để thu được hợp chất cần điều chế (133 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,55 ((hexan : etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,11 - 1,23 (m, 6 H) 1,42 - 1,72 (m, 4 H) 2,09 - 2,49 (m, 2 H) 2,71 - 2,93 (m, 2 H) 3,57 - 3,68 (m, 3 H) 3,68 - 3,96 (m, 2 H) 4,39 - 4,71 (m, 2 H) 5,39 - 5,52 (m, 2 H) 6,71 - 6,82 (m, 1 H) 6,83 - 7,01 (m, 2 H) 7,02 - 7,14 (m, 1 H) 7,17 - 7,31 (m, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 8,25 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 12: axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 11 được xử lý theo Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,49 (clorofom: metanol:nước= 50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 0,96 - 1,13 (m, 6 H) 1,32 - 1,53 (m, 4 H) 2,22 - 2,46 (m, 2 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 3,67 - 3,83 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,39 - 5,56 (m, 2 H) 6,85 - 7,14 (m, 4 H) 7,27 - 7,39 (m, 1 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 8,18 - 8,23 (m, 1 H) 12,00 (s, 1 H).

Ví dụ 12(1) - Ví dụ 12(198)

Hợp chất β -carbolin được sản xuất theo Ví dụ 1 hoặc hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 $\rightarrow$ Ví dụ 5 $\rightarrow$ Ví dụ 6 $\rightarrow$ Ví dụ 7 $\rightarrow$ Ví dụ 1, và hợp chất axit carboxylic tương ứng của axit 6-metoxi-5,5-

dimethyl-6-oxohexanoic được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 và, nếu cần thiết, xử lý theo Ví dụ 12 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 12(1): axit 6-[9-(xyclohexylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,32;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=426$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(2): axit 6-[9-(2-xyclohexyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,49;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=440$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(3): axit 6-[9-(3-xyclohexylpropyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,58;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=454$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(4): axit 6-[9-(4-xyclohexylbutyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,68;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=468$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(5): axit 6-[9-(3,4-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,59;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=488$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(6): axit 6-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,64;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=488$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(7): axit 6-[9-(3,4-dimetylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,41;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=448$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(8): axit 6-[9-(3,5-dimetylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,43;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=448$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(9): axit 6-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,39;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=456$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(10): axit 6-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,37;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=456$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(11): axit 2,2-dimetyl-axit 6-oxo-6-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,49;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=474$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(12): etyl 6-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-2,2-dimetyl-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,24 (hexan: etyl axetat=3:2);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,06 - 1,33 (m, 9 H), 1,41 - 1,78 (m, 4 H), 2,04 - 2,49 (m, 2 H), 2,72 - 2,91 (m, 2 H), 3,65 - 3,96 (m, 2 H), 4,01 - 4,18 (m, 2 H), 4,36 - 4,70 (m, 2 H), 5,41 - 5,54 (m, 2 H), 7,00 - 7,37 (m, 6 H), 7,73 - 7,86 (m, 1 H), 8,26 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 12(13): metyl 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,49 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,09 - 1,24 (m, 6 H) 1,50 - 1,68 (m, 4 H) 2,14 - 2,49 (m, 2 H) 2,85 (t, J=5,49 Hz, 2 H) 3,59 - 3,68 (m, 3 H) 3,69 - 3,97 (m, 2 H) 4,42 - 4,71 (m, 2 H) 5,35 - 5,47 (m, 2 H) 6,93 - 7,14 (m, 3 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 12(15): axit 6-(9-benzyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,27 (clorofom: metanol:nước= 90:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,98 - 1,11 (m, 6 H), 1,30 - 1,54 (m, 4 H), 2,16 - 2,45 (m, 2 H), 2,58 - 2,86 (m, 2 H), 3,65 - 3,83 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 5,39 - 5,53 (m, 2 H), 7,04 - 7,17 (m, 3 H), 7,17 - 7,35 (m, 3 H), 7,84 - 7,93 (m, 1 H), 8,16 - 8,24 (m, 1 H), 12,01 (s, 1 H).

Ví dụ 12(16): axit 6-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,48 (metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,01 - 1,10 (m, 6 H) 1,37 - 1,50 (m, 4 H) 2,24 - 2,51 (m, 2 H) 2,64 - 2,83 (m, 2 H) 3,70 - 3,82 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,43 - 5,53 (m, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 1 H) 7,11 (dd, J=7,8, 4,8 Hz, 1 H) 7,18 - 7,36 (m, 3 H) 7,90 (dd, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H) 8,19 - 8,24 (m, 1 H) 12,02 (s, 1 H).

Ví dụ 12(17): axit 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,72 (etyl axetat);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,16 - 1,30 (m, 6 H), 1,45 - 1,81 (m, 4 H), 2,09 - 2,59 (m, 2 H), 2,70 - 2,94 (m, 2 H), 3,68 - 4,00 (m, 2 H), 4,41 - 4,76 (m, 2 H), 5,29 - 5,52 (m, 2 H), 6,90 - 7,15 (m, 3 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 7,70 - 7,90 (m, 1 H), 8,21 - 8,40 (m, 1 H).

Ví dụ 12(19): axit 6-[9-(xyclopropylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,99;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=384 (M + H)⁺.

Ví dụ 12(20): axit 6-[9-(xyclobutylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,12;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=398 (M + H)⁺.

Ví dụ 12(21): axit 6-[9-(xyclopentylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,21;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=412 (M + H)⁺.

Ví dụ 12(22): axit 6-[9-(3-xyclohexen-1-ylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,27;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=424$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 12(23): axit 2,2-dimetyl-axit 6-oxo-6-{9-[2-(phenylthio)etyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}hexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,23;

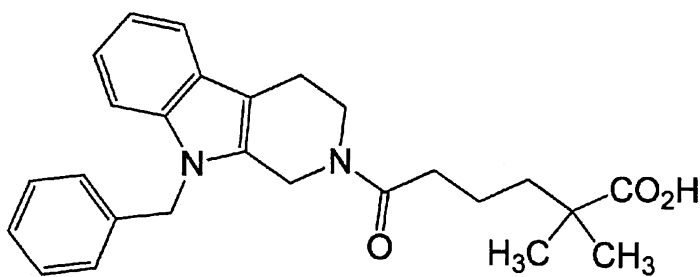
MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=466$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 12(26): etyl 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-2,2-dimetyl-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,72 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,06 - 1,34 (m, 9 H) 1,45 - 1,83 (m, 4 H) 2,11 - 2,53 (m, 2 H) 2,76 - 2,99 (m, 2 H) 3,69 - 3,98 (m, 2 H) 4,00 - 4,19 (m, 2 H) 4,43 - 4,75 (m, 2 H) 5,21 - 5,31 (m, 2 H) 6,97 - 7,08 (m, 2 H) 7,08 - 7,37 (m, 6 H) 7,47 - 7,60 (m, 1 H).

Ví dụ 12(27): axit 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic



TLC:Rf 0,35 (hexan: etyl axetat=1:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,99 - 1,09 (m, 6 H) 1,31 - 1,54 (m, 4 H) 2,10 - 2,46 (m, 2 H) 2,62 - 2,83 (m, 2 H) 3,65 - 3,85 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,29 - 5,45 (m, 2 H) 6,93 - 7,49 (m, 9 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(28): axit 2,2-dimetyl-axit 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,36 (clorofom: metanol:nước=90:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,00 - 1,11 (m, 6 H) 1,37 - 1,55 (m, 4 H) 1,85 - 2,81 (m, 8 H) 3,66 - 3,83 (m, 2 H) 4,00 - 4,17 (m, 2 H) 4,58 - 4,76 (m, 2 H) 6,98 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 7,12 - 7,30 (m, 5 H) 7,33 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(29): etyl 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-

beta-carbolin-2-yl]hexanoat

TLC:Rf 0,50 (hexan: etyl axetat =2:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,11 - 1,32 (m, 9 H) 1,52 - 1,79 (m, 4 H) 1,98 - 2,22 (m, 2 H) 2,27 - 2,55 (m, 2 H) 2,60 - 2,93 (m, 4 H) 3,68 - 3,98 (m, 2 H) 3,96 - 4,21 (m, 4 H) 4,42 - 4,83 (m, 2 H) 7,05 - 7,36 (m, 8 H) 7,42 - 7,55 (m, 1 H).

Ví dụ 12(30): axit 2,2-dimetyl-axit 6-oxo-6-[9-(2-thienylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,20;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=426 (M + H)⁺.

Ví dụ 12(31): axit 2,2-dimetyl-axit 6-oxo-6-[9-(3-thienylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,18;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=426 (M + H)⁺.

Ví dụ 12(32): axit 6-{9-[(5,6-diclo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,47;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=489 (M + H)⁺.

Ví dụ 12(33): axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,23;

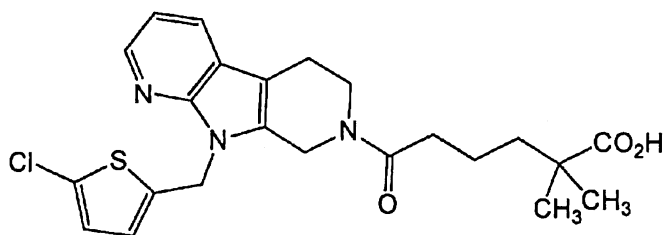
MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=455 (M + H)⁺.

Ví dụ 12(40): axit 6-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,44 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,99 - 1,14 (m, 6 H) 1,37 - 1,56 (m, 4 H) 1,98 - 2,06 (m, 3 H) 2,30 - 2,47 (m, 2 H) 2,62 - 2,85 (m, 2 H) 3,67 - 3,86 (m, 5 H) 4,62 - 4,77 (m, 2 H) 5,44 - 5,52 (m, 2 H) 5,71 (s, 1 H) 7,09 (dd, J=8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,83 - 7,94 (m, 1 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H).

Ví dụ 12(42): axit 6-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic



TLC:Rf 0,44 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,00 - 1,13 (m, 6 H) 1,38 - 1,55 (m, 4 H) 2,33 - 2,47 (m, 2 H) 2,58 - 2,85 (m, 2 H) 3,63 - 3,87 (m, 2 H) 4,76 (s, 2 H) 5,47 - 5,64 (m, 2 H) 6,91 - 7,04 (m, 2 H) 7,11 (dd, $J=7,50$, 5,00 Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 8,20 - 8,30 (m, 1 H) 12,07 (s, 1 H).

Ví dụ 12(43): axit 6-[9-(2-furylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,05;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=410$ ($M + H$) $^+$.

Ví dụ 12(44): axit 6-[9-(3-furylmetyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,08;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=410$ ($M + H$) $^+$.

Ví dụ 12(47): metyl 6-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,30 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,16 - 1,23 (m, 6 H) 1,53 - 1,73 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 3 H) 2,20 - 2,51 (m, 2 H) 2,73 - 2,91 (m, 2 H) 3,61 - 3,68 (m, 3 H) 3,71 - 3,97 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,48 - 4,78 (m, 2 H) 5,38 - 5,53 (m, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 7,03 - 7,14 (m, 1 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 12(49): axit 2,2-dimetyl-6-{9-[(5-metyl-3-isoxazolyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :4,06;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=425$ ($M + H$) $^+$.

Ví dụ 12(51): metyl 2,2-dimetyl-6-{9-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,24 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,13 - 1,23 (m, 6 H) 1,51 - 1,68 (m, 4 H) 2,31 - 2,49 (m, 2 H) 2,71 - 2,89 (m, 2 H) 3,60 - 3,69 (m, 3 H) 3,71 - 3,97 (m, 5 H) 4,69 - 4,89 (m, 2 H) 5,39 - 5,48 (m, 2 H) 5,97 - 6,09 (m, 1 H) 7,01 - 7,10 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 8,27 - 8,33 (m, 1 H).

Ví dụ 12(52): axit 2,2-dimetyl-6-{9-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,70;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=424$ (M + H) $^+$.

Ví dụ 12(55): axit 2,2-dimetyl-6-{9-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,14 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,99 - 1,13 (m, 6 H) 1,47 (m, 4 H) 2,31 - 2,47 (m, 2 H) 2,59 - 2,84 (m, 2 H) 3,64 - 3,86 (m, 5 H) 4,71 - 4,89 (m, 2 H) 5,29 - 5,42 (m, 2 H) 5,92 - 6,04 (m, 1 H) 7,07 (dd, J=8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 1 H) 12,07 (s, 1 H).

Ví dụ 12(57): axit 2,2-dimetyl-axit 6-{9-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

Thời gian lưu HPLC (phút) :3,67;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=424$ (M + H) $^+$.

Ví dụ 12(60): axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC : Rf 0,47 (clorofom: metanol:nước=50:10:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,97 - 1,13 (m, 6 H) 1,35 - 1,54 (m, 4 H) 2,29 - 2,47 (m, 2 H) 2,61 - 2,86 (m, 2 H) 3,66 - 3,86 (m, 2 H) 4,69 (br. s., 2 H) 5,44 - 5,57 (m, 2 H) 7,12 (dd, J=7,90, 4,80 Hz, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,18 - 8,39 (m, 2 H) 12,06 (s, 1 H).

Ví dụ 12(61): axit 6-{9-[(5-flo-2-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,21(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=439$ (M + H) $^+$.

Ví dụ 12(62): axit 2,2-dimetyl-6-{9-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-5,6,8,9-

tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,46(chloroform: metanol:nước=10:2:0,2);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=424$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(63): axit 6-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,23(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,00 - 1,12 (m, 6 H), 1,36 - 1,53 (m, 4 H), 2,01 - 2,11 (m, 3 H), 2,29 - 2,81 (m, 4 H), 3,58 - 3,67 (m, 3 H), 3,67 - 3,83 (m, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 5,15 - 5,30 (m, 2 H), 7,06 (dd, J=7,7, 4,6 Hz, 1 H), 7,33 - 7,49 (m, 1 H), 7,79 - 7,88 (m, 1 H), 8,17 - 8,25 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(64): axit 6-{9-[(3-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,26(hexan: etyl axetat=1:1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=460$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(65): axit 6-[9-(3-xyanobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,58(etyl axetat: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=445$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(66): axit 6-[9-(4-xyanobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,58(etyl axetat: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=445$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(67): axit 6-{9-[(6-clo-2-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,48(chloroform: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,01 - 1,15 (m, 6 H) 1,36 - 1,58 (m, 4 H) 2,34 - 2,47 (m, 2 H) 2,63 - 2,90 (m, 2 H) 3,67 - 3,90 (m, 2 H) 4,61 - 4,91 (m, 2 H) 5,43 - 5,63 (m, 2 H) 6,86 - 7,17 (m, 2 H) 7,40 (d, J=7,87 Hz, 1 H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,84 - 7,95 (m, 1 H) 8,17 (dd, J=4,67, 1,37 Hz, 1 H) 12,03 (br. s., 1 H).

Ví dụ 12(68): axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,39(chloroform: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=445$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 12(69): axit 6-{9-[(3-flu-4-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,43(chloroform: metanol=10:1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=439$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 12(70): axit 6-{9-[(5-flu-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,55(etyl axetat: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,00 - 1,11 (m, 6 H), 1,36 - 1,53 (m, 4 H), 2,31 - 2,53 (m, 2 H), 2,63 - 2,85 (m, 2 H), 3,70 - 3,86 (m, 2 H), 4,66 - 4,76 (m, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 7,11 (dd, J=7,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 1 H), 7,91 (dd, J=7,8, 1,3 Hz, 1 H), 8,18 - 8,24 (m, 1 H), 8,24 - 8,35 (m, 1 H), 8,47 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(71): axit 6-{9-[(3-flu-2-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,55(etyl axetat: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,00 - 1,12 (m, 6 H), 1,35 - 1,54 (m, 4 H), 2,27 - 2,45 (m, 2 H), 2,64 - 2,85 (m, 2 H), 3,66 - 3,87 (m, 2 H), 4,64 - 4,83 (m, 2 H), 5,57 - 5,72 (m, 2 H), 7,05 (dd, J=7,8, 4,5 Hz, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 1 H), 7,69 - 7,80 (m, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 1 H), 8,12 (dd, J=4,5, 1,1 Hz, 1 H), 8,20 - 8,27 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(72): axit 6-{9-[(4-clo-2-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,34(hexan: etyl axetat=1:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,95 - 1,14 (m, 6 H) 1,31 - 1,56 (m, 4 H) 2,29 - 2,46 (m, 2 H) 2,62 - 2,86 (m, 2 H) 3,66 - 3,86 (m, 2 H) 4,61 - 4,84 (m, 2 H) 5,44 - 5,61 (m, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 1 H) 7,42 (dd, J=5,00, 2,00 Hz, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 1 H) 8,15 (dd, J=5,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=5,00 Hz, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(73): axit 6-[9-(4-flubenzy)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,44(chloroform: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,92 - 1,17 (m, 6 H) 1,27 - 1,54 (m, 4 H) 2,18 - 2,45 (m, 2 H) 2,61 - 2,83 (m, 2 H) 3,62 - 3,84 (m, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 5,34 - 5,54 (m, 2 H) 7,03 - 7,26

(m, 5 H) 7,84 - 7,93 (m, 1 H) 8,17 - 8,24 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(74): axit 6-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,44((clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,94 - 1,15 (m, 6 H) 1,28 - 1,54 (m, 4 H) 2,19 - 2,45 (m, 2 H) 2,60 - 2,85 (m, 2 H) 3,64 - 3,83 (m, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 5,38 - 5,53 (m, 2 H) 7,04 - 7,19 (m, 3 H) 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,83 - 7,93 (m, 1 H) 8,16 - 8,23 (m, 1 H) 12,03 (s, 1 H).

Ví dụ 12(75): axit 6-{9-[(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,49(etyl axetat: metanol=9:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,08 - 1,33 (m, 6 H), 1,52 - 1,81 (m, 4 H), 2,17 - 2,67 (m, 8 H), 2,69 - 2,91 (m, 2 H), 3,64 - 3,98 (m, 2 H), 4,39 - 4,86 (m, 2 H), 5,40 - 5,60 (m, 2 H), 6,99 - 7,17 (m, 1 H), 7,67 - 7,86 (m, 1 H), 8,24 - 8,39 (m, 1 H).

Ví dụ 12(76): axit 6-{9-[(2-clo-4-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,50(metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,96 - 1,13 (m, 6 H), 1,36 - 1,54 (m, 4 H), 2,27 - 2,45 (m, 2 H), 2,63 - 2,88 (m, 2 H), 3,68 - 3,87 (m, 2 H), 4,57 - 4,71 (m, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,92 - 7,03 (m, 1 H), 7,12 (dd, J=7,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 1 H), 7,93 (dd, J=7,8, 1,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(79): axit 6-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,52(hexan: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,97 - 1,13 (m, 6 H), 1,33 - 1,54 (m, 4 H), 2,29 - 2,46 (m, 2 H), 2,61 - 2,82 (m, 2 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 4,60 - 4,77 (m, 2 H), 5,26 - 5,42 (m, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,04 - 7,20 (m, 2 H), 7,83 - 7,91 (m, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 1 H), 12,02 (s, 1 H).

Ví dụ 12(80): axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,24(hexan: etyl axetat=1:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,98 - 1,12 (m, 6 H), 1,34 - 1,53 (m, 4 H), 2,15 - 2,46 (m, 8 H),

2,60 - 2,82 (m, 2 H), 3,66 - 3,81 (m, 2 H), 4,55 - 4,68 (m, 2 H), 5,20 - 5,33 (m, 2 H), 6,21 - 6,29 (m, 1 H), 7,08 (dd, J=7,7, 4,8 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J=7,9, 1,3 Hz, 1 H), 8,19 - 8,26 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(81): axit 6-[9-(3-clobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,59(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,93 - 1,14 (m, 6 H), 1,33 - 1,55 (m, 4 H), 2,23 - 2,45 (m, 2 H), 2,62 - 2,84 (m, 2 H), 3,67 - 3,84 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,32 - 5,47 (m, 2 H), 6,86 - 7,18 (m, 4 H), 7,24 - 7,36 (m, 2 H), 7,36 - 7,49 (m, 2 H), 12,03 (s, 1 H).

Ví dụ 12(82): axit 6-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,59(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,98 - 1,12 (m, 6 H), 1,31 - 1,57 (m, 4 H), 2,22 - 2,46 (m, 2 H), 2,61 - 2,85 (m, 2 H), 3,64 - 3,85 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 5,29 - 5,45 (m, 2 H), 6,88 - 7,13 (m, 3 H), 7,25 - 7,49 (m, 4 H), 12,03 (s, 1 H).

Ví dụ 12(88): axit 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,49(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,94 - 1,19 (m, 6 H), 1,29 - 1,60 (m, 4 H), 2,28 - 2,47 (m, 2 H), 2,58 - 2,83 (m, 2 H), 3,61 - 3,85 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 5,34 - 5,56 (m, 2 H), 7,04 (dd, J=8,0, 5,0 Hz, 1 H), 7,08 - 7,25 (m, 2 H), 7,76 - 7,87 (m, 1 H), 8,10 - 8,21 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(89): axit 6-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,49(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,98 - 1,12 (m, 6 H), 1,30 - 1,58 (m, 4 H), 2,23 - 2,49 (m, 2 H), 2,59 - 2,89 (m, 2 H), 3,62 - 3,87 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,37 - 5,58 (m, 2 H), 6,83 (dd, J=8,0 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J=8,0, 4,5 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=10,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=4,5, 2,0 Hz, 1 H), 12,00 (s, 1 H).

Ví dụ 12(90): axit 6-{9-[(4-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,36(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,99 - 1,13 (m, 6 H), 1,38 - 1,54 (m, 4 H), 2,30 - 2,51 (m, 2 H), 2,61 - 2,83 (m, 2 H), 3,68 - 3,84 (m, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 5,53 - 5,65 (m, 2 H), 6,99 - 7,16 (m, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,83 - 7,93 (m, 1 H), 8,19 - 8,27 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(92): axit 6-{9-[(5-carbamoyl-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,38(metylen clorua: metanol=9:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,95 - 1,14 (m, 6 H), 1,35 - 1,56 (m, 4 H), 2,30 - 2,50 (m, 2 H), 2,60 - 2,86 (m, 2 H), 3,65 - 3,87 (m, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 6,54-6,70 (m, 2 H), 6,96 - 7,16 (m, 2 H), 7,30 (brs, 1 H), 7,53 (d, J=3,6 Hz, 1 H), 7,76-7,98 (m, 2 H), 8,23 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(93): axit 6-{9-[(5-xyano-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,46(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,00 - 1,10 (m, 6 H), 1,35 - 1,55 (m, 4 H), 2,30 - 2,50 (m, 2 H), 2,60 - 2,85 (m, 2 H), 3,68 - 3,85 (m, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 5,65-5,75 (m, 2 H), 7,12 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 1 H), 7,81 (d, J=3,6 Hz, 1 H), 7,89 (d J=7,5 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 12,06 (s, 1 H).

Ví dụ 12(94): axit 6-[9-(2,3-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,51(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,96 - 1,13 (m, 6 H), 1,31 - 1,56 (m, 4 H), 2,27 - 2,46 (m, 2 H), 2,62 - 2,86 (m, 2 H), 3,66 - 3,85 (m, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 5,46 - 5,64 (m, 2 H), 6,56 - 6,66 (m, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 7,09 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,26 - 7,40 (m, 1 H), 7,89 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=4,5, 1,5 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(95): axit 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,3,6-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,49 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,96 - 1,16 (m, 6 H), 1,33 - 1,56 (m, 4 H), 2,30 - 2,46 (m, 2 H), 2,60 - 2,81 (m, 2 H), 3,63 - 3,84 (m, 2 H), 4,60 - 4,76 (m, 2 H), 5,46 - 5,58 (m, 2 H), 7,05 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 7,39 - 7,53 (m, 1 H), 7,83 (dd,

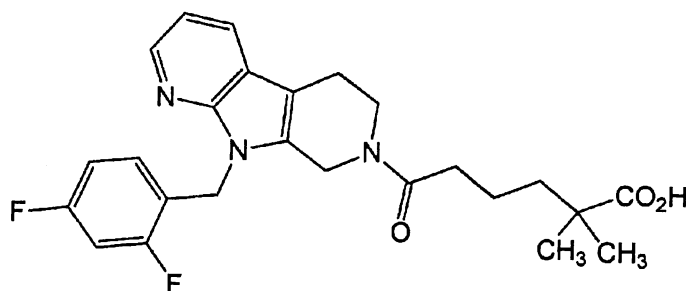
$J=7,5$, 1,5 Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=4,5$, 1,5 Hz, 1 H), 11,93 (s, 1 H).

Ví dụ 12(96): axit 6-[9-(3-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,99 - 1,10 (m, 6 H), 1,35 - 1,53 (m, 4 H), 2,26 - 2,45 (m, 2 H), 2,65 - 2,83 (m, 2 H), 3,67 - 3,85 (m, 2 H), 4,59 - 4,70 (m, 2 H), 5,48 - 5,62 (m, 2 H), 6,69 - 6,79 (m, 1 H), 7,04 - 7,14 (m, 2 H), 7,43 - 7,53 (m, 1 H), 7,90 (dd, $J=7,5$, 1,5 Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J=4,5$, 1,5 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(97): axit 6-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic



TLC:Rf 0,38(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,98 - 1,14 (m, 6 H), 1,35 - 1,52 (m, 4 H), 2,25 - 2,82 (m, 4 H), 3,67 - 3,84 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,41 - 5,54 (m, 2 H), 6,85 - 7,02 (m, 2 H), 7,09 (dd, $J=7,9$, 4,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 1 H), 7,89 (dd, $J=7,9$, 1,4 Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=4,8$, 1,4 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(98): axit 6-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC: Rf 0,38 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,00 - 1,12 (m, 6 H), 1,37 - 1,52 (m, 4 H), 2,24 - 2,81 (m, 4 H), 3,68 - 3,84 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 5,47 - 5,58 (m, 2 H), 6,82 - 6,96 (m, 1 H), 7,09 (dd, $J=7,8$, 4,8 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 1 H), 7,89 (dd, $J=7,8$, 1,5 Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J=4,8$, 1,5 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(99): axit 6-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,19 (hexan: etyl axetat=1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,98 - 1,11 (m, 6 H), 1,34 - 1,53 (m, 4 H), 2,24 - 2,82 (m, 4 H),

3,68 - 3,84 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 5,43 - 5,53 (m, 2 H), 6,84 - 6,97 (m, 1 H), 7,05 - 7,28 (m, 2 H), 7,46 - 7,55 (m, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 8,18 - 8,24 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(100): axít 6-[9-(3-clo-5-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,23(hexan: etyl axetat=1:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,00 - 1,11 (m, 6 H), 1,36 - 1,53 (m, 4 H), 2,28 - 2,84 (m, 4 H), 3,69 - 3,84 (m, 2 H), 4,60 - 4,69 (m, 2 H), 5,44 - 5,52 (m, 2 H), 6,85 - 7,00 (m, 1 H), 7,00 - 7,15 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(101): axít 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,48 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,97 - 1,14 (m, 6 H), 1,32 - 1,55 (m, 4 H), 2,28 - 2,46 (m, 2 H), 2,63 - 2,84 (m, 2 H), 3,65 - 3,84 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 5,44 - 5,60 (m, 2 H), 6,66 - 6,79 (m, 1 H), 7,09 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,12 - 7,26 (m, 1 H), 7,89 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=4,5, 1,5 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(102): axít 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,3,4,6-tetraflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,46(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,97 - 1,17 (m, 6 H), 1,34 - 1,57 (m, 4 H), 2,32 - 2,46 (m, 2 H), 2,58 - 2,81 (m, 2 H), 3,65 - 3,82 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 5,41 - 5,56 (m, 2 H), 7,05 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,43 - 7,57 (m, 1 H), 7,83 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=4,5, 1,5 Hz, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(103): axít 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(pentafllobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,47(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,00 - 1,16 (m, 6 H), 1,35 - 1,58 (m, 4 H), 2,35 - 2,48 (m, 2 H), 2,61 - 2,80 (m, 2 H), 3,66 - 3,82 (m, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 5,48 - 5,65 (m, 2 H), 7,06 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,15 - 8,20 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(107): axít 6-[9-(2,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,20(clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,96 - 1,14 (m, 6 H), 1,36 - 1,56 (m, 4 H), 2,24 - 2,48 (m, 2 H), 2,62 - 2,87 (m, 2 H), 3,66 - 3,87 (m, 2 H), 4,60 - 4,75 (m, 2 H), 5,40 - 5,57 (m, 2 H), 6,51 - 6,69 (m, 1 H), 7,03 - 7,37 (m, 3 H), 7,81 - 7,97 (m, 1 H), 8,12 - 8,25 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(108): axit 6-{9-[(2-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,56 (etyl axetat) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,00 - 1,13 (m, 6 H), 1,36 - 1,54 (m, 4 H), 2,28 - 2,45 (m, 2 H), 2,62 - 2,81 (m, 2 H), 3,66 - 3,83 (m, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 5,30 - 5,44 (m, 2 H), 6,56 - 6,65 (m, 1 H), 7,10 (dd, J=7,7, 4,6 Hz, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 1 H), 7,88 (dd, J=7,7, 1,3 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=4,6, 1,3 Hz, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(109): axit 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,95 - 1,16 (m, 6 H), 1,33 - 1,56 (m, 4 H), 2,30 - 2,46 (m, 2 H), 2,64 - 2,83 (m, 2 H), 3,68 - 3,85 (m, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 5,37 - 5,55 (m, 2 H), 6,93 - 7,06 (m, 1 H), 7,09 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,52 - 7,66 (m, 1 H), 7,84 - 7,94 (m, 1 H), 8,16 - 8,24 (m, 1 H), 12,03 (s, 1 H).

Ví dụ 12(110): axit 6-[9-(2-flo-3-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,52(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,98 - 1,12 (m, 6 H), 1,32 - 1,54 (m, 4 H), 2,17 - 2,47 (m, 5 H), 2,64 - 2,86 (m, 2 H), 3,67 - 3,85 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,40 - 5,57 (m, 2 H), 6,51 - 6,63 (m, 1 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H), 7,08 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 1 H), 7,89 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=4,5, 1,5 Hz, 1 H), 12,01 (s, 1 H).

Ví dụ 12(113): axit 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,3,4,5-tetraflorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,51(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,97 - 1,14 (m, 6 H), 1,32 - 1,55 (m, 4 H), 2,28 - 2,46 (m, 2 H), 2,63 - 2,84 (m, 2 H), 3,65 - 3,84 (m, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 5,44 - 5,60 (m, 2 H), 6,83 - 6,95 (m, 1 H), 7,10 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,19 (dd,

$J=4,5$, 1,5 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(115): axit 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,3,5,6-tetraflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,59(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,00 - 1,16 (m, 6 H), 1,33 - 1,60 (m, 4 H), 2,32 - 2,47 (m, 2 H), 2,62 - 2,83 (m, 2 H), 3,66 - 3,84 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 5,47 - 5,66 (m, 2 H), 7,06 (dd, $J=7,5$, 4,5 Hz, 1 H), 7,78 - 7,93 (m, 2 H), 8,16 (dd, $J=4,5$, 1,5 Hz, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(116): axit 6-[9-(2-flo-4-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,54(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,97 - 1,13 (m, 6 H), 1,31 - 1,53 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,35 - 2,46 (m, 2 H), 2,62 - 2,84 (m, 2 H), 3,66 - 3,83 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,38 - 5,52 (m, 2 H), 6,66 - 6,78 (m, 1 H), 6,83 - 6,91 (m, 1 H), 7,00 - 7,13 (m, 2 H), 7,88 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J=4,5$, 1,5 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(119): axit 6-[9-(4-flo-3-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,24(hexan: etyl axetat=1:2);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,98 - 1,13 (m, 6 H), 1,33 - 1,53 (m, 4 H), 2,10 - 2,83 (m, 7 H), 3,66 - 3,82 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,34 - 5,46 (m, 2 H), 6,84 - 7,22 (m, 4 H), 7,83 - 7,92 (m, 1 H), 8,18 - 8,26 (m, 1 H), 12,02 (br s, 1 H).

Ví dụ 12(123): axit 6-[9-(3-flo-5-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,49(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,95 - 1,13 (m, 6 H), 1,31 - 1,53 (m, 4 H), 2,18 - 2,46 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,63 - 2,84 (m, 2 H), 3,67 - 3,82 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,35 - 5,50 (m, 2 H), 6,60 - 6,94 (m, 3 H), 7,09 (dd, $J=7,5$, 4,5 Hz, 1 H), 7,84 - 7,93 (m, 1 H), 8,17 - 8,24 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(130): axit 6-[9-(3-flo-4-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,44(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,99 - 1,11 (m, 6 H) 1,32 - 1,52 (m, 4 H) 2,16 (s, 3 H) 2,21 - 2,84 (m, 4 H) 3,67 - 3,83 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,38 - 5,49 (m, 2 H) 6,77 - 6,98 (m, 2

H) 7,09 (dd, $J=7,9$, 4,8 Hz, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 8,17 - 8,24 (m, 1 H) 12,04 (br. s., 1 H).

Ví dụ 12(133): axit 6-[9-(4-clo-3-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,29(hexan: etyl axetat=1:2);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0,96 - 1,14 (m, 6 H), 1,28 - 1,56 (m, 4 H), 2,18 - 2,29 (m, 3 H), 2,34 - 2,83 (m, 4 H), 3,66 - 3,86 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 5,33 - 5,51 (m, 2 H), 6,80 - 6,97 (m, 1 H), 7,09 (dd, $J=7,9$, 4,8 Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 1 H), 7,83 - 7,94 (m, 1 H), 8,15 - 8,26 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(137): axit 6-[9-(2-flo-5-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,47(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,01 - 1,11 (m, 6 H) 1,35 - 1,54 (m, 4 H) 2,08 - 2,17 (m, 3 H) 2,24 - 2,84 (m, 4 H) 3,68 - 3,84 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 5,40 - 5,53 (m, 2 H) 6,65 - 6,76 (m, 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 3 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 8,15 - 8,24 (m, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H).

Ví dụ 12(138): axit 6-{9-[(4-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,54(clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0,98 - 1,14 (m, 6 H), 1,33 - 1,54 (m, 4 H), 2,21 - 2,51 (m, 2 H), 2,62 - 2,85 (m, 2 H), 3,65 - 3,88 (m, 2 H), 3,66 - 3,87 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,30 - 5,47 (m, 2 H), 6,81 - 7,16 (m, 2 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,82 - 7,94 (m, 1 H), 8,13 - 8,23 (m, 1 H).

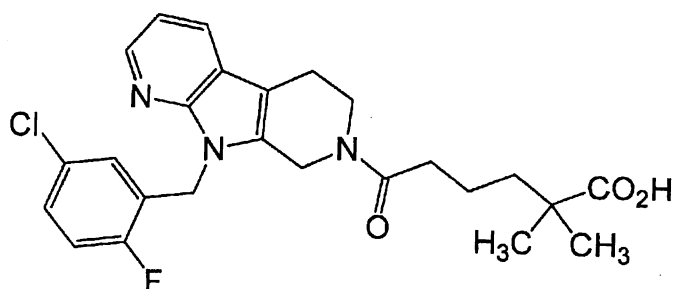
Ví dụ 12(139): axit 6-[9-(2,6-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,50(clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0,98 - 1,16 (m, 6 H), 1,35 - 1,54 (m, 4 H), 2,22 - 2,49 (m, 2 H), 2,57 - 2,82 (m, 2 H), 3,64 - 3,82 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,42 - 5,57 (m, 2 H), 6,97 - 7,14 (m, 3 H), 7,31 - 7,46 (m, 1 H), 7,76 - 7,89 (m, 1 H), 8,11 - 8,21 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(142): axit 6-[9-(5-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic



TLC:Rf 0,42(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,02 - 1,09 (m, 6 H) 1,37 - 1,53 (m, 4 H) 2,24 - 2,83 (m, 4 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 4,64 - 4,71 (m, 2 H) 5,45 - 5,53 (m, 2 H) 6,87 - 6,94 (m, 1 H) 7,10 (dd, J=7,7, 4,8 Hz, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 1 H) 7,85 - 7,94 (m, 1 H) 8,16 - 8,23 (m, 1 H) 12,02 (br. s., 1 H).

Ví dụ 12(143): axit 2,2-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,3,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,47(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,96 - 1,14 (m, 6 H) 1,37 - 1,56 (m, 4 H) 2,22 - 2,86 (m, 4 H) 3,70 - 3,85 (m, 2 H) 4,63 - 4,75 (m, 2 H) 5,50 - 5,60 (m, 2 H) 6,44 - 6,55 (m, 1 H) 7,10 (dd, J=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 1 H) 7,87 - 7,92 (m, 1 H) 8,17 - 8,21 (m, 1 H) 12,04 (br. s., 1 H).

Ví dụ 12(145): axit 6-[9-(3-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,59 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,94 - 1,16 (m, 6 H) 1,31 - 1,55 (m, 4 H) 2,24 - 2,46 (m, 2 H) 2,78 (br. s., 2 H) 3,65 - 3,87 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,31 - 5,49 (m, 2 H) 6,81 (m, 2 H) 6,95 - 7,15 (m, 3 H) 7,25 - 7,51 (m, 3 H) 12,03 (s, 1 H).

Ví dụ 12(146): axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,53 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,97 - 1,16 (m, 6 H) 1,34 - 1,58 (m, 4 H) 2,27 - 2,47 (m, 8 H) 2,58 - 2,82 (m, 2 H) 3,63 - 3,81 (m, 2 H) 4,57 - 4,74 (m, 2 H) 5,36 - 5,56 (m, 2 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H) 7,36 - 7,50 (m, 2 H) 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 12(147): axit 6-[9-(4-xyanobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-

2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,56 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,95 - 1,14 (m, 6 H) 1,30 - 1,56 (m, 4 H) 2,19 - 2,48 (m, 2 H) 2,61 - 2,87 (m, 2 H) 3,65 - 3,85 (m, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 5,41 - 5,57 (m, 2 H) 6,96 - 7,22 (m, 4 H) 7,33 - 7,40 (m, 1 H) 7,45 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 7,69 - 7,82 (m, 2 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 12(148): axit 6-[9-(4-carbamoylbenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,42(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,96 - 1,14 (m, 6 H) 1,29 - 1,58 (m, 4 H) 2,20 - 2,46 (m, 2 H) 2,61 - 2,87 (m, 2 H) 3,66 - 3,86 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,33 - 5,52 (m, 2 H) 6,96 - 7,14 (m, 4 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 2 H) 7,71 - 7,81 (m, 2 H) 7,87 (br. s., 1 H) 12,04 (br. s., 1 H).

Ví dụ 12(150): axit 6-[9-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,17 (hexan: etyl axetat=1:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,00 - 1,16 (m, 6 H) 1,37 - 1,56 (m, 4 H) 2,23 - 2,82 (m, 4 H) 3,64 - 3,86 (m, 2 H) 4,69 (s, 2 H) 5,38 - 5,56 (m, 2 H) 6,99 - 7,12 (m, 1 H) 7,28 - 7,46 (m, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 1 H) 8,11 - 8,22 (m, 1 H) 12,07 (s, 1 H).

Ví dụ 12(152): axit 6-[9-(3-clo-2,6-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,53 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,00 - 1,10 (m, 6 H) 1,38 - 1,56 (m, 4 H) 2,23 - 2,84 (m, 4 H) 3,67 - 3,83 (m, 2 H) 4,65 - 4,73 (m, 2 H) 5,46 - 5,57 (m, 2 H) 7,05 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1 H) 7,13 - 7,21 (m, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 1 H) 7,83 (dd, J=7,7, 1,5 Hz, 1 H) 8,16 (dd, J=4,8, 1,7 Hz, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H).

Ví dụ 12(159): axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,44(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=545 (M + H)⁺.

Ví dụ 12(160): axit 6-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,36 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=437$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(163): axit 6-[9-(4-clo-3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,45(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=490$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(164): axit 6-[9-(4-clo-2,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,46(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=490$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(166): axit 6-{9-[(5-flo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,42(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=444$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(172): axit 6-{9-[(4,5-diclo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,44(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=494$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(174): axit 6-{9-[(5-flo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,36(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=444$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(178): axit 6-[9-(3-clo-4-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,61 (etyl axetat);

MS (FAB, Pos.): $m/z=484$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(181): axit 6-[9-(3-clo-4-metylbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,43 (hexan: etyl axetat=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=468$ (M + H)⁺.

Ví dụ 12(182): axit 6-[9-(3-flo-4-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,43 (hexan: etyl axetat=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=468$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 12(187): axit 6-[9-(3-flo-5-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,48 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=468$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 12(188): axit 6-[9-(2-flo-3-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,43 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=468$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 12(195): axit 6-[9-(4-flo-3-metoxibenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimethyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=468$ ($M + H$)⁺.

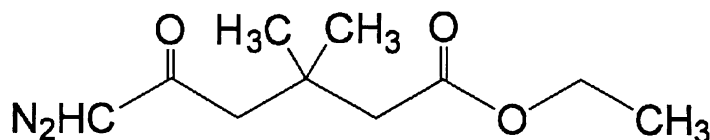
Ví dụ 12(198): axit 2,2-dimethyl-6-{9-[(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-

tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,45 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=441$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 13: etyl 6-diazo-3,3-dimetyl-5-oxohexanoat



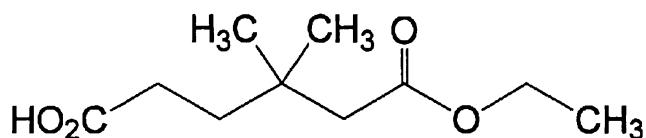
4,4-Dimetyldihydro-2H-pyran-2,6-(3H)-dion (7,11 g) được hòa tan trong etanol (50 ml), và dung dịch được khuấy tại 100°C trong vòng 16 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và được chiết bằng dung dịch bicacbonat natri bão hòa trong nước. Bổ sung axit clohydric 5N vào lớp nước để tạo dung dịch có tính chất axit, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 7 : 3). Hợp chất thu được (1,50 g) được hòa tan

trong etyl axetat (13,3 mL), thionyl clorua (1,16 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong vòng 8 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch trimetylsilyldiazometan/hexan 2,0M (8,8 mL) vào dung dịch được trộn (15 mL) của THF : axetonitril (1 : 1), hỗn hợp này được làm nguội xuống 0°C, dung dịch THF : axetonitril (1 : 1) được trộn (6 mL) của axit clorua được bổ sung, nhiệt độ được nâng đến nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và dầu màu vàng thu được được xử lý với cột silica gel (hexan : etyl axetat = 90 : 10 → 70 : 30) để thu được hợp chất cần điều chế (1,21 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,28 (hexan: etyl axetat=4 : 1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,12 (s, 6 H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 2,34 - 2,47 (m, 4 H), 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 5,38 (s, 1 H).

Ví dụ 14: axit 6-etoxy-4,4-dimetyl-6-oxohexanoic



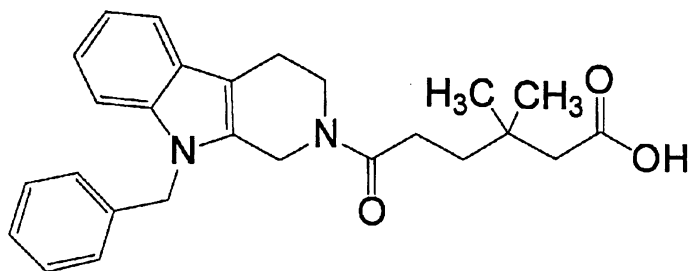
Hợp chất (1,06 g) được sản xuất trong Ví dụ 13 được hòa tan trong benzyl rượu (5,0 mL), triethylamin (1,39 mL) và bạc axetat (17 mg) được lần lượt bổ sung, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 15 phút. Ngoài ra, nhiệt độ được nâng đến 60°C, hỗn hợp được khuấy trong vòng 1 giờ, và được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được rót vào trong axit clohydric 1N (10 mL), tiếp theo là chiết bằng hexan (30 mL). Dịch dung dịch chiết được rửa với axit clohydric 1N (5 mL) và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa (10 mL), được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất lỏng màu vàng nhạt thu được được xử lý với cột silica gel (hexan : etyl axetat = 100 : 0 → 90 : 10 → 85 : 15). Hợp chất thu được (728 mL) được hòa tan trong etanol (5,0 mL), 10% paladi cacbon (sản phẩm khan 50%, 73mg) được bổ sung dưới môi trường nitơ, và hydro được thổi vào dung dịch trong vòng 1,5 giờ đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng. Sau khi hệ thống được thay thế bằng nitơ, Chất xúc tác được lọc để tách ra sử dụng Xelit, tiếp

theo là cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được hợp chất cần điều chế (459 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,39 (hexan: etyl axetat=2 : 1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,02 (s, 6 H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 2,20 (s, 2 H), 2,31 - 2,44 (m, 2 H), 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H).

Ví dụ 15: axit 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 14 và hợp chất β-carbolin được sản xuất theo Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 và Ví dụ 12 để thu được hợp chất sau.

TLC: R_f 0,38 (hexan: etyl axetat=2:3);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,86 - 1,01 (m, 6 H) 1,43 - 1,62 (m, 2 H) 2,03 - 2,52 (m, 4 H) 2,64 - 2,85 (m, 2 H) 3,72 - 3,84 (m, 2 H) 4,60 - 4,69 (m, 2 H) 5,31 - 5,44 (m, 2 H) 6,96 - 7,12 (m, 4 H) 7,17 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 11,94 (s, 1 H).

Ví dụ 15(1) - Ví dụ 15(29)

Este tương ứng của axit 6-etoxy-4,4-dimetyl-6-oxohexanoic, và hợp chất β-carbolin được sản xuất theo Ví dụ 1 hoặc hợp chất tetrahydropyridopyrrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 và, nếu cần thiết, xử lý theo Ví dụ 12 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 15(1): etyl 6-(9-benzyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-oxohexanoat

TLC: R_f 0,36 (hexan: etyl axetat=3:2);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0,88 - 1,11 (m, 6 H) 1,17 - 1,31 (m, 3 H) 1,54 - 1,81 (m, 2 H) 2,08 - 2,27 (m, 2 H) 2,21 - 2,54 (m, 2 H) 2,78 - 2,99 (m, 2 H) 3,74 - 3,98 (m, 2 H) 4,00 - 4,19 (m, 2 H) 4,53 - 4,76 (m, 2 H) 5,22 - 5,36 (m, 2 H) 6,97 - 7,34 (m, 8 H) 7,47 -

7,57 (m, 1 H).

Ví dụ 15(2): etyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,18 (hexan: etyl axetat=2:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 5,31 - 5,50 (m, 6 H) 5,60 - 5,71 (m, 3 H) 5,95 - 6,16 (m, 2 H) 6,52 - 6,63 (m, 2 H) 6,64 - 6,92 (m, 2 H) 7,14 - 7,35 (m, 2 H) 8,13 - 8,36 (m, 2 H) 8,52 (q, J=7,50 Hz, 2 H) 8,92 - 9,11 (m, 2 H) 9,81 - 9,99 (m, 2 H) 11,08 - 11,39 (m, 3 H) 11,43 - 11,53 (m, 1 H) 11,58 - 11,63 (m, 1 H) 12,14 - 12,25 (m, 1 H) 12,66 - 12,74 (m, 1 H).

Ví dụ 15(3): axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,23 (hexan: etyl axetat=2:3);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 0,95 - 1,15 (m, 6 H) 1,62 - 1,84 (m, 2 H) 2,17 - 2,30 (m, 2 H) 2,24 - 2,56 (m, 2 H) 2,77 - 2,95 (m, 2 H) 3,76 - 3,99 (m, 2 H) 4,51 - 4,72 (m, 2 H) 5,43 - 5,57 (m, 2 H) 6,73 - 6,83 (m, 1 H) 6,85 - 7,00 (m, 2 H) 7,06 - 7,17 (m, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,76 - 7,90 (m, 1 H) 8,28 - 8,36 (m, 1 H).

Ví dụ 15(4): axit 6-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,26 (hexan: etyl axetat=1:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,88 - 1,02 (m, 6 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 2,08 - 2,18 (m, 2 H), 2,23 - 2,85 (m, 4 H), 3,72 - 3,88 (m, 2 H), 4,65 - 4,78 (m, 2 H), 5,29 - 5,43 (m, 2 H), 6,87 - 7,01 (m, 1 H), 7,04 - 7,19 (m, 2 H), 7,83 - 7,92 (m, 1 H), 8,16 - 8,27 (m, 1 H), 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 15(6): axit 6-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,52 (etyl axetat);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,87 - 1,03 (m, 6 H) 1,43 - 1,64 (m, 2 H) 2,03 - 2,19 (m, 2 H) 2,23 - 2,88 (m, 4 H) 3,72 - 3,87 (m, 2 H) 4,62 - 4,74 (m, 2 H) 5,44 - 5,57 (m, 2 H) 6,77 - 6,88 (m, 1 H) 7,11 (dd, J=7,8, 4,8 Hz, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,43 - 7,53 (m, 1 H) 7,91 (dd, J=7,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 15(7): axit 6-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,43(etyl axetat);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,85 - 1,05 (m, 6 H) 1,42 - 1,65 (m, 2 H) 2,03 - 2,22 (m, 2 H) 2,24 - 2,89 (m, 4 H) 3,72 - 3,87 (m, 2 H) 4,61 - 4,76 (m, 2 H) 5,39 - 5,57 (m, 2 H) 6,83 - 7,04 (m, 2 H) 7,11 (dd, J=7,7, 4,8 Hz, 1 H) 7,20 - 7,37 (m, 1 H) 7,90 (dd, J=7,7, 1,5 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J=4,8, 1,5 Hz, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 15(8): axit 6-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic
TLC: R_f 0,46 (etyl axetat);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,86 - 1,05 (m, 6 H) 1,41 - 1,64 (m, 2 H) 2,05 - 2,19 (m, 2 H) 2,25 - 2,87 (m, 4 H) 3,71 - 3,88 (m, 2 H) 4,59 - 4,76 (m, 2 H) 5,43 - 5,62 (m, 2 H) 6,81 - 6,98 (m, 1 H) 7,11 (dd, J=7,7, 4,8 Hz, 1 H) 7,16 - 7,28 (m, 1 H) 7,84 - 7,96 (m, 1 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 15(10): axit 6-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic
TLC: R_f 0,22 (etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,84 - 1,05 (m, 6 H) 1,41 - 1,63 (m, 2 H) 2,04 - 2,18 (m, 2 H) 2,18 - 2,32 (m, 2 H) 2,62 - 2,88 (m, 2 H) 3,69 - 3,86 (m, 2 H) 4,57 - 4,72 (m, 2 H) 5,38 - 5,54 (m, 2 H) 7,01 - 7,27 (m, 5 H) 7,83 - 7,95 (m, 1 H) 8,16 - 8,27 (m, 1 H) 11,97 (br s, 1 H).

Ví dụ 15(11): axit 3,3-dimetyl-axit 6-oxo-6-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic
TLC: R_f 0,28 (etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,87 - 1,04 (m, 6 H) 1,43 - 1,65 (m, 2 H) 2,05 - 2,19 (m, 2 H) 2,22 - 2,47 (m, 2 H) 2,65 - 2,87 (m, 2 H) 3,73 - 3,87 (m, 2 H) 4,60 - 4,74 (m, 2 H) 5,41 - 5,53 (m, 2 H) 6,96 - 7,20 (m, 3 H) 7,88 - 7,96 (m, 1 H) 8,18 - 8,26 (m, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 15(12): axit 6-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic
TLC: R_f 0,25 (etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,87 - 1,04 (m, 6 H) 1,41 - 1,61 (m, 2 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 2,19 - 2,47 (m, 2 H) 2,63 - 2,87 (m, 2 H) 3,72 - 3,86 (m, 2 H) 4,56 - 4,71 (m, 2 H) 5,42 - 5,54 (m, 2 H) 7,05 - 7,22 (m, 3 H) 7,28 - 7,43 (m, 2 H) 7,85 - 7,96 (m, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 15(13): axit 3,3-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,47(etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,88 - 1,04 (m, 6 H) 1,45 - 1,63 (m, 2 H) 2,07 - 2,18 (m, 2 H) 2,29 - 2,47 (m, 2 H) 2,65 - 2,86 (m, 2 H) 3,74 - 3,86 (m, 2 H) 4,65 - 4,76 (m, 2 H) 5,41 - 5,54 (m, 2 H) 7,01 (ddd, J=10,70, 8,87, 7,14 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J=7,68, 4,76 Hz, 1 H) 7,52 - 7,68 (m, 1 H) 7,91 (dd, J=7,68, 1,28 Hz, 1 H) 8,21 (dd, J=4,76, 1,46 Hz, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 15(15): axit 6-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,42 (etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,87 - 1,04 (m, 6 H) 1,47 - 1,66 (m, 2 H) 2,09 - 2,18 (m, 2 H) 2,28 - 2,47 (m, 2 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 3,70 - 3,86 (m, 2 H) 4,70 - 4,84 (m, 2 H) 5,48 - 5,64 (m, 2 H) 6,90 - 7,05 (m, 2 H) 7,12 (dd, J=7,68, 4,76 Hz, 1 H) 7,82 - 7,95 (m, 1 H) 8,20 - 8,30 (m, 1 H) 12,00 (br s, 1 H).

Ví dụ 15(16): axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,47(etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,90 - 1,03 (m, 6 H) 1,46 - 1,63 (m, 2 H) 2,10 - 2,17 (m, 2 H) 2,18 - 2,25 (m, 3 H) 2,25 - 2,47 (m, 5 H) 2,62 - 2,85 (m, 2 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 4,58 - 4,70 (m, 2 H) 5,18 - 5,36 (m, 2 H) 6,17 - 6,35 (m, 1 H) 7,01 - 7,16 (m, 1 H) 7,88 (dd, J=7,87, 1,46 Hz, 1 H) 8,15 - 8,32 (m, 1 H) 11,98 (s, 1 H).

Ví dụ 15(17): axit 6-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,52(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=488 (M + H)⁺.

Ví dụ 15(20): axit 6-{9-[(4-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,52(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=460 (M + H)⁺.

Ví dụ 15(21): axit 6-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,38(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=472$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 15(23): axit 6-[9-(4-xyanobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,55(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=444$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 15(24): axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,43(clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=454$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 15(26): axit 6-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,36(clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=437$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 15(27): axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,40(clorofom: metanol=10:1);

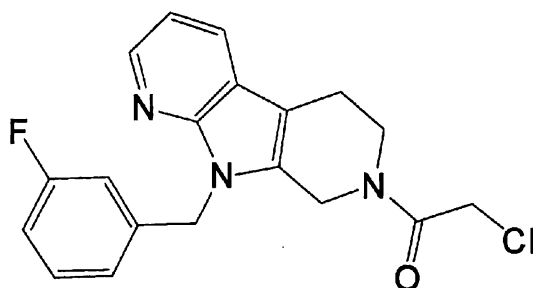
MS (FAB, Pos.) : $m/z=454$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 15(29): axit 3,3-dimetyl-6-oxo-6-[9-(2,3,4,6-tetraflorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]hexanoic

TLC:Rf 0,41(clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=983$ ($2M + H$)⁺, 492 ($M + H$)⁺.

Ví dụ 16: 7-(cloaxetyl)-9-(3-flobenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin



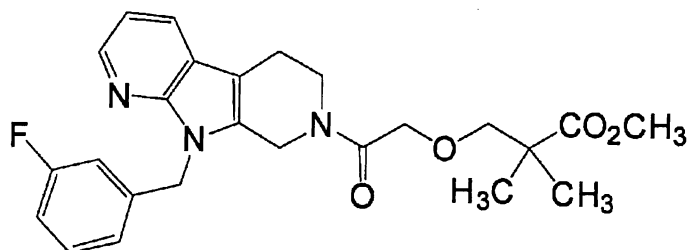
Lần lượt bổ sung triethylamin (0,59 mL) và cloaxetyl clorua (0,135 mL) vào huyền phù của 9-(3-flobenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-

b]pyridin (500 mg) được sản xuất theo Ví dụ 1 trong THF (10 mL), và hỗn hợp được khuấy trong vòng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch bicacbonat natri bão hòa trong nước, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 1 : 1) để thu được hợp chất cần điều chế (459 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,29 (hexan: etyl axetat=3 : 2);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2,80 - 3,02 (m, 2 H) 3,76 - 4,23 (m, 4 H) 4,50 - 4,75 (m, 2 H) 5,42 - 5,52 (m, 2 H) 6,71 - 6,85 (m, 1 H) 6,86 - 7,03 (m, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 1 H) 7,77 - 7,88 (m, 1 H) 8,26 - 8,37 (m, 1 H).

Ví dụ 17: metyl 3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimetylpropanoat



Bổ sung natri hydrua (60% in oil, 12 mg) vào dung dịch metyl 3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoat (0,04 mL) in N,N-dimetylformamit (2 mL) tại 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 20 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch hợp chất (54 mg) được sản xuất trong Ví dụ 16 trong N,N-dimetylformamit (1 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên tục được rửa bằng nước, và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexam : etyl axetat = 1 : 2) để thu được hợp chất cần điều chế (28 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,48(hexan: etyl axetat=1 : 2);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,04 - 1,33 (m, 6 H) 2,77 - 2,92 (m, 2 H) 3,38 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,70 (m, 3 H) 3,74 - 3,96 (m, 2 H) 4,01 - 4,27 (m, 2 H) 4,53 - 4,67 (m, 2 H) 5,43 - 5,51 (m, 2 H) 6,71 - 7,00 (m, 3 H) 7,05 - 7,14 (m, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 18: axit 3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic

Bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 1N (1 mL) vào hợp chất (28 mg) được sản xuất trong Ví dụ 17 trong hỗn hợp dung dịch etylen glycol dimetyl ete (1 mL) và metanol (1 mL) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Bổ sung axit clohydric 1N (1 mL) và nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa với dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (clorofom : metanol : nước = 50 : 10 : 1) để thu được hợp chất cần điều chế (11 mg) có tính chất vật lý như sau.

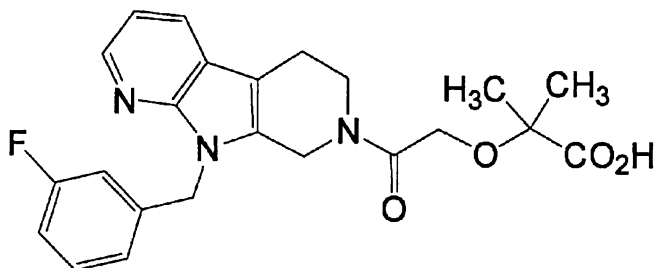
TLC:Rf 0,51 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,97 - 1,14 (m, 6 H) 2,66 - 2,88 (m, 2 H) 3,35 - 3,50 (m, 2 H) 3,62 - 3,85 (m, 2 H) 4,07 - 4,29 (m, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,84 - 7,01 (m, 2 H) 7,02 - 7,11 (m, 1 H) 7,11 (dd, J=8,00, 4,50 Hz, 1 H) 7,33 (ddd, J=8,00, 8,00, 6,00 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,21 (dd, J=4,50, 1,50 Hz, 1 H) 12,19 (s, 1 H).

Ví dụ 18(1) - 18(23)

Este tương ứng của metyl 3-hydroxy-2,2-dimethylpropanoat, và hợp chất β-carbolin được sản xuất theo Ví dụ 1 hoặc hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 17 và, nếu cần thiết, xử lý theo Ví dụ 18 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 18(1): axit 2-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2-metylpropanoic



TLC:Rf 0,33 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,17 - 1,42 (m, 6 H) 2,61 - 2,90 (m, 2 H) 3,65 - 3,96 (m, 2 H)

4,02 - 4,34 (m, 2 H) 4,49 - 5,07 (m, 2 H) 5,36 - 5,64 (m, 2 H) 6,78 - 7,16 (m, 4 H)
7,24 - 7,38 (m, 1 H) 7,81 - 7,95 (m, 1 H) 8,14 - 8,27 (m, 1 H).

Ví dụ 18(2): axit 3-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimetylpropanoic
TLC:Rf 0,24(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=440(M + H)^+$.

Ví dụ 18(3): axit 3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimetylpropanoic
TLC:Rf 0,19(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=453 (M + H)^+$.

Ví dụ 18(4): axit 2,2-dimetyl-3-{2-oxo-2-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etoxy}propanoic
TLC:Rf 0,26(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=476 (M + H)^+$.

Ví dụ 18(5): axit 2,2-dimetyl-3-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etoxy}propanoic
TLC:Rf 0,20(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=476 (M + H)^+$.

Ví dụ 18(6): axit 3-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimetylpropanoic
TLC:Rf 0,18(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=456 (M + H)^+$.

Ví dụ 18(7): axit 3-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimetylpropanoic
TLC:Rf 0,16(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=474 (M + H)^+$.

Ví dụ 18(8): axit 3-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimetylpropanoic
TLC:Rf 0,13(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=474 (M + H)^+$.

Ví dụ 18(9): axit 3-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic
TLC:Rf 0,15(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=474$ (M + H)⁺.

Ví dụ 18(11): axit 2,2-dimetyl-3-{2-oxo-2-[9-(2,3,4,6-tetraflorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etoxy}propanoic
TLC:Rf 0,15(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=494$ (M + H)⁺.

Ví dụ 18(13): axit 3-{2-[9-(3-clo-2,4-diflorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic
TLC:Rf 0,19(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=492$ (M + H)⁺.

Ví dụ 18(16): axit 3-{2-[9-(3,4-diclorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic
TLC:Rf 0,21(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=490$ (M + H)⁺.

Ví dụ 18(17): axit 3-{2-[9-(3,5-diclorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-2,2-dimethylpropanoic
TLC:Rf 0,24(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=490$ (M + H)⁺.

Ví dụ 18(20): axit 3-(2-{9-[(4-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetoxy)-2,2-dimethylpropanoic
TLC:Rf 0,22(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=462$ (M + H)⁺.

Ví dụ 18(21): axit 3-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetoxy)-2,2-dimethylpropanoic
TLC:Rf 0,24(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=462$ (M + H)⁺.

Ví dụ 18(22): axit 3-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetoxy)-2,2-dimethylpropanoic
TLC:Rf 0,33(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=462$ (M + H)⁺.

Ví dụ 18(23): axit 3-(2-{9-[(2,5-dimetyl-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetoxy)-2,2-dimetylpropanoic
TLC:Rf 0,22(clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=456$ ($M + H$)⁺.

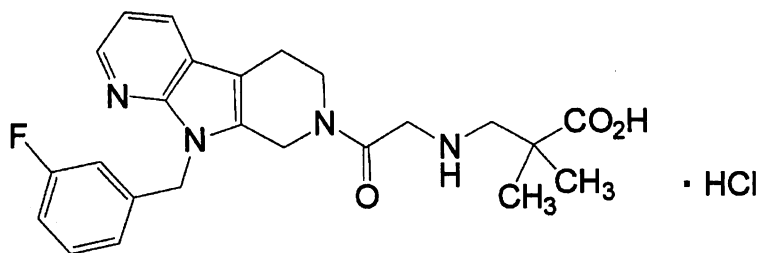
Ví dụ 19: metyl 3-[(2-{9-[(3-flobenzyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetoxy)amino-2,2-dimetylpropanoat

Bổ sung trietylamin (0,14 mL) vào hợp chất (72 mg) được sản xuất trong Ví dụ 16 và metyl 3-amino-2,2-dimetylpropanoat hydroclorua (67 mg) trong THF dung dịch (5 mL) tại 0°C. Sau khi được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ, tetrabutylamoni bromua (10 mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong vòng 14 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và bổ sung dung dịch bicarbonat natri bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Sau khi dịch dung dịch chiết được rửa với dung dịch natri clorua trong nước bão hòa (2 L), được sấy sử dụng magie sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cột silica gel (etyl axetat : metanol = 9 : 1) để thu được hợp chất cần điều chế (80 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,47 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,08 - 1,26 (m, 6 H), 2,60 - 2,73 (m, 2 H), 2,74 - 2,90 (m, 2 H), 3,24 - 3,58 (m, 2 H), 3,59 - 3,68 (m, 3 H), 3,66 - 3,96 (m, 2 H), 4,38 - 4,71 (m, 2 H), 5,38 - 5,51 (m, 2 H), 6,69 - 6,99 (m, 3 H), 7,02 - 7,13 (m, 1 H), 7,16 - 7,31 (m, 1 H), 7,73 - 7,86 (m, 1 H), 8,21 - 8,36 (m, 1 H).

Ví dụ 20: axit 3-({2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl} amino)-2,2-dimetylpropanoic hydroclorua



Hợp chất (10 mg) được sản xuất trong Ví dụ 19 được hòa tan trong 5 mol/L axit clohydric (0,5 mL), và dung dịch được khuấy tại 60°C trong vòng 4 giờ. Dung dịch phản ứng được chưng cất loại bỏ và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (8 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,30 (clorofom: metanol:nước= 50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,17 - 1,29 (m, 6 H) 2,73 - 2,92 (m, 2 H) 2,98 - 3,17 (m, 2 H) 3,65 - 3,93 (m, 2 H) 4,13 - 4,26 (m, 2 H) 4,62 - 4,75 (m, 2 H) 5,44 - 5,59 (m, 2 H) 6,86 - 7,20 (m, 4 H) 7,27 - 7,41 (m, 1 H) 7,90 - 8,02 (m, 1 H) 8,18 - 8,29 (m, 1 H) 8,64 - 8,93 (m, 2 H).

Ví dụ 20(1) - Ví dụ 20(2)

Hợp chất este của axit carboxylic tương ứng của metyl 3-amino-2,2-dimetylpropanoat được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 17 và Ví dụ 18 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 20(1): axit 2-({2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}amino)-2-metylpropanoic hydroclorua

TLC:Rf 0,34 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

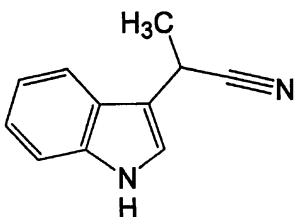
¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,45 - 1,60 (m, 6 H) 2,72 - 2,93 (m, 2 H) 3,72 - 3,97 (m, 2 H) 4,05 - 4,22 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 5,45 - 5,59 (m, 2 H) 6,82 - 7,22 (m, 4 H) 7,25 - 7,40 (m, 1 H) 7,88 - 8,03 (m, 1 H) 8,17 - 8,29 (m, 1 H) 8,97 - 9,38 (m, 2 H).

Ví dụ 20(2): axit 3-[{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}(metyl)amino]-2,2-dimetylpropanoic hydroclorua

TLC:Rf 0,43 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,09 - 1,39 (m, 6 H) 2,72 - 2,98 (m, 5 H) 3,22 - 4,03 (m, 4 H) 4,39 - 4,58 (m, 2 H) 4,57 - 4,79 (m, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 6,87 - 7,20 (m, 4 H) 7,27 - 7,41 (m, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,20 - 8,30 (m, 1 H) 9,04 - 9,43 (m, 1 H).

Ví dụ 21: 2-(1H-indol-3-yl)propanitril

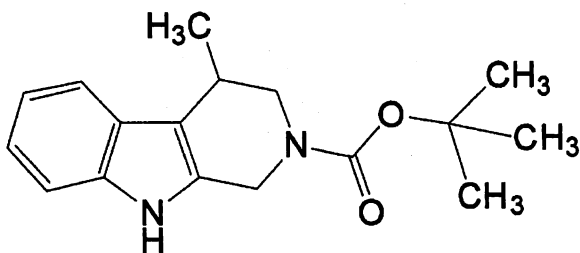


1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-ylaxetonitril (100 mg) được hòa tan trong THF (1,5 mL), dung dịch được làm nguội xuống -30°C , liti diisopropylamit (2,0M heptan : THF : etylbenzen dung dịch được trộn, 0,01 mL) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong vòng 30 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống -30°C , metyl iodua (199 mg) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên tục được rửa với dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 1 : 4) để thu được hợp chất cần điều chế (103 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,42 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,77 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 4,16 (q, J=7,0 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J=8,0, 5,0 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J=8,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J=5,0, 1,0 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H).

Ví dụ 22: tert-butyl 4-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-carboxylat



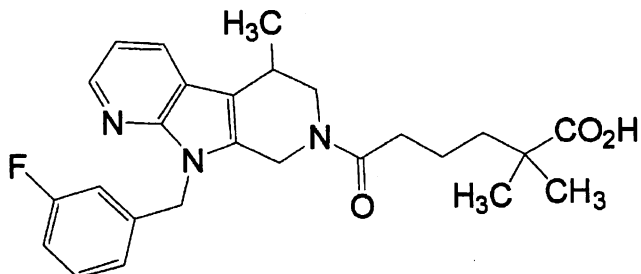
Bổ sung từng giọt dung dịch hợp chất (77 mg) được sản xuất trong Ví dụ 21 trong THF khan (1 mL) vào huyền phù của liti nhôm hydrua (51 mg) trong THF khan (3 mL) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy cho đến khi vật liệu thô biến mất. Bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 2N (0,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng lọc

cotton, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong etanol (3 mL), dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (0,142 mL) và dung dịch formaldehyt trong nước 37% (0,047 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy tại 90°C trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, bổ sung 1,4-dioxan (2,5 mL) vào phần còn lại thu được để tạo huyền phù phần còn lại, và dung dịch natri hydroxit trong nước 1N (0,56 mL) và di-tert-butyl dicacbonat (130 mg) được bổ sung tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch bicacbonat natri bão hòa trong nước, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên tục được rửa với dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được hợp chất cần điều chế (47 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,17 (hexan: etyl axetat=2:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,34 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,51 (s, 9 H), 3,08 - 3,89 (m, 3 H), 4,60 - 4,95 (m, 2 H), 7,08 (dd, J=8,0, 5,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=8,0, 1 H), 8,21 (dd, J=5,0, 1,0 Hz, 1 H), 11,40 - 11,90 (m, 1 H).

Ví dụ 23: axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5-metyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 22 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 1 và, ngoài ra, xử lý theo Ví dụ 11 và Ví dụ 12 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC: R_f 0,24 (hexan: etyl axetat=2:3);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,16 - 1,24 (m, 6 H) 1,31 - 1,41 (m, 3 H) 1,45 - 1,81 (m, 4 H) 2,29 - 2,51 (m, 2 H) 3,12 - 3,32 (m, 1 H) 3,40 - 3,98 (m, 2 H) 4,39 - 4,84 (m, 2 H) 5,32 - 5,62 (m, 2 H) 6,72 - 7,01 (m, 3 H) 7,03 - 7,16 (m, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 7,83 - 7,96 (m, 1 H) 8,27 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 23(1) - Ví dụ 23(14)

Dẫn xuất axit carboxylic tương ứng của axit 6-etoxy-4,4-dimetyl-6-oxohexanoic, và hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 21 và 22 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 và, nếu cần thiết, xử lý theo Ví dụ 12 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 23(1): axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,27 (hexan: etyl axetat=2:3);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,17 - 1,28 (m, 6 H) 1,38 - 1,47 (m, 6 H) 1,52 - 1,79 (m, 4 H) 2,20 - 2,51 (m, 2 H) 3,40 - 3,70 (m, 2 H) 4,40 - 4,71 (m, 2 H) 5,41 - 5,51 (m, 2 H) 6,75 - 6,83 (m, 1 H) 6,84 - 7,02 (m, 2 H) 7,04 - 7,14 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 1 H) 7,91 - 8,01 (m, 1 H) 8,27 - 8,33 (m, 1 H).

Ví dụ 23(2): axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,27 (hexan: etyl axetat=2:3);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 0,99 - 1,11 (m, 6 H) 1,36 - 1,50 (m, 6 H) 1,61 - 1,84 (m, 2 H) 2,17 - 2,29 (m, 2 H) 2,30 - 2,56 (m, 2 H) 3,45 - 3,68 (m, 2 H) 4,49 - 4,70 (m, 2 H) 5,42 - 5,55 (m, 2 H) 6,74 - 6,99 (m, 3 H) 7,04 - 7,15 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,92 - 8,03 (m, 1 H) 8,27 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 23(3): etyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,29 (hexan: etyl axetat=2:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 0,94 - 1,11 (m, 6 H) 1,22 - 1,31 (m, 3 H) 1,37 - 1,51 (m, 6 H) 1,58 - 1,79 (m, 2 H) 2,14 - 2,26 (m, 2 H) 2,30 - 2,53 (m, 2 H) 3,45 - 3,67 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,50 Hz, 2 H) 4,55 - 4,69 (m, 2 H) 5,40 - 5,62 (m, 2 H) 6,74 - 7,01 (m, 3 H) 7,03 - 7,13 (m, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 23(4): axit 6-(9'-benzyl-8',9'-dihydrospiro[xyclopropan-1,5'-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin]-7'(6'H)-yl)-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,26 (etyl axetat);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 0,85 - 1,02 (m, 2 H) 1,29 - 1,45 (m, 2 H) 1,46 - 1,82 (m, 4 H) 2,07 - 2,49 (m, 4 H) 3,47 - 3,74 (m, 2 H) 4,45 - 4,79 (m, 2 H) 5,43 - 5,54 (m, 2 H) 6,93 - 7,39 (m, 6 H) 7,54 - 7,66 (m, 1 H) 8,22 - 8,31 (m, 1 H).

Ví dụ 23(5): metyl 6-(9'-benzyl-8',9'-dihydrospiro[xyclopropan-1,5'-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin]-7'(6'H)-yl)-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,34 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,86 - 1,01 (m, 2 H) 1,28 - 1,45 (m, 2 H) 1,61 - 1,77 (m, 4 H) 2,05 - 2,48 (m, 4 H) 3,46 - 3,74 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 4,44 - 4,77 (m, 2 H) 5,43 - 5,55 (m, 2 H) 6,91 - 7,37 (m, 6 H) 7,52 - 7,66 (m, 1 H) 8,20 - 8,31 (m, 1 H).

Ví dụ 23(6): metyl 6-(9-benzyl-6,6-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,52 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,41 - 1,65 (m, 4 H) 1,55 (s, 6 H) 2,00 (t, $J=7,00$ Hz, 2 H) 2,26 (t, $J=7,00$ Hz, 2 H) 2,83 (s, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 5,51 (s, 2 H) 7,00 - 7,12 (m, 3 H) 7,19 - 7,34 (m, 3 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 8,27 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 23(7): metyl 6-(9-benzyl-6-metyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoat

TLC:Rf 0,27 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,03 - 1,25 (m, 3 H) 1,61 - 1,78 (m, 4 H) 2,02 - 3,14 (m, 7 H) 3,66 (s, 3 H) 3,75 - 4,60 (m, 2 H) 5,32 - 5,74 (m, 2 H) 7,00 - 7,36 (m, 6 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 8,24 - 8,36 (m, 1 H).

Ví dụ 23(8): axit 6-(9-benzyl-6-metyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,33 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,06 - 1,22 (m, 3 H) 1,50 - 1,81 (m, 2 H) 2,23 - 3,15 (m, 5 H) 3,70 - 4,64 (m, 4 H) 5,24 - 5,74 (m, 4 H) 6,98 - 7,35 (m, 6 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 8,26 - 8,36 (m, 1 H).

Ví dụ 23(9): axit 6-[9-(4-xyanobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,45 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 0,92 - 1,15 (m, 6 H), 1,20 - 1,55 (m, 10 H), 2,25 - 2,50 (m, 2 H), 3,40 - 3,60 (m, 2 H), 4,45 - 4,65 (m, 2 H), 5,45 - 5,65 (m, 2 H), 7,08 (dd, $J=4,8$, 7,8 Hz, 1 H), 7,18 - 7,33 (m, 2 H), 7,77 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 8,08 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,17 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 12,03 (s, 1 H).

Ví dụ 23(10): axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-

tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic
TLC:Rf 0,35 (metylen clorua: etyl axetat: metanol = 8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,95 - 1,15 (m, 6 H), 1,20 - 1,40 (m, 6 H), 1,40 - 1,60 (m, 4 H), 2,25 - 2,60 (m, 8 H), 3,35 - 3,55 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 5,40 - 5,65 (m, 2 H), 7,07 (dd, J=7,8, 4,8 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ví dụ 23(11): axit 6-[9-(4-xyanobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,44 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : m/z=473 (M + H)⁺.

Ví dụ 23(12): axit 6-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,41 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : m/z=483 (M + H)⁺.

Ví dụ 23(13): axit 6-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,38 (clorofom: metanol=10:1);

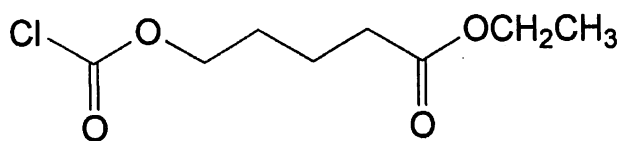
MS (FAB, Pos.) : m/z=466 (M + H)⁺.

Ví dụ 23(14): axit 6-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3,3-dimetyl-6-oxohexanoic

TLC:Rf 0,44 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : m/z=483 (M + H)⁺.

Ví dụ 24: etyl 5-((cloracbonyl)oxy)pentanoat



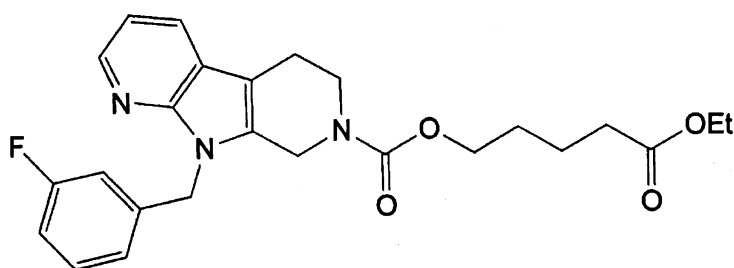
Etyl 5-hydroxypentanoat (1,12 g, 7,66 mmol) được hòa tan trong 25 mL metylen clorua, triphosgen (772 mg, 0,34 equivalent), và pyridin (0,743 mL, 1,2 đương lượng) được lần lượt bổ sung đồng thời khuấy tại 0°C, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung, và quá trình chiết (metylen clorua) được thực hiện. Lớp hữu cơ phân tách được rửa sử

dùng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột (etyl axetat : n-hexan = 1 : 10) để thu được hợp chất cần điều chế (972 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,29 (etyl axetat: n-hexan=1:10);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,22 - 1,29 (m, 3 H) 1,65 - 1,84 (m, 4 H) 2,32 - 2,38 (m, 2 H) 4,10 - 4,18 (m, 2 H) 4,29 - 4,36 (m, 2 H).

Ví dụ 25: 5-etoxy-5-oxypentyl 9-(3-Florbenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-carboxylat

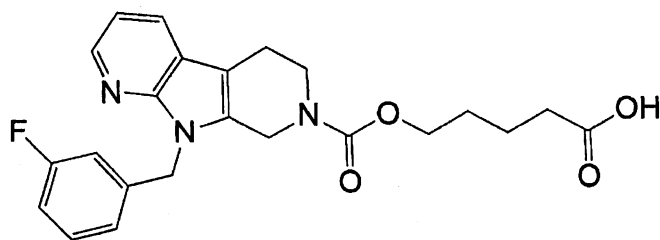


9-(3-Florbenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin dihydroclorua (100 mg, 0,28 mmol) được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được hòa tan trong 2,8 mL của metylen clorua, pyridin (0,136 mL, 6,0 đương lượng) và hợp chất (175 mg, 3,0 đương lượng) được sản xuất trong Ví dụ 24 được lần lượt bổ sung đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung, và quá trình chiết (metylen clorua) được thực hiện. Lớp hữu cơ phân tách được rửa sử dụng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột (etyl axetat : n-hexan; 12% → 33% → 45%) để thu được hợp chất cần điều chế (111 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,66 (etyl axetat: n-hexan=1:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,21 - 1,28 (m, 3 H) 1,60 - 1,78 (m, 4 H) 2,31 - 2,38 (m, 2 H) 2,77 - 2,86 (m, 2 H) 3,62 - 3,84 (m, 2 H) 4,06 - 4,18 (m, 4 H) 4,49 - 4,56 (m, 2 H) 5,41 - 5,46 (m, 2 H) 6,72 - 6,97 (m, 3 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,78 - 7,83 (m, 1 H) 8,28 - 8,31 (m, 1 H).

Ví dụ 26: axit 5-({[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}oxy)pentanoic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 25 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,46 (clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1,37 - 1,66 (m, 4 H), 2,13 - 2,31 (m, 2 H), 2,66 - 2,80 (m, 2 H), 3,65 - 3,76 (m, 2 H), 3,90 - 4,10 (m, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 6,86 - 7,16 (m, 4 H), 7,27 - 7,40 (m, 1 H), 7,85 - 7,96 (m, 1 H), 8,15 - 8,26 (m, 1 H), 12,03 (s, 1 H).

Ví dụ 26(1) - Ví dụ 26(2)

Este tương ứng của etyl 5-((clocacbonyl)oxy) pentanoat được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 25 $\rightarrow$ Ví dụ 26 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 26(1): axit 5-({[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}oxy)-2,2-dimethylpentanoic

TLC:Rf 0,51 (clorofom: metanol=10:1);

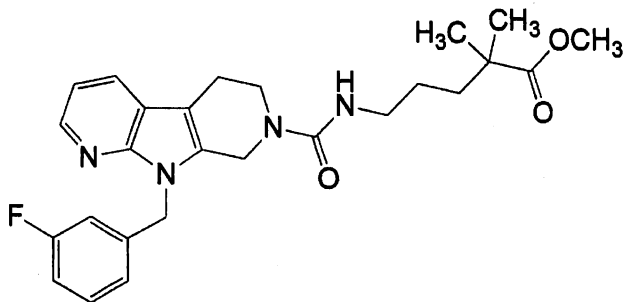
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,07 - 1,36 (m, 6 H), 1,49 - 1,74 (m, 4 H), 2,73 - 2,88 (m, 2 H), 3,68 - 3,86 (m, 2 H), 3,99 - 4,18 (m, 2 H), 4,44 - 4,59 (m, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 6,70 - 7,00 (m, 3 H), 7,04 - 7,13 (m, 1 H), 7,16 - 7,31 (m, 1 H), 7,74 - 7,87 (m, 1 H), 8,25 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 26(2): axit 4-({[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}oxy)-2,2-dimethylbutanoic

TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,08 - 1,36 (m, 6 H), 1,85 - 2,07 (m, 2 H), 2,60 - 2,81 (m, 2 H), 3,58 - 3,85 (m, 2 H), 4,17 - 4,32 (m, 2 H), 4,39 - 4,61 (m, 2 H), 5,26 - 5,61 (m, 2 H), 6,64 - 7,09 (m, 4 H), 7,14 - 7,28 (m, 1 H), 7,55 - 7,70 (m, 1 H), 8,04 - 8,40 (m, 1 H).

Ví dụ 27: metyl 5-({[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}amino)-2,2-dimetylpentanoat

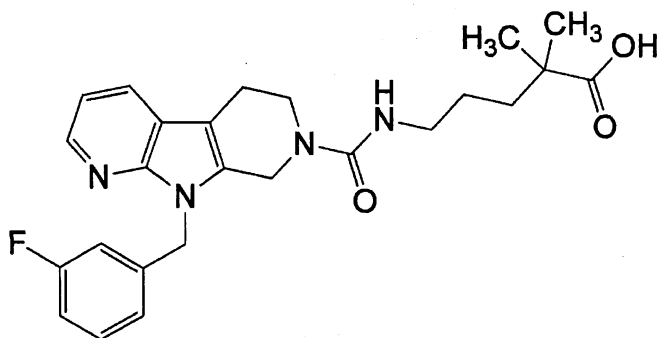


Hợp chất (211 mg, 1,12 mmol) được sản xuất trong Ví dụ 10 được hòa tan trong 1,2 mL toluen, diphenylphosphoryl azit (0,241 mL, 1,12 mmol) và triethylamin (0,156 mL, 1,12 mmol) được lần lượt bổ sung đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại 120°C trong vòng 2 giờ, và cho làm nguội xuống nhiệt độ phòng (được định nghĩa như dung dịch A). Ngược lại, 9-(3-flobenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin dihydroclorua (200 mg, 0,56 mmol) được sản xuất theo Ví dụ 1 và pyridin (0,234 mL, 1,68 mmol) được hòa tan trong 2,8 mL metylen clorua, dung dịch A được bổ sung đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Bổ sung dung dịch bicacbonat natri bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng này, và quá trình chiết (etyl axetat) được thực hiện. Sau khi lớp hữu cơ phân tách được làm khô bằng natri sulfat, dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột (etyl axetat : n-hexan; 50% → 70%) để thu được hợp chất cần điều chế (256 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,55(metanol:clorofom=1 : 10);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,18 (s, 6 H) 1,23 - 1,58 (m, 4 H) 2,79 - 2,90 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 3,58 - 3,74 (m, 5 H) 4,51 (s, 2 H) 4,66 - 4,78 (m, 1 H) 5,46 (s, 2 H) 6,74 - 6,84 (m, 1 H) 6,86 - 6,99 (m, 2 H) 7,04 - 7,13 (m, 1 H) 7,18 - 7,28 (m, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 1 H) 8,25 - 8,33 (m, 1 H).

Ví dụ 28: axit 5-({[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}amino)-2,2-dimetylpentanoic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 27 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế (68 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,29 (clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,05 (s, 6 H) 1,25 - 1,48 (m, 4 H) 2,64 - 2,76 (m, 2 H) 2,92 - 3,07 (m, 2 H) 3,57 - 3,72 (m, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 6,66 - 6,77 (m, 1 H) 6,87 - 7,16 (m, 4 H) 7,26 - 7,42 (m, 1 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 8,14 - 8,26 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 28(1)

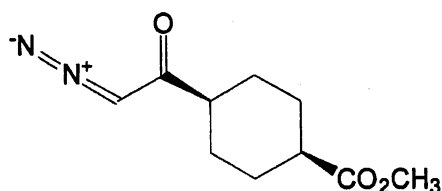
Este tương ứng của hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 10 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 27 $\rightarrow$ Ví dụ 28 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 28(1): axit 4-({[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}amino)-2,2-dimetylbutanoic

TLC:Rf 0,48 (clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,10 (s, 6 H) 1,55 - 1,69 (m, 2 H) 2,63 - 2,77 (m, 2 H) 2,95 - 3,10 (m, 2 H) 3,57 - 3,68 (m, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 6,58 - 6,68 (m, 1 H) 6,88 - 7,15 (m, 4 H) 7,28 - 7,40 (m, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 1 H) 8,15 - 8,23 (m, 1 H) 12,13 (s, 1 H).

Ví dụ 29: metyl cis-4-(diazoxetyl)xyclohexancarboxylat



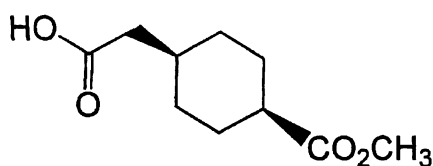
Bổ sung thionyl clorua (4,6 mL) vào dung dịch etyl axetat (5,0 mL) của axit cis-4-(metoxycacbonyl)xyclohexancarboxylic (5,89 g), và hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong vòng 6 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, phản ứng được

cô đặc, và được đồng sôi với toluen. Dung dịch THF : axetonitril (1 : 1) (26 mL) của dầu thu được được bổ sung vào dung dịch 2,0 M (100 mL) của trimethylsilyldiazometan (32 mL) trong hỗn hợp của THF : axetonitril (1 : 1), và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi axit axetic (5 mL) và nước (20 mL) được bổ sung, THF và axetonitril được chiết tách, và dung dịch bicarbonat natri bão hòa trong nước được bổ sung. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa với dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại thu được tinh chế-tách bằng phép sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 80 : 20 $\rightarrow$ 65 : 35 $\rightarrow$ 50 : 50) để thu được hợp chất cần điều chế (5,16 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC : 0,33 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,52 - 1,79 (m, 6 H) 2,00 - 2,16 (m, 2 H) 2,26 - 2,42 (m, 1 H) 2,56 (quin, $J=4,94$ Hz, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 5,30 (s, 1 H).

Ví dụ 30: axit [cis-4-(metoxycarbonyl)cyclohexyl]axetic

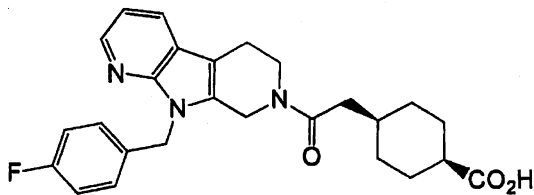


Dung dịch (41 mL) của hợp chất (6,06 g) được sản xuất trong Ví dụ 29 trong hỗn hợp của THF : nước (10 : 1) được bổ sung từng giọt vào dung dịch (80 mL) của bạc trifloaxetat (318 mg) và triethylamin (12,1 mL) trong hỗn hợp của THF : nước (10 : 1) tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi THF được chưng cất loại bỏ, t-butyl methyl ete (120 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được lọc bằng Xelit, và được chiết bằng dung dịch bicarbonat natri bão hòa trong nước (350 mL). Pha nước được phân tách, và axit clohydric 5N (65 mL) được bổ sung, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được hợp chất cần điều chế (3,75 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC: R_f 0,70 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,25 - 1,40 (m, 2 H) 1,50 - 1,74 (m, 4 H) 1,87 - 2,07 (m, 3 H) 2,30 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H) 2,57 (quin, $J=5,03$ Hz, 1 H) 3,69 (s, 3 H).

Ví dụ 31: axit cis-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 30 và hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 và Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế (53 mg) có tính chất vật lý như sau.

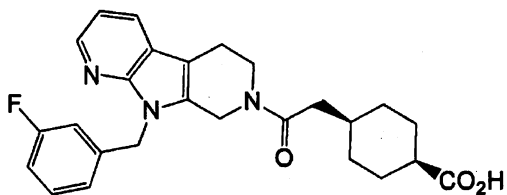
TLC:Rf 0,34 (etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,04 - 1,29 (m, 2 H) 1,32 - 1,63 (m, 4 H) 1,65 - 1,96 (m, 3 H) 2,13 - 2,47 (m, 3 H) 2,62 - 2,85 (m, 2 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 5,39 - 5,54 (m, 2 H) 7,02 - 7,30 (m, 5 H) 7,81 - 7,94 (m, 1 H) 8,16 - 8,28 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(1) - Ví dụ 31(198)

Este tương ứng của axit cis-4-(metoxycarbonyl)cyclohexancarboxylic, và halogenua tương ứng của 4-flobenzyl clorua được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 29 → Ví dụ 30 → Ví dụ 31 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 31(1): axit cis-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic



TLC:Rf 0,49 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,10 - 1,31 (m, 2 H), 1,34 - 1,60 (m, 4 H), 1,63 - 1,96 (m, 3 H), 2,11 - 2,45 (m, 3 H), 2,61 - 2,84 (m, 2 H), 3,68 - 3,87 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 5,42 - 5,57 (m, 2 H), 6,85 - 7,15 (m, 4 H), 7,26 - 7,40 (m, 1 H), 7,84 - 7,96 (m, 1 H), 8,16 - 8,26 (m, 1 H), 12,03 (s, 1 H).

Ví dụ 31(2): axit trans-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,45 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,73 - 1,37 (m, 4 H), 1,45 - 1,92 (m, 5 H), 1,94 - 2,36 (m, 3 H), 2,62 - 2,85 (m, 2 H), 3,69 - 3,85 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,43 - 5,56 (m, 2 H), 6,85 - 7,17 (m, 4 H), 7,27 - 7,41 (m, 1 H), 7,85 - 7,95 (m, 1 H), 8,16 - 8,26 (m, 1 H), 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 31(3): axit cis-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,39 (etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,08 - 1,31 (m, 2 H) 1,35 - 1,61 (m, 4 H) 1,69 - 1,96 (m, 3 H) 2,16 - 2,46 (m, 3 H) 2,62 - 2,86 (m, 2 H) 3,69 - 3,87 (m, 2 H) 4,60 - 4,73 (m, 2 H) 5,41 - 5,58 (m, 2 H) 6,86 - 7,04 (m, 2 H) 7,05 - 7,16 (m, 1 H) 7,21 - 7,36 (m, 1 H) 7,83 - 7,96 (m, 1 H) 8,16 - 8,26 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(4): axit cis-4-{2-oxo-2-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,37 (etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,08 - 1,29 (m, 2 H) 1,34 - 1,63 (m, 4 H) 1,70 - 1,96 (m, 3 H) 2,22 - 2,46 (m, 3 H) 2,63 - 2,83 (m, 2 H) 3,70 - 3,87 (m, 2 H) 4,61 - 4,75 (m, 2 H) 5,38 - 5,54 (m, 2 H) 6,95 - 7,20 (m, 3 H) 7,85 - 7,97 (m, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 1 H) 12,03 (br s, 1 H).

Ví dụ 31(5): axit cis-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,34 (etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,05 - 1,29 (m, 2 H) 1,33 - 1,61 (m, 4 H) 1,68 - 1,94 (m, 3 H) 2,14 - 2,47 (m, 3 H) 2,63 - 2,84 (m, 2 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 5,41 - 5,54 (m, 2 H) 7,05 - 7,23 (m, 3 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,85 - 7,95 (m, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(6): axit cis-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,49 (etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,07 - 1,30 (m, 2 H) 1,35 - 1,62 (m, 4 H) 1,71 - 1,96 (m, 3 H) 2,21 - 2,47 (m, 3 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 3,71 - 3,86 (m, 2 H) 4,63 - 4,79 (m, 2 H)

5,37 - 5,57 (m, 2 H) 6,93 - 7,06 (m, 1 H) 7,07 - 7,17 (m, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 1 H)
7,86 - 7,96 (m, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(7): axit cis-4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,53(etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,09 - 1,30 (m, 2 H) 1,37 - 1,61 (m, 4 H) 1,74 - 1,94 (m, 3 H)
2,18 - 2,47 (m, 3 H) 2,65 - 2,84 (m, 2 H) 3,72 - 3,86 (m, 2 H) 4,61 - 4,71 (m, 2 H)
5,44 - 5,56 (m, 2 H) 6,81 - 6,91 (m, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H)
7,43 - 7,53 (m, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 1 H) 8,17 - 8,23 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(9): axit cis-4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,47(etyl axetat: metanol=19:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,10 - 1,30 (m, 2 H) 1,35 - 1,64 (m, 4 H) 1,68 - 1,95 (m, 3 H)
2,22 - 2,47 (m, 3 H) 2,63 - 2,83 (m, 2 H) 3,72 - 3,85 (m, 2 H) 4,58 - 4,72 (m, 2 H)
5,46 - 5,60 (m, 2 H) 6,84 - 6,99 (m, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 1 H) 7,16 - 7,28 (m, 1 H)
7,86 - 7,95 (m, 1 H) 8,16 - 8,24 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(10): axit cis-4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,43 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=484 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(13): axit cis-4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,43 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=500 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(14): axit cis-4-{2-[9-(4-xyanobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,48 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,05 - 1,31 (m, 2 H) 1,33 - 1,63 (m, 4 H) 1,66 - 1,96 (m, 3 H)
2,14 - 2,47 (m, 3 H) 2,64 - 2,85 (m, 2 H) 3,70 - 3,85 (m, 2 H) 4,57 - 4,67 (m, 2 H)
5,46 - 5,58 (m, 2 H) 6,98 - 7,22 (m, 4 H) 7,32 - 7,42 (m, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H)
7,72 - 7,82 (m, 2 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(15): axit cis-4-(2-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,44 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

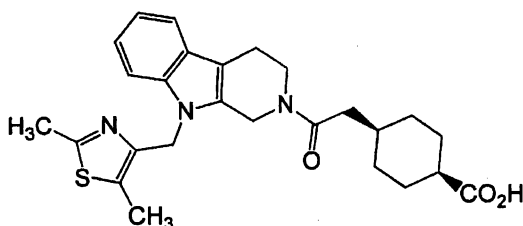
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,07 - 1,30 (m, 2 H) 1,34 - 1,61 (m, 4 H) 1,72 - 1,95 (m, 3 H) 2,21 - 2,47 (m, 3 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 3,72 - 3,87 (m, 2 H) 4,63 - 4,75 (m, 2 H) 5,41 - 5,51 (m, 2 H) 6,98 - 7,16 (m, 2 H) 7,35 - 7,51 (m, 4 H) 8,14 - 8,28 (m, 1 H) 12,04 (br s, 1 H).

Ví dụ 31(17): axit cis-4-(2-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,31 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,09 - 1,31 (m, 2 H) 1,34 - 1,61 (m, 4 H) 1,70 - 1,93 (m, 3 H) 1,93 - 2,04 (m, 3 H) 2,18 - 2,47 (m, 3 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 3,61 - 3,84 (m, 5 H) 4,57 - 4,70 (m, 2 H) 5,26 - 5,48 (m, 3 H) 6,93 - 7,15 (m, 2 H) 7,35 - 7,49 (m, 2 H) 12,03 (br s, 1 H).

Ví dụ 31(18): axit cis-4-(2-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic



TLC:Rf 0,36 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,08 - 1,32 (m, 2 H) 1,36 - 1,64 (m, 4 H) 1,69 - 1,97 (m, 3 H) 2,21 - 2,47 (m, 9 H) 2,59 - 2,81 (m, 2 H) 3,66 - 3,83 (m, 2 H) 4,64 - 4,75 (m, 2 H) 5,41 - 5,56 (m, 2 H) 6,97 - 7,07 (m, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 1 H) 7,37 - 7,52 (m, 2 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(21): axit cis-4-(2-{9-[(4-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,38 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=472$ ($M + H$) $^+$.

Ví dụ 31(22): axit cis-4-(2-{9-[(2,5-dimetyl-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,40 (clorofom: metanol=10:1);

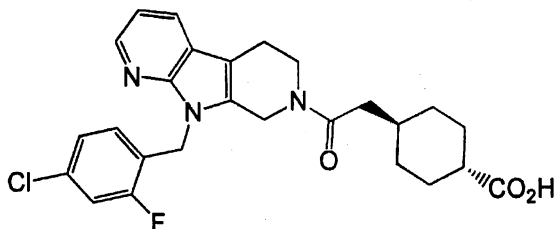
MS (FAB, Pos.) : $m/z=466$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(23): axit trans-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,39 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,81 - 1,09 (m, 2 H) 1,20 - 1,38 (m, 2 H) 1,53 - 1,94 (m, 5 H) 2,02 - 2,16 (m, 1 H) 2,20 - 2,39 (m, 2 H) 2,64 - 2,84 (m, 2 H) 3,70 - 3,87 (m, 2 H) 4,65 - 4,74 (m, 2 H) 5,41 - 5,54 (m, 2 H) 7,01 (ddd, J=10,79, 8,87, 7,04 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J=7,78, 4,67 Hz, 1 H) 7,54 - 7,69 (m, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,21 (dd, J=4,67, 1,37 Hz, 1 H) 11,98 (s, 1 H).

Ví dụ 31(24): axit trans-4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic



TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,77 - 1,10 (m, 2 H) 1,13 - 1,38 (m, 2 H) 1,48 - 1,94 (m, 5 H) 2,00 - 2,39 (m, 3 H) 2,62 - 2,86 (m, 2 H) 3,70 - 3,87 (m, 2 H) 4,61 - 4,72 (m, 2 H) 5,43 - 5,57 (m, 2 H) 6,78 - 6,91 (m, 1 H) 7,11 (dd, J=7,68, 4,76 Hz, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 1 H) 8,20 (dd, J=4,76, 1,46 Hz, 1 H) 11,98 (s, 1 H).

Ví dụ 31(26): axit trans-4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,77 - 1,11 (m, 2 H) 1,12 - 1,42 (m, 2 H) 1,54 - 1,93 (m, 5 H) 2,01 - 2,18 (m, 1 H) 2,18 - 2,40 (m, 2 H) 2,61 - 2,88 (m, 2 H) 3,68 - 3,87 (m, 2 H) 4,60 - 4,74 (m, 2 H) 5,44 - 5,63 (m, 2 H) 6,84 - 7,01 (m, 1 H) 7,11 (dd, J=7,87, 4,76 Hz, 1 H) 7,22 (td, J=8,83, 1,74 Hz, 1 H) 7,85 - 7,96 (m, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 1 H) 11,98 (s, 1 H).

Ví dụ 31(27): axit trans-4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,57 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=967$ ($2M + H$)⁺, 484 ($M + H$)⁺.

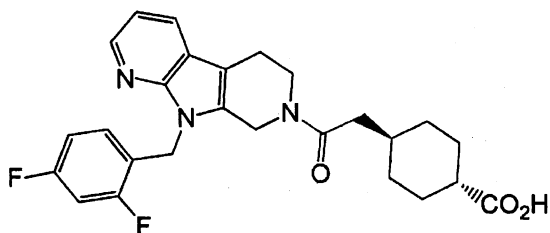
Ví dụ 31(30): axit trans-4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,57 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=500$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(31): axit trans-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,34 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=450$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(32): axit trans-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic



T

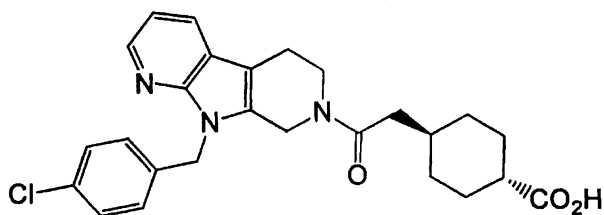
LC:Rf 0,37 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,75 - 1,37 (m, 4 H), 1,45 - 1,92 (m, 5 H), 1,92 - 2,38 (m, 3 H), 2,62 - 2,84 (m, 2 H), 3,68 - 3,84 (m, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 5,38 - 5,56 (m, 2 H), 6,86 - 7,03 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz), 7,21 - 7,36 (m, 1 H), 7,84 - 7,94 (m, 1 H), 8,20 (dd, J = 4,8, 1,2Hz, 1 H), 11,97 (s, 1 H).

Ví dụ 31(33): axit trans-4-{2-oxo-2-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,34 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=486$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(34): axit trans-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic



TLC:Rf 0,36 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,75 - 1,38 (m, 4 H), 1,40 - 1,92 (m, 5 H), 1,96 - 2,40 (m, 3 H), 2,63 - 2,84 (m, 2 H), 3,65 - 3,84 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,39 - 5,54 (m, 2 H), 7,04 - 7,23 (m, 3 H), 7,30 - 7,43 (m, 2 H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,16 - 8,26 (m, 1 H), 11,96 (s, 1 H).

Ví dụ 31(36): axit trans-4-(2-{9-[(4-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,40 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,78 - 1,10 (m, 2 H) 1,12 - 1,39 (m, 2 H) 1,51 - 1,93 (m, 5 H) 2,00 - 2,18 (m, 1 H) 2,20 - 2,39 (m, 2 H) 2,60 - 2,83 (m, 2 H) 3,69 - 3,86 (m, 2 H) 4,70 - 4,82 (m, 2 H) 5,54 - 5,67 (m, 2 H) 7,02 - 7,18 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,85 - 7,94 (m, 1 H) 8,19 - 8,28 (m, 1 H) 11,98 (s, 1 H).

Ví dụ 31(37): axit trans-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,41(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,80 - 1,10 (m, 2 H) 1,13 - 1,39 (m, 2 H) 1,53 - 1,95 (m, 5 H) 2,00 - 2,18 (m, 1 H) 2,21 - 2,38 (m, 2 H) 2,60 - 2,81 (m, 2 H) 3,69 - 3,85 (m, 2 H) 4,72 - 4,81 (m, 2 H) 5,50 - 5,63 (m, 2 H) 6,90 - 7,05 (m, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 8,20 - 8,28 (m, 1 H) 11,97 (br s, 1 H).

Ví dụ 31(38): axit trans-4-(2-{9-[(2,5-dimetyl-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,44(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,75 - 1,09 (m, 2 H) 1,14 - 1,38 (m, 2 H) 1,47 - 1,93 (m, 5 H) 2,02 - 2,37 (m, 6 H) 2,38 - 2,46 (m, 3 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 4,57 - 4,70 (m, 2 H) 5,21 - 5,34 (m, 2 H) 6,19 - 6,29 (m, 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 1 H) 8,19 - 8,28 (m, 1 H) 11,98 (s, 1 H).

Ví dụ 31(39): axit cis-4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,39 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,09 - 1,31 (m, 2 H) 1,33 - 1,62 (m, 4 H) 1,65 - 1,96 (m, 3 H) 2,19 - 2,48 (m, 3 H) 2,61 - 2,81 (m, 2 H) 3,71 - 3,85 (m, 2 H) 4,66 - 4,75 (m, 2 H) 5,30 - 5,42 (m, 2 H) 6,89 - 6,96 (m, 1 H) 7,05 - 7,24 (m, 2 H) 7,85 - 7,92 (m, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 1 H) 12,04 (br s, 1 H).

Ví dụ 31(41): axit cis-4-(2-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,19 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,08 - 1,65 (m, 9 H) 1,70 - 2,07 (m, 6 H) 2,28 - 2,47 (m, 3 H) 3,47 - 3,58 (m, 2 H) 3,72 - 3,79 (m, 3 H) 4,62 - 4,71 (m, 2 H) 5,40 - 5,55 (m, 2 H) 5,56 - 5,74 (m, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 1 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(42): axit cis-4-(2-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,21 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,07 - 1,65 (m, 9 H) 1,69 - 2,02 (m, 3 H) 2,30 - 2,50 (m, 9 H) 3,45 - 3,57 (m, 2 H) 4,64 - 4,75 (m, 2 H) 5,47 - 5,62 (m, 2 H) 7,03 - 7,14 (m, 1 H) 8,01 - 8,09 (m, 1 H) 8,18 - 8,26 (m, 1 H) 12,04 (br s, 1 H).

Ví dụ 31(44): axit trans-4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,39 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=472$ (M + H) $^+$.

Ví dụ 31(46): axit cis-4-{2-oxo-2-[9-(2,3,4,6-tetraflorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,41 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=504$ (M + H) $^+$.

Ví dụ 31(47): axit trans-4-{2-oxo-2-[9-(2,3,4,6-tetraflorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,41 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=504$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(48): axit cis-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,37(metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,09 - 1,32 (m, 2 H) 1,37 - 1,63 (m, 4 H) 1,71 - 1,95 (m, 3 H) 2,22 - 2,49 (m, 3 H) 2,59 - 2,82 (m, 2 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 4,68 - 4,83 (m, 2 H) 5,48 - 5,64 (m, 2 H) 6,90 - 7,05 (m, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 1 H) 8,20 - 8,29 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ví dụ 31(50): axit trans-4-{2-[9-(4-xyanobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC : Rf 0,43 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=485$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(51): axit trans-4-(2-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC : Rf 0,38 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=495$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(52): axit trans-4-(2-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC :Rf 0,35 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=478$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(53): axit trans-4-(2-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,35 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.) : $m/z=495$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(54): axit trans-4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,47 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=468$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(55): axit trans-4-{2-oxo-2-[9-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,47 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=468$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(56): axit trans-4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,47 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=967$ ($2M + H$)⁺, 484 ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(59): axit cis-4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,54 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=935$ ($2M + H$)⁺, 468 ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(60): axit cis-4-{2-oxo-2-[9-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,54 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=971$ ($2M + H$)⁺, 486 ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(61): axit cis-4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,54 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=967$ ($2M + H$)⁺, 484 ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(62): axit cis-4-{2-[9-(3,4-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,54 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=999$ ($2M + H$)⁺, 500 ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(63): axit trans-4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,39 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=468$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(64): axit trans-4-{2-[9-(3-clo-5-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,39 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=484$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(65): axit cis-4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,39 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=935$ ($2M + H$)⁺, 468 ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(66): axit cis-4-{2-[9-(3-clo-5-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,39 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=967$ ($2M + H$)⁺, 484 ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(75): axit trans-4-(2-{9-[(5-flo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,34 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=456$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(76): axit cis-4-(2-{9-[(5-flo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,35 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=456$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(77): axit trans-4-(2-{9-[(5-flo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,33 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=456$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(78): axit cis-4-(2-{9-[(5-flo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,36 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=456$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(79): axit (cis-4-{[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}xyclohexyl)axetic

TLC:Rf 0,45 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,16 - 1,69 (m, 9 H), 1,88 - 2,23 (m, 3 H), 2,59 - 2,89 (m, 2 H), 3,69 - 3,85 (m, 2 H), 4,55 - 4,70 (m, 2 H), 5,42 - 5,57 (m, 2 H), 6,87 - 7,00 (m, 2 H), 7,00 - 7,16 (m, 2 H), 7,27 - 7,40 (m, 1 H), 7,90 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=4,0 Hz, 1

H), 11,99 (s, 1 H).

Ví dụ 31(80): axit (trans-4-{[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}xyclohexyl)axetic

TLC:Rf 0,45 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,77 - 1,15 (m, 2 H), 1,19 - 1,81 (m, 7 H), 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 2,58 - 2,86 (m, 3 H), 3,78 (t, J=5,2 Hz, 2 H), 4,55 - 4,72 (m, 2 H), 5,40 - 5,58 (m, 2 H), 6,85 - 7,02 (m, 2 H), 7,02 - 7,16 (m, 2 H), 7,28 - 7,40 (m, 1 H), 7,90 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,16 - 8,28 (m, 1 H), 12,00 (s, 1 H).

Ví dụ 31(81): axit 3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}benzoic

TLC:Rf 0,33 (etyl axetat);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 2,66 - 2,80 (m, 2 H) 3,75 - 3,98 (m, 4 H) 4,62 - 4,77 (m, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,87 - 7,01 (m, 2 H) 7,01 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 - 7,56 (m, 3 H) 7,70 - 7,98 (m, 3 H) 8,17 - 8,28 (m, 1 H) 12,90 (br s, 1 H).

Ví dụ 31(82): axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}benzoic

TLC:Rf 0,19 (etyl axetat);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 2,62 - 2,80 (m, 2 H) 3,73 - 4,00 (m, 4 H) 4,61 - 4,77 (m, 2 H) 5,42 - 5,53 (m, 2 H) 6,85 - 7,00 (m, 2 H) 7,00 - 7,16 (m, 2 H) 7,21 - 7,43 (m, 3 H) 7,73 - 7,97 (m, 3 H) 8,16 - 8,26 (m, 1 H) 12,82 (br s, 1 H).

Ví dụ 31(83): axit 4-{2-[9-(4-xyanobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}benzoic

TLC:Rf 0,24 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos.) : m/z=451 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(84): axit 4-(2-{9-[(6-clo-3-pyridinyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)benzoic

TLC:Rf 0,20 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos.) : m/z=461 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(86): axit 4-(2-{9-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)benzoic

TLC:Rf 0,14 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=444$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(87): axit 4-(2-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)benzoic

TLC:Rf 0,15 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=461$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(88): axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)benzoic

TLC:Rf 0,36 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=466$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(90): axit 4-{[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}benzoic

TLC:Rf 0,17 (etyl axetat);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2,75 - 2,92 (m, 2 H) 3,50 - 4,08 (m, 2 H) 4,43 - 4,88 (m, 2 H) 5,20 - 5,64 (m, 2 H) 6,49 - 7,67 (m, 7 H) 7,79 - 8,09 (m, 3 H) 8,18 - 8,29 (m, 1 H) 13,17 (br s, 1 H).

Ví dụ 31(91): axit (4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-piperidinyl)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,41 (metylen clorua: metanol: 28% amoniac trong nước=15:5:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=527$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(93): axit (4-{[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]cacbonyl}-1-piperidinyl)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,09(clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,62 - 2,11 (m, 4 H) 2,63 - 3,63 (m, 7 H) 3,73 - 4,18 (m, 4 H) 4,55 - 4,82 (m, 2 H) 4,87 - 5,34 (m, 1 H) 5,47 - 5,67 (m, 2 H) 6,87 - 7,25 (m, 4 H) 7,27 - 7,42 (m, 1 H) 7,90 - 8,07 (m, 1 H) 8,20 - 8,32 (m, 1 H) 9,97 - 10,37 (m, 1 H).

Ví dụ 31(94): axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-etoxybenzoic

TLC:Rf 0,60 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=506$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(95): 2-etoxy-axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}benzoic

TLC:Rf 0,60 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=975 (2M + H)⁺, 488 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(98): axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,20 (hexan: etyl axetat=1:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=494 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(99): axit (3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)axetic

TLC:Rf 0,65 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=915 (2M + H)⁺, 458 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(100): axit (3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}phenyl)axetic

TLC:Rf 0,65 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=951 (2M + H)⁺, 476 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(102): axit cis-3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclobutancarboxylic

TLC:Rf 0,52 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=422 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(103): axit 4-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}benzoic

TLC:Rf 0,40 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2,60 - 2,98 (m, 6 H), 3,68 - 3,86 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 6,84 - 7,14 (m, 4 H), 7,22 - 7,42 (m, 3 H), 7,75 - 7,85 (m, 1 H), 7,89 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1 H), 12,8 (brs, 1 H).

Ví dụ 31(104): axit 4-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}benzoic

TLC:Rf 0,40 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2,63 - 2,96 (m, 6 H), 3,66 - 3,84 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 6,78 - 7,03 (m, 2 H), 7,09 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H), 7,16 - 7,42 (m, 3 H), 7,67 - 7,86 (m, 2 H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,15-8,22 (m, 1 H), 12,7 (brs, 1 H).

Ví dụ 31(106): axit 3-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl} benzoic

TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2,60 - 2,92 (m, 6 H), 3,70 - 3,84 (m, 2 H), 4,58 - 4,68 (m, 2 H), 5,43 - 5,50 (m, 2 H), 6,84 - 7,14 (m, 4 H), 7,22 - 7,55 (m, 3 H), 7,63 - 7,92 (m, 3 H), 8,20 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1 H), 12,8 (brs, 1 H).

Ví dụ 31(107): axit 3-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl} benzoic

TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2,60 - 2,96 (m, 6 H), 3,68 - 3,84 (m, 2 H), 4,60 - 4,72 (m, 2 H), 5,45 (s, 2 H), 6,80 - 7,02 (m, 2 H), 7,08 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H), 7,15 - 7,54 (m, 3 H), 7,63 - 7,91 (m, 3 H), 8,15 - 8,21 (m, 1 H), 12,8 (brs, 1 H).

Ví dụ 31(109): axit cis-3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} xyclobutancarboxylic

TLC:Rf 0,49 (etyl axetat);

MS (FAB, Pos.): m/z=440 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(111): axit trans-3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} xyclobutancarboxylic

TLC:Rf 0,32 (etyl axetat);

MS (FAB, Pos.): m/z=422 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(112): axit trans-3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} xyclobutancarboxylic

TLC:Rf 0,25 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=440 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(114): axit 2-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl} benzoic

TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=458 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(115): axit 2-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl} benzoic

TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=476 (M + H)⁺.

Ví dụ 31(120): axit 5-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-thiophencarboxylic
TLC:Rf 0,13 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=464$ (M + H)⁺.

Ví dụ 31(121): axit 5-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-thiophencarboxylic
TLC:Rf 0,20 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=482$ (M + H)⁺.

Ví dụ 31(123): axit 4-{2-[9-(2-xyclohexyletyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}benzoic
TLC:Rf 0,45 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=446$ (M + H)⁺.

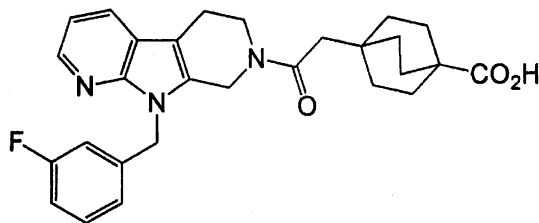
Ví dụ 31(124): axit (4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}phenyl)axetic
TLC:Rf 0,36 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=458$ (M + H)⁺.

Ví dụ 31(125): axit (4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}phenyl)axetic
TLC:Rf 0,36 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=476$ (M + H)⁺.

Ví dụ 31(127): axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic

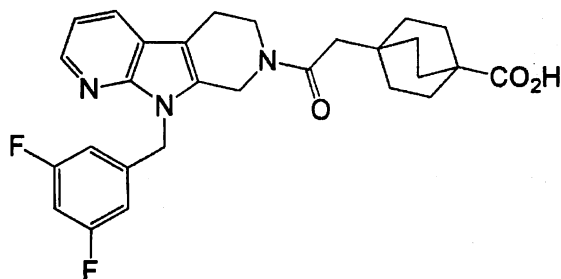


TLC:Rf 0,35 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=476$ (M + H)⁺.

Ví dụ 31(128): axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-

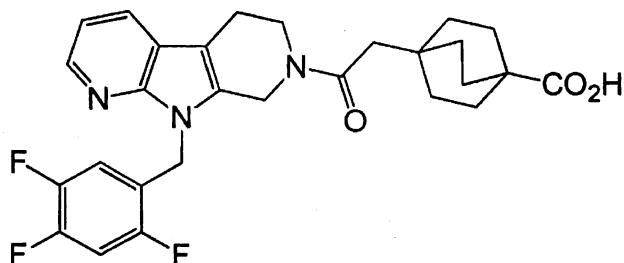
carboxylic



TLC:Rf 0,46 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=494$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(129): axit 4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic



TLC:Rf 0,46 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=512$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(130): axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,44 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=498$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(131): axit (2-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}phenyl)axetic

TLC:Rf 0,30 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=458$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(132): axit (2-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}phenyl)axetic

TLC:Rf 0,30 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=476$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(134): axit 4-{(1E)-3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxo-1-propen-1-yl}benzoic

TLC:Rf 0,15 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=456$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(135): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1,2,2-trimetylxclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,45 (clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=478$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(137): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1,2,2-trimetylxclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,49 (clorofom: metanol:nước=10:1:0,1);

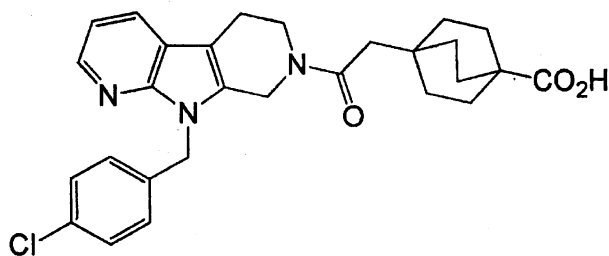
MS (FAB, Pos.): $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(139): axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,48 (etyl axetat);

MS (FAB, Pos.): $m/z=476$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(140): axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic



TLC:Rf 0,50 (etyl axetat);

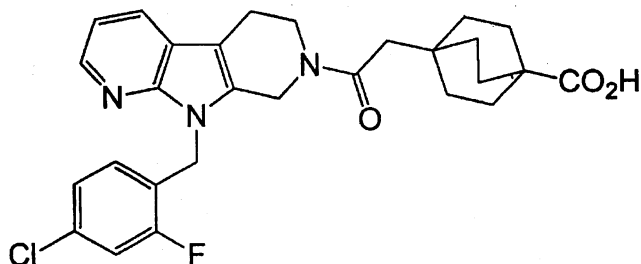
MS (FAB, Pos.): $m/z=492$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(141): axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,50 (etyl axetat);

MS (FAB, Pos.): $m/z=492$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(142): axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic



TLC:Rf 0,57 (etyl axetat);

MS (FAB, Pos.): $m/z=510$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(143): axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,45 (etyl axetat);

MS (FAB, Pos.): $m/z=510$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(145): axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,48 (etyl axetat);

MS (FAB, Pos.): $m/z=498$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(146): axit (1S,3S)-3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1,2,2-trimetylcyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,45 (clorofom: metanol: nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=478$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(151): axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,71 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=510$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(156): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1,2,2-

trimethylxyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,43 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(158): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,34 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

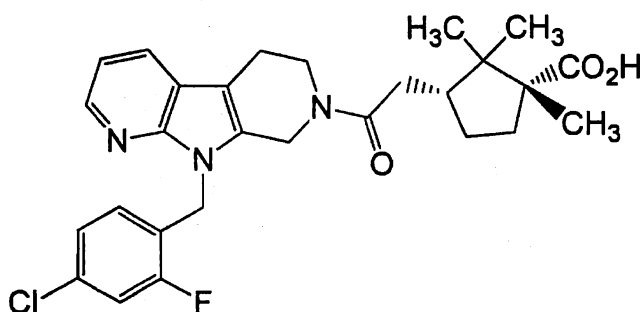
MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=494$ ($M + H$)⁺, 460.

Ví dụ 31(159): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,34 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=494$ ($M + H$)⁺, 460.

Ví dụ 31(160): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic



TLC:Rf 0,34 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

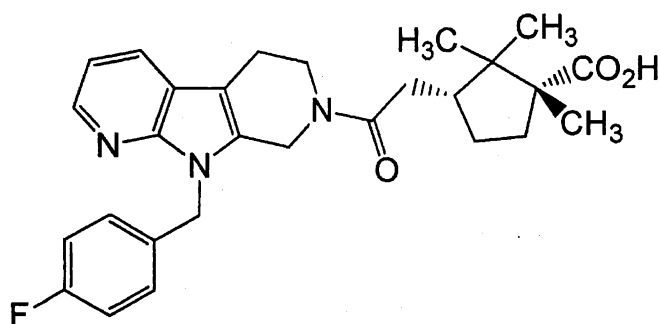
MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=512$ ($M + H$)⁺, 478.

Ví dụ 31(161): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,34 (clorofom: metanol: nước=10:1:0,1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=512$ ($M + H$)⁺, 478.

Ví dụ 31(162): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimethylxyclopentancarboxylic



TLC:Rf 0,41 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=478$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(163): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1,2,2-trimetylxcyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,43 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

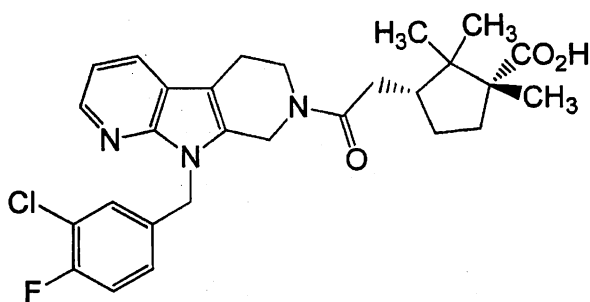
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(166): axit (1R,3R)-1,2,2-trimetyl-3-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=514$ ($M + H$)⁺.

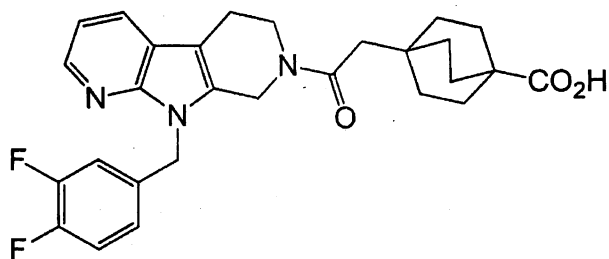
Ví dụ 31(169): axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1,2,2-trimetylxcyclopentancarboxylic



TLC:Rf 0,33 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=512$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(170): axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic



T

LC:Rf 0,22 (hexan: etyl axetat=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=494$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(173): axit (1S,3S)-3-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimetylxcyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,41 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(177): axit (1R,3R)-3-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-1,2,2-trimetylxcyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,31 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

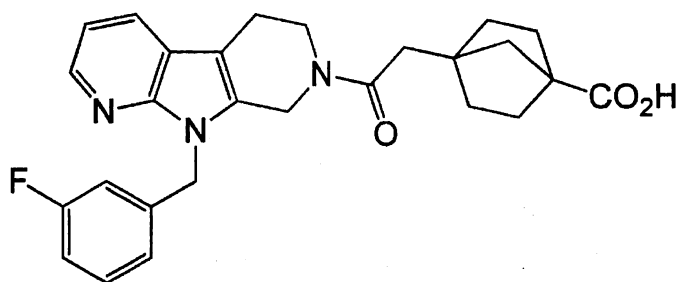
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=500$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(178): axit (1R,3R)-3-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-1,2,2-trimetylxcyclopentancarboxylic

TLC:Rf 0,31 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=500$ ($M + H$)⁺.

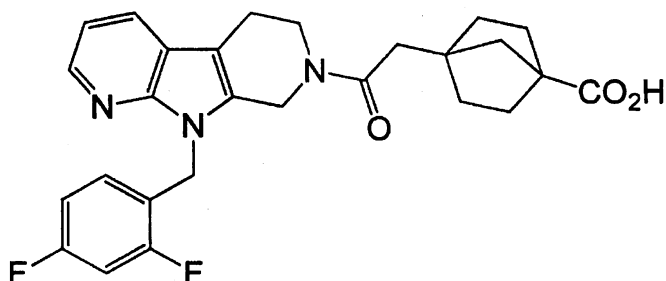
Ví dụ 31(181): axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic



TLC:Rf 0,51 (clorofom: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=462$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(182): axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic



TLC:Rf 0,48 (clorofom: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=480$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(183): axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,65 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

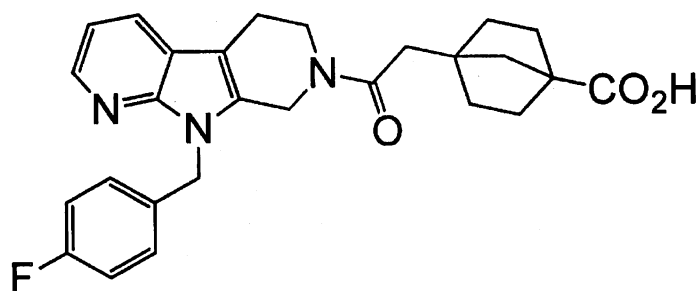
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=480$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(184): axit 4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,33 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=498$ ($M + H$)⁺.

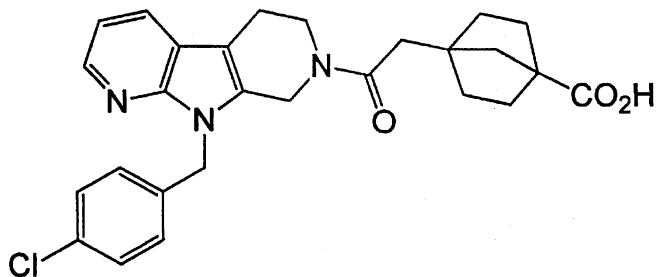
Ví dụ 31(188): axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic



TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=462$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(189): axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic



TLC:Rf 0,48 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=478$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(190): axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,49 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 40 V): $m/z=478$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(191): axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(192): axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,54 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 40 V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 31(193): axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,61 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

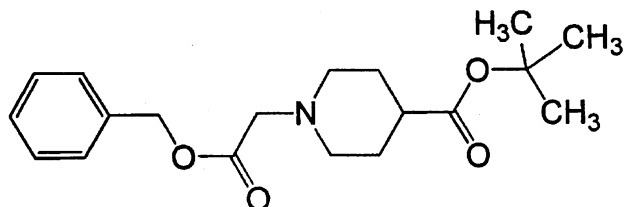
Ví dụ 31(195): axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic

TLC:Rf 0,61 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ES, Pos.): $m/z=480$ (M+H)⁺.

Ví dụ 32: tert-butyl 1-[2-(benzyloxy)-2-oxoethyl]piperidin-4-carboxylat

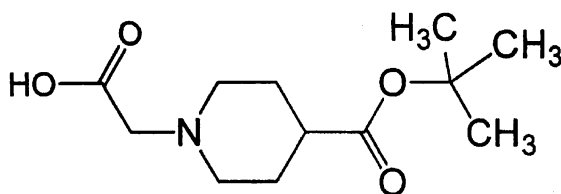


Bổ sung diisopropyletylamin (4,4 mL) vào huyền phù (39 mL) của tert-butyl piperidin-4-carboxylat (2,6 g) trong axetonitril, sau đó, benzyl bromoaxetat (2,0 mL) được bổ sung tại nhiệt độ phòng theo từng phần, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 4 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 1 : 3 → 0 : 1) để thu được hợp chất cần điều chế (3,4 g) có tính chất vật lý như sau .

TLC:Rf 0,66 (hexan: etyl axetat=2 : 1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,44 (s, 9 H) 1,68 - 1,92 (m, 4 H) 2,10 - 2,35 (m, 3 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,26 (s, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,25 - 7,41 (m, 5 H).

Ví dụ 33: axit [4-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-1-yl]axetic

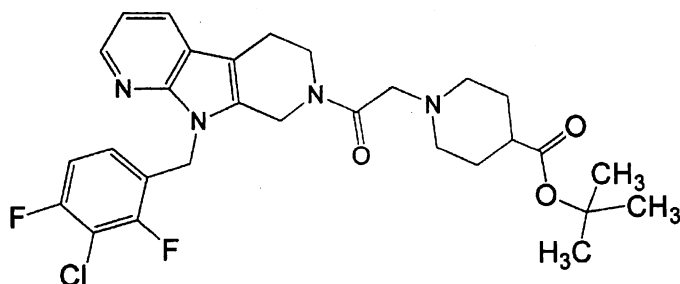


Hợp chất (3,4 g) được sản xuất trong Ví dụ 32 được hòa tan trong ethanol (41 mL), 5% Pd/C (sản phẩm khan 50%, 340 mg) được bổ sung dưới môi trường khí argon, và hydro được thổi vào dung dịch trong vòng 2,5 giờ đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng. Sau khi hệ thống được thay thế bằng argon, chất xúc tác được lọc để tách ra sử dụng Xelit, và hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (2,5 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,30 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,44 (s, 9 H) 1,97 - 2,25 (m, 4 H) 2,40 - 2,54 (m, 1 H) 2,95 - 3,45 (m, 4 H) 3,46 (s, 2 H) 7,43 - 7,96 (br.s, 1 H).

Ví dụ 34: tert-butyl 1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}piperidin-4-carboxylat



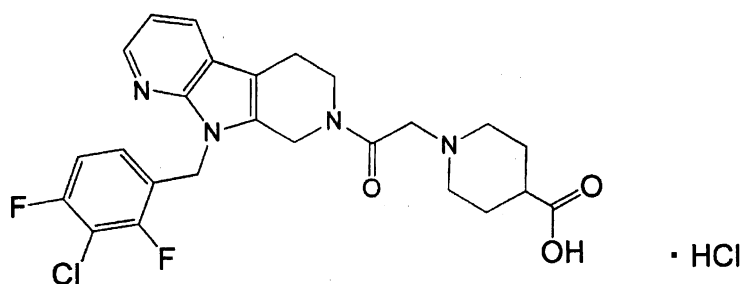
Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 33 và hợp chất

tetrahydropyridopyrrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 $\rightarrow$ Ví dụ 5 $\rightarrow$ Ví dụ 6 $\rightarrow$ Ví dụ 7 $\rightarrow$ Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 để thu được hợp chất cần điều chế (50 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,58 (diclometan: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,42 - 1,44 (m, 9 H) 1,48 - 1,95 (m, 4 H) 2,00 - 2,28 (m, 3 H) 2,68 - 2,96 (m, 4 H) 3,13 - 3,30 (m, 2 H) 3,84 - 3,98 (m, 2 H) 4,65 - 4,88 (m, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 6,70 - 7,16 (m, 3 H) 7,81 (dd, $J=7,8, 1,5$ Hz, 1 H) 8,23 - 8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 35: axit 1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidincarboxylic hydroclorua



Lần lượt bổ sung dung dịch 4N (4 mL) của hydro clorua trong dioxan, và nước (0,1 mL) vào hợp chất (30 mg) được sản xuất trong Ví dụ 34 tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và chất rắn thu

được rửa với etyl axetat, được lọc tách ra và được sấy để thu được hợp chất cần điều chế (25 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,23 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,71 - 2,31 (m, 4 H) 2,64 - 4,53 (m, 12 H) 4,63 - 4,80 (m, 2 H) 5,51 - 5,63 (m, 2 H) 6,91 - 7,04 (m, 1 H) 7,14 (dd, $J=7,7, 4,8$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,28 (m, 1 H) 7,87 - 8,02 (m, 1 H) 8,23 (dd, $J=4,7, 1,4$ Hz, 1 H) 9,47 - 9,77 (m, 1 H).

Ví dụ 35(1) - Ví dụ 35(122) và Ví dụ tham khảo 1

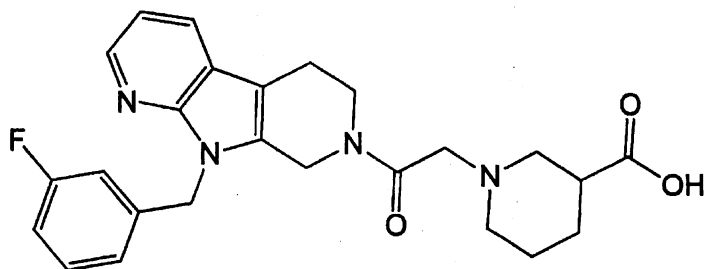
Hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 $\rightarrow$ Ví dụ 5 $\rightarrow$ Ví dụ 6 $\rightarrow$ Ví dụ 7 $\rightarrow$ Ví dụ 1 và este tương ứng của axit [4-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-1-yl]axetic được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 $\rightarrow$ Ví dụ 34 $\rightarrow$ Ví dụ 35 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 35(1): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-piperidincarboxylic

TLC:Rf 0,22 (clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 0,93 - 2,37 (m, 6 H), 2,60 - 4,20 (m, 9 H), 4,44 - 5,36 (m, 2 H), 5,39 - 5,61 (m, 2 H), 6,85 - 7,17 (m, 4 H), 7,23 - 7,44 (m, 1 H), 7,82 - 7,98 (m, 1 H), 8,13 - 8,26 (m, 1 H), 8,83 - 13,71 (m, 1 H).

Ví dụ 35(2): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-3-piperidincarboxylic



TLC:Rf 0,09 (clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,29 - 2,23 (m, 4 H), 2,64 - 4,29 (m, 11 H), 4,58 - 4,84 (m, 2 H), 5,34 - 5,67 (m, 2 H), 6,80 - 7,21 (m, 4 H), 7,26 - 7,43 (m, 1 H), 7,80 - 8,04 (m, 1 H), 8,15 - 8,30 (m, 1 H), 9,30 - 13,65 (m, 1 H).

Ví dụ 35(3): axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-3-piperidincarboxylic

TLC:Rf 0,11 (clorofom: metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,56 - 2,09 (m, 4 H), 2,53 - 3,31 (m, 11 H), 3,70 - 3,94 (m, 2 H), 4,51 - 4,70 (m, 2 H), 5,36 - 5,57 (m, 2 H), 6,68 - 6,98 (m, 3 H), 7,01 - 7,13 (m, 1 H), 7,15 - 7,28 (m, 1 H), 7,74 - 7,85 (m, 1 H), 8,21 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 35(4): axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridincarboxylic

TLC:Rf 0,44 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2,27 - 3,42 (m, 12 H), 3,67 - 3,96 (m, 2 H), 4,47 - 4,71 (m, 2 H), 5,38 - 5,53 (m, 2 H), 6,52 - 6,66 (m, 1 H), 6,70 - 6,99 (m, 3 H), 7,03 - 7,15 (m, 1 H), 7,15 - 7,33 (m, 1 H), 7,73 - 7,86 (m, 1 H), 8,24 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 35(5): axit (1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic

TLC:Rf 0,24 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 0,78 - 2,18 (m, 9 H), 2,56 - 2,87 (m, 4 H), 3,00 - 3,26 (m, 2 H), 3,71 - 4,20 (m, 2 H), 4,54 - 4,85 (m, 2 H), 5,40 - 5,54 (m, 2 H), 6,85 - 7,16 (m, 4 H), 7,27 - 7,40 (m, 1 H), 7,84 - 7,97 (m, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 1 H).

Ví dụ 35(6): axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-4-piperidincarboxylic hydroclorua

TLC:Rf 0,05 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1,70 - 2,43 (m, 4 H) 2,64 - 3,88 (m, 13 H) 4,08 - 4,79 (m, 3 H) 5,45 - 5,59 (m, 2 H) 6,85 - 7,19 (m, 4 H) 7,29 - 7,40 (m, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,23 (dd, $J=4,8, 1,3$ Hz, 1 H) 10,26 (br. s., 1 H).

Ví dụ 35(7): axit 1-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidincarboxylic hydroclorua

TLC:Rf 0,53 (metylen clorua: metanol: 28% amoniac trong nước=15:5:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1. 25 - 1,55 (m, 6 H), 1,70 - 2,15 (m, 5 H), 2,90 - 3,22 (m, 2 H), 3,35 - 3,70 (m, 4 H), 4,25 - 4,52 (m, 2 H), 4,55 - 4,80 (m, 2 H), 5,40 - 5,60 (m, 2 H), 6,82 - 7,04 (m, 1 H), 7,10 (dd, $J=7,8, 4,5$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,16 - 8,26 (m, 1 H), 9,52 - 9,74 (br, 1H), 12,2 - 13,0 (br, 1 H).

Ví dụ 35(9): axit (1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-4-piperidinyl)axetic
 TLC:Rf 0,06 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);
¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,98 - 1,73 (m, 5 H) 1,81 - 3,52 (m, 13 H) 3,72 - 3,82 (m, 2 H)
 4,59 - 4,70 (m, 2 H) 5,44 - 5,54 (m, 2 H) 6,85 - 7,14 (m, 4 H) 7,27 - 7,38 (m, 1 H)
 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,18 - 8,23 (m, 1 H).

Ví dụ 35(10): axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-piperidincarboxylic
 TLC:Rf 0,16 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);
¹H-NMR(CD₃OD):δ 0,82 - 2,33 (m, 6 H) 2,76 - 3,98 (m, 11 H) 4,58 - 4,74 (m, 2 H)
 5,42 - 5,60 (m, 2 H) 6,69 - 7,36 (m, 5 H) 7,92 - 7,99 (m, 1 H) 8,19 - 8,25 (m, 1 H).

Ví dụ 35(11): axit (1-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidinyl)axetic
 TLC:Rf 0,55 (metylen clorua: metanol: 28% amoniac trong nước=15:5:1);
 MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=527 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(14): axit 1-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidincarboxylic
 TLC:Rf 0,23 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);
 MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=484 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(16): axit 1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidincarboxylic
 hydroclorua
 TLC:Rf 0,23 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);
 MS (FAB, Pos.) : m/z=501 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(19): axit 1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidincarboxylic hydroclorua
 TLC:Rf 0,24 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);
 MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=502 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(20): axit 1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidincarboxylic hydroclorua
 TLC:Rf 0,24 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=500$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(23): axit 1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidincarboxylic hydroclorua

TLC:Rf 0,27 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=531$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(24): axit 1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidincarboxylic hydroclorua

TLC:Rf 0,27 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=529$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(26): axit (1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidiny)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,35 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=517$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(28): axit (1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidiny)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,40 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=515$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(30): axit (1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidiny)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,40 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=516$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(32): axit (1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoetyl}-4-piperidiny)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,42 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=514$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(37): axit (1-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,30 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=545$ (M + H)⁺.

Ví dụ 35(38): axit (1-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-piperidinyl)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,31 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=543$ (M + H)⁺.

Ví dụ 35(55): axit [1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,44 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=487$ (M + H)⁺.

Ví dụ 35(56): axit [[1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=515$ (M + H)⁺.

Ví dụ 35(57): axit (4-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-1-piperazinyl)axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,10 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước = 85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2,66 - 4,06 (m, 18 H), 4,32 - 4,94 (m, 4 H), 5,44 - 5,64 (m, 2 H), 6,84 - 7,19 (m, 4 H), 7,27 - 7,42 (m, 1 H), 7,89 - 8,02 (m, 1 H), 8,17 - 8,31 (m, 1 H), 9,47 - 11,85 (m, 1 H).

Ví dụ 35(58): axit (4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,14 (clorofom: metanol: nước = 50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2,65 - 2,96 (m, 2 H), 3,34 - 5,33 (m, 18 H), 5,49 - 5,66 (m, 2

H), 6,85 - 7,23 (m, 4 H), 7,27 - 7,42 (m, 1 H), 7,92 - 8,06 (m, 1 H), 8,19 - 8,31 (m, 1 H).

Ví dụ 35(59): axit (4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,09 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ ppm 2,66 - 2,96 (m, 2 H) 3,22 - 6,05 (m, 21 H) 6,94 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 - 7,28 (m, 2 H) 7,92 - 8,02 (m, 1 H) 8,19 - 8,26 (m, 1 H).

Ví dụ 35(61): axit (4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,05 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 2,68 - 3,00 (m, 2 H) 3,35 - 5,91 (m, 21 H) 7,10 - 7,34 (m, 3 H) 7,50 - 7,54 (m, 1 H) 7,92 - 8,04 (m, 1 H) 8,21 - 8,30 (m, 1 H).

Ví dụ 35(64): axit (4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=517 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(66): axit (4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,47 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=515 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(69): axit (4-{2-[9-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,18 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=546 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(71): axit (4-{2-[9-(3,5-diclobenzyl)-5,5-dimetyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-piperazinyl)axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,18 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (FAB Pos.) : $m/z=544$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(79): axit (1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-3-pyrolidinyl)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,13 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,40 - 2,31 (m, 2 H), 2,61 - 3,91 (m, 15 H), 4,33 - 5,16 (m, 3 H), 5,44 - 5,60 (m, 2 H), 6,83 - 7,22 (m, 4 H), 7,26 - 7,40 (m, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 1 H), 8,19 - 8,28 (m, 1 H), 10,27 - 10,94 (m, 1 H).

Ví dụ 35(80): axit (1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-3-pyrolidinyl)axetic

TLC:Rf 0,18 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,17 - 2,96 (m, 11 H), 3,23 - 4,20 (m, 4 H), 4,57 - 4,81 (m, 2 H), 5,36 - 5,58 (m, 2 H), 6,83 - 7,15 (m, 4 H), 7,26 - 7,41 (m, 1 H), 7,84 - 7,97 (m, 1 H), 8,08 - 8,25 (m, 1 H).

Ví dụ 35(81): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-3-pyrolidincarboxylic

TLC:Rf 0,13 (clorofom: metanol=10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,74 - 2,03 (m, 2 H) 2,58 - 3,70 (m, 10 H) 3,73 - 3,86 (m, 2 H) 4,56 - 4,84 (m, 2 H) 5,37 - 5,57 (m, 2 H) 6,84 - 7,18 (m, 4 H) 7,27 - 7,40 (m, 1 H) 7,84 - 7,96 (m, 1 H) 8,16 - 8,27 (m, 1 H).

Ví dụ 35(82): axit hydroclorua (1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-pyrolidinyl)axetic

TLC:Rf 0,11 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,58 - 2,36 (m, 4 H) 2,61 - 4,83 (m, 14 H) 5,41 - 5,65 (m, 2 H) 6,85 - 7,22 (m, 4 H) 7,28 - 7,44 (m, 1 H) 7,91 - 8,03 (m, 1 H) 8,19 - 8,31 (m, 1 H) 9,65 - 9,92 (m, 1 H).

Ví dụ 35(83): axit (2S)-1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-pyrolidincarboxylic hydroclorua

TLC:Rf 0,18 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1,76 - 2,46 (m, 4 H) 2,65 - 4,48 (m, 11 H) 4,49 - 4,93 (m, 3 H) 5,48 - 5,57 (m, 2 H) 6,85 - 7,20 (m, 4 H) 7,28 - 7,40 (m, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H)

8,19 - 8,28 (m, 1 H) 9,82 (br. s., 1 H).

Ví dụ 35(84): axit (2R)-1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-pyrolidincarboxylic hydroclorua

TLC:Rf 0,19 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(CD₃OD):δ 0,79 - 2,50 (m, 6 H) 2,77 - 4,01 (m, 9 H) 4,55 - 4,76 (m, 2 H) 5,46 - 5,58 (m, 2 H) 6,69 - 7,04 (m, 3 H) 7,15 (dd, J=7,78, 4,85 Hz, 1 H) 7,24 - 7,36 (m, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 1 H).

Ví dụ 35(85): axit (1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-2-pyrolidinyl)axetic hydroclorua

TLC:Rf 0,09 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,56 - 2,05 (m, 4 H) 2,15 - 4,37 (m, 15 H) 4,61 - 4,77 (m, 2 H) 5,46 - 5,57 (m, 2 H) 6,84 - 7,21 (m, 4 H) 7,27 - 7,41 (m, 1 H) 7,90 - 7,99 (m, 1 H) 8,19 - 8,27 (m, 1 H).

Ví dụ 35(86): axit 1-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-3-pyrolidincarboxylic hydroclorua

TLC:Rf 0,05 (clorofom: metanol: 28% amoniac trong nước=85:13:2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 1,95 - 4,42 (m, 17 H) 4,60 - 4,78 (m, 2 H) 5,46 - 5,76 (m, 2 H) 6,84 - 7,19 (m, 4 H) 7,27 - 7,41 (m, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 1 H) 8,19 - 8,26 (m, 1 H).

Ví dụ 35(87): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-carboxylic

TLC:Rf 0,24 (clorofom: metanol=10:1);

MS (FAB, Pos) : m/z=434 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(88): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic

TLC:Rf 0,27 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (FAB, Pos) : m/z=496 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(89): axit (3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-oxo-1-imidazolidinyl)axetic
TLC:Rf 0,10 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 2,64 - 2,89 (m, 2 H), 3,27 - 3,41 (m, 4 H), 3,65 - 3,88 (m, 4 H),
3,98 - 4,19 (m, 2 H), 4,53 - 4,74 (m, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 6,84 - 7,16 (m, 4 H), 7,26 -
7,39 (m, 1 H), 7,85 - 7,95 (m, 1 H), 8,16 - 8,26 (m, 1 H), 12,66 (s, 1 H).

Ví dụ 35(90): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
TLC:Rf 0,58 (clorofom: metanol: nước=5:2:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 2,70 - 2,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,92 (m, 2 H), 4,59 - 4,89 (m, 2 H),
5,42 - 5,57 (m, 2 H), 5,60 - 5,74 (m, 2 H), 6,84 - 7,18 (m, 4 H), 7,25 - 7,40 (m, 1 H),
7,89 - 8,00 (m, 1 H), 8,19 - 8,27 (m, 1 H), 8,49 - 8,59 (m, 1 H), 13,07 (s, 1 H).

Ví dụ 35(91): axit 3-(1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-
yl)propanoic

TLC:Rf 0,30 (clorofom: metanol: nước=50:10:1)

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 2,51 - 2,61 (m, 2 H), 2,67 - 2,95 (m, 4 H), 3,75 - 3,88 (m, 2 H),
4,58 - 4,86 (m, 2 H), 5,42 - 5,60 (m, 4 H), 6,84 - 7,16 (m, 4 H), 7,25 - 7,40 (m, 1 H),
7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 1 H), 8,18 - 8,27 (m, 1 H), 12,12 (s, 1 H).

Ví dụ 35(92): axit (1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)axetic
TLC:Rf 0,72 (clorofom: metanol: nước=5:2:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 2,68 - 2,96 (m, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 3,76 - 3,90 (m, 2 H), 4,60 -
4,85 (m, 2 H), 5,41 - 5,65 (m, 4 H), 6,85 - 7,17 (m, 4 H), 7,25 - 7,41 (m, 1 H), 7,86 (s,
1 H), 7,89 - 7,99 (m, 1 H), 8,18 - 8,27 (m, 1 H), 12,31 (s, 1 H).

Ví dụ 35(93): axit (4-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)axetic
TLC:Rf 0,25 (clorofom: metanol: nước=9:3:0,2);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 2,62 - 2,89 (m, 6 H), 3,70 - 3,87 (m, 2 H), 4,50 - 4,58 (m, 2 H),
4,66 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 6,84 - 7,15 (m, 4 H), 7,24 - 7,39 (m, 1 H), 7,57 - 7,68 (m,
1 H), 7,85 - 7,94 (m, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 1 H).

Ví dụ 35(94): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-
pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-metyl-4-piperidincarboxylic

TLC:Rf 0,49 (clorofom: metanol=4:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=465$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(95): axit 1-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-metyl-4-piperidincarboxylic

TLC:Rf 0,49 (clorofom: metanol=4:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=483$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(97): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-hydroxy-4-piperidincarboxylic

TLC:Rf 0,26 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=467$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(98): axit 1-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-hydroxy-4-piperidincarboxylic

TLC:Rf 0,26 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=485$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(100): axit rel-[(2R,6S)-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimetyl-1-piperaziny]axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,20 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=494$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(101): axit rel-[(2R,6S)-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2,6-dimetyl-1-piperaziny]axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,19 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=512$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(103): axit rel-[(3R,5S)-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3,5-dimetyl-1-piperaziny]axetic

TLC:Rf 0,07 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=494$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 35(104): axit rel-[(3R,5S)-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]acetic

TLC:Rf 0,09 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=512 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(105): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-metoxy-4-piperidincarboxylic

TLC:Rf 0,16 (clorofom: metanol: nước=80:20:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=481 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(106): axit 1-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-4-metoxy-4-piperidincarboxylic

TLC:Rf 0,17 (clorofom: metanol: nước=80:20:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=499 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(109): axit [1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]acetic hydroclorua

TLC:Rf 0,30 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=486 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(111): axit 1-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridincarboxylic

TLC:Rf 0,28 (clorofom: metanol: nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=449 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(112): axit 1-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridincarboxylic

TLC:Rf 0,27 (clorofom: metanol: nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=467 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(114): axit 1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)-4-piperidincarboxylic hydroclorua

TLC:Rf 0,15 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=472 (M + H)⁺.

Ví dụ 35(116): axit [4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoetyl)-1-piperazinyl]axetic dihydroclorua

TLC:Rf 0,09 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=487$ (M + H)⁺.

Ví dụ 35(118): axit (2S)-2-amino-axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic hydroclorua

TLC:Rf 0,13 (clorofom: metanol: nước=80:20:1);

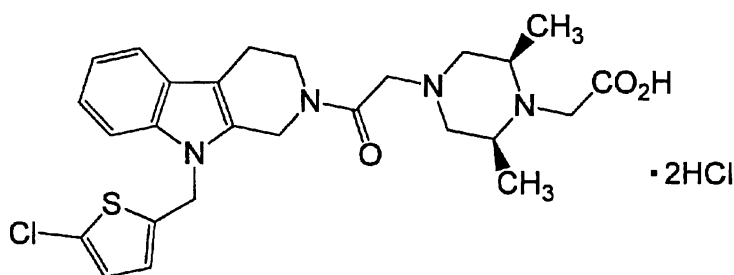
MS (FAB, Pos.): $m/z=425$ (M + H)⁺.

Ví dụ 35(119): (2S)-2-amino-6-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxohexanoic acid hydroclorua

TLC:Rf 0,17 (clorofom: metanol: nước=80:20:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=443$ (M + H)⁺.

Ví dụ 35(122): axit rel-[(2R,6S)-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoetyl)-2,6-dimetyl-1-piperazinyl]axetic dihydroclorua



T

LC:Rf 0,51 (clorofom: metanol: nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=515$ (M + H)⁺.

Ví dụ 35(125): axit 1-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-yl}-2-oxoetyl)-4-metyl-4-piperidincarboxylic

TLC:Rf 0,30 (metylen clorua: metanol: nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=486$ (M + H)⁺.

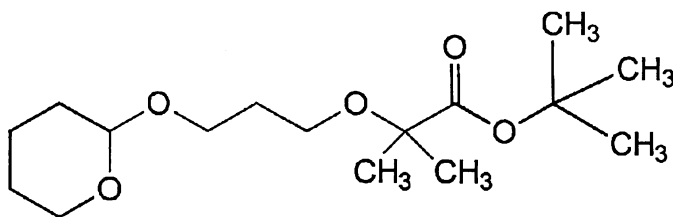
Ví dụ tham khảo 1: 3-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetoxy}-1,2-oxazol-5-carboxylic acid

TLC:Rf 0,19 (clorofom: metanol: nước=8:2:0,2);

¹H-NMR(CD₃OD): δ 2,80 - 2,99 (m, 2 H), 3,76 - 3,98 (m, 2 H), 4,59 - 4,74 (m, 2 H), 4,92 - 5,17 (m, 2 H), 5,47 - 5,56 (m, 2 H), 6,35 - 6,42 (m, 1 H), 6,74 - 7,02 (m, 3 H),

7,15 (dd, J=7,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,23 - 7,34 (m, 1 H), 7,96 (dd, J=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,18 - 8,24 (m, 1 H).

Ví dụ 36: tert-butyl 2-metyl-2-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propoxy]propanoat



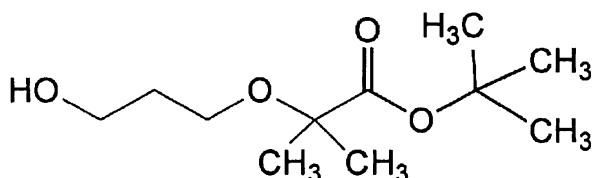
Bổ sung natri hydrua (250 mg) vào dung dịch (22 mL) của tert-butyl 2-hydroxy-2-metylpropanoat (1,0 g) trong N,N-dimetylformamit dưới bồn nước đá, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Sau đó, dưới bồn nước đá, 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran (0,88 mL) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Bổ sung nước và axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng dưới bồn nước đá, tiếp theo là chiết bằng t-butyl metyl ete. Lớp hữu cơ liên tục được rửa với dung dịch bicacbonat natri bão hòa trong nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 8 : 1) để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau, như hỗn hợp (400 mg) với tert-butyl 2-hydroxy-2-metylpropanoat.

TLC:Rf 0,23 (hexan:etyl axetat=8:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,37 (s, 6 H) 1,47 (s, 9 H) 1,31 - 1,93 (m, 8 H) 3,42 - 3,56 (m, 4 H) 3,77 - 3,91 (m, 2 H) 4,55 - 4,60 (m, 1 H).

[0874]

Ví dụ 37: tert-butyl 2-(3-hydroxypropoxy)-2-metylpropanoat



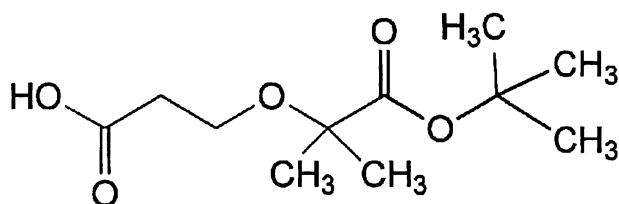
Bổ sung axit p-toluensulfonic monohydrat (26 mg) vào dung dịch (4,3 mL) của hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 36 (400 mg: hỗn hợp với tert-butyl 2-hydroxy-2-metylpropanoat) trong metanol tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt

độ phòng trong vòng 2 giờ. Bổ sung triethylamin (18 L) vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được cô đặc, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 8 : 1 → 4 : 1 → 2 : 1) để thu được hợp chất cần điều chế (130 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,22 (hexan:etyl axetat=4:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,37 (s, 6 H) 1,46 (s, 9 H) 1,64 - 1,84 (m, 2 H) 3,31 (br.s, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 2 H) 3,73 - 3,84 (m, 2 H).

Ví dụ 38: axit 3-(2-tert-butoxy-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy)propionic



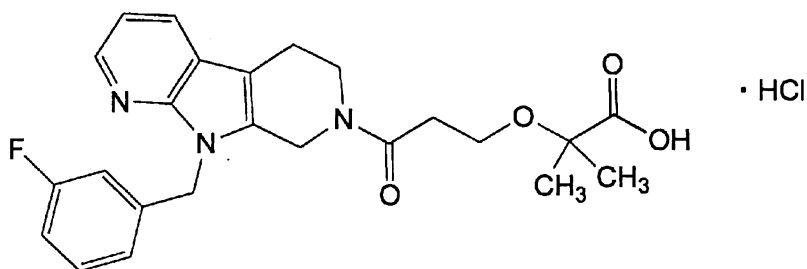
Lần lượt bổ sung dung dịch natri dihydro phosphat (2,7 mL, pH: 6,58), 2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oxyl (9 mg) và dung dịch trong nước (1,2 mL) của natri clorit (97 mg) và dung dịch natri hypoclorit (50 µL) vào dung dịch hợp chất (116 mg) được sản xuất trong Ví dụ 37 trong axetonitril tại nhiệt độ phòng, nhiệt độ được nâng đến 50°C, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 2,5 giờ. Bổ sung dung dịch natri sulfit bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng dưới bồn nước đá, và thấy rằng dung dịch chuyển thành không màu và trong suốt, tiếp theo là cô đặc dung dịch. Bổ sung axit clohydric 5N vào phần còn lại thu được, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat hai lần, và dịch chiết được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được hợp chất cần điều chế (118 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,23 (hexan:etyl axetat=2:1);

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1,41 (s, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 2,69 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 3,69 (t, J=6,0 Hz, 2 H).

Ví dụ 39: axit 2-{3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-metylpropanoic

hydroclorua



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 38 và tetrahydropyridopyrrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 35 để thu được hợp chất cần điều chế (59 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,09 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,20 - 1,34 (m, 6 H) 2,23 - 2,87 (m, 4 H) 3,50 - 3,84 (m, 4 H) 4,21 - 5,05 (m, 4 H) 5,47 - 5,57 (m, 2 H) 6,87 - 7,17 (m, 4 H) 7,28 - 7,39 (m, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 1 H) 8,20 - 8,25 (m, 1 H).

Ví dụ 39(1) - Ví dụ 39(16)

Este tương ứng của axit 3-(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)propanoic, và hợp chất tetrahydropyridopyrrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 39 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 39(1): axit {3-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}axetic

TLC:Rf 0,22 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2,60 - 2,88 (m, 4 H) 3,60 - 3,85 (m, 4 H) 3,90 - 4,05 (m, 2 H) 4,56 - 4,75 (m, 2 H) 5,38 - 5,58 (m, 2 H) 6,84 - 7,15 (m, 4 H) 7,26 - 7,38 (m, 1 H) 7,85 - 7,93 (m, 1 H) 8,20 (dd, J=5,00, 1,50 Hz, 1 H) 12,56 (br. s., 1 H).

Ví dụ 39(2): axit {4-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-4-oxobutoxy}axetic

TLC:Rf 0,34 (clorofom: metanol:nước=10:2:0,2);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1,61 - 1,83 (m, 2 H), 2,32 - 2,50 (m, 2 H), 2,63 - 2,86 (m, 2 H), 3,35 - 3,51 (m, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 2 H), 3,91 - 3,99 (m, 2 H), 4,59 - 4,70 (m, 2 H), 5,43 - 5,54 (m, 2 H), 6,85 - 7,15 (m, 4 H), 7,27 - 7,40 (m, 1 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H),

8,21 (d, J=4,6 Hz, 1 H).

Ví dụ 39(3): axit 2-{3-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-metylpropanoic
TLC:Rf 0,20 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos.) : m/z=440 (M + H)⁺.

Ví dụ 39(4): axit 2-{3-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-metylpropanoic
TLC:Rf 0,21 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos.) : m/z=458 (M + H)⁺.

Ví dụ 39(5): axit 2-metyl-2-{3-oxo-3-[9-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]propoxy}propanoic
TLC:Rf 0,19 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos.) : m/z=476 (M + H)⁺.

Ví dụ 39(6): axit 2-metyl-2-{3-oxo-3-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]propoxy}propanoic
TLC:Rf 0,19 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos.) : m/z=476 (M + H)⁺.

Ví dụ 39(7): axit 2-metyl-2-{3-oxo-3-[9-(2,3,4,6-tetraflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]propoxy}propanoic
TLC:Rf 0,19 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos.) : m/z=494 (M + H)⁺.

Ví dụ 39(8): axit 2-{3-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-metylpropanoic
TLC:Rf 0,17 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos.) : m/z=456 (M + H)⁺.

Ví dụ 39(9): axit 2-{3-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-metylpropanoic
TLC:Rf 0,19 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=474 (M + H)⁺.

Ví dụ 39(10): axit 2-{3-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-oxopropoxy}-2-metylpropanoic

TLC:Rf 0,17 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=474$ (M + H)⁺.

Ví dụ 39(14): axit 2-(3-{9-[(4-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3-oxopropoxy)-2-metylpropanoic

MS (ESI, Pos.) : $m/z=462$ (M + H)⁺.

Ví dụ 39(15): axit 2-(3-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3-oxopropoxy)-2-metylpropanoic

TLC:Rf 0,16 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

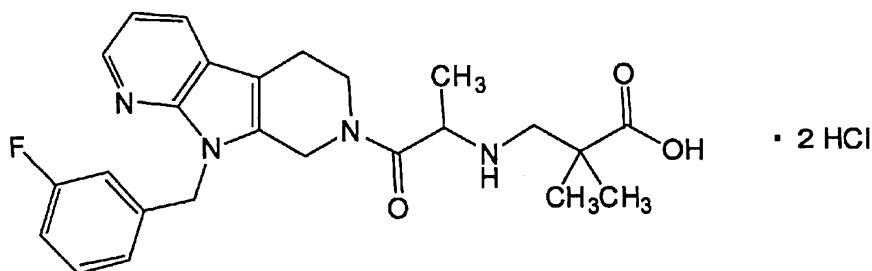
MS (ESI, Pos.) : $m/z=462$ (M + H)⁺.

Ví dụ 39(16): axit 2-(3-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-3-oxopropoxy)-2-metylpropanoic

TLC:Rf 0,16 (clorofom: metanol:28% amoniac trong nước=85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=462$ (M + H)⁺.

Ví dụ 40: axit 3-(1-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-1-oxo-2-propanyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic dihydroclorua

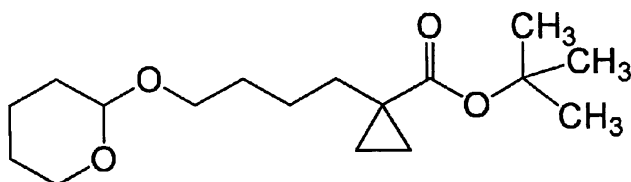


2-clopropionyl clorua của cloaxetyl clorua trong Ví dụ 16 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 19 và Ví dụ 20 để thu được hợp chất sau.

TLC:Rf 0,61 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 0,93 - 1,59 (m, 9 H), 2,65 - 3,22 (m, 4 H), 3,57 - 4,12 (m, 3 H), 4,47 - 5,00 (m, 2 H), 5,35 - 5,79 (m, 2 H), 6,86 - 7,43 (m, 5 H), 7,84 - 8,06 (m, 1 H), 8,17 - 8,37 (m, 1 H), 8,42 - 9,89 (m, 3 H).

Ví dụ 41: tert-butyl 1-[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butyl]xyclopropanecarboxylat

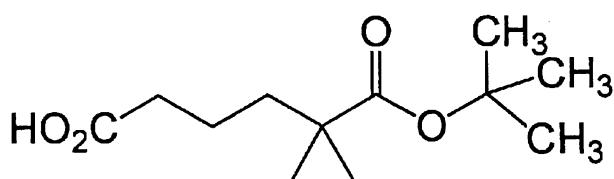


Dưới môi trường khí argon, tert-butyl xyclopropylcarboxylat (3,76 g) và 2-(4-bromobutoxy)tetrahydro-2H-pyran (7,52 g) được hòa tan trong THF khan (106 mL), tiếp theo là làm nguội xuống đến nhiệt độ -65°C . Dung dịch liti diisopropylamit (2,0M, THF : heptan : dung dịch etylbenzen) (19,8 mL) được bổ sung từng giọt trong vòng 15 phút. Sau khi kết thúc, hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 8 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được bổ sung để dừng phản ứng, và nước, và hexan : etyl axetat (1 : 1) được bổ sung, sau đó tiến hành chiết. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric pha loãng, nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần còn lại thu được bằng cách cô đặc được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat, 98 : 2 $\rightarrow$ 90 : 10) để thu được hợp chất cần điều chế (3,86 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,40 (hexan: etyl axetat=9:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,60 (2 H), 1,10 (2 H), 1,42 (9 H), 1,45 $\square$ 1,90 (12 H), 3,34 $\square$ 3,43 (1 H), 3,45 $\square$ 3,54 (1 H), 3,68 $\square$ 3,78 (1 H), 3,82 $\square$ 3,91 (1 H), 4,54 $\square$ 4,60 (1 H).

Ví dụ 42: axit 4-[1-(tert-butoxycarbonyl)xyclopropyl]butanoic



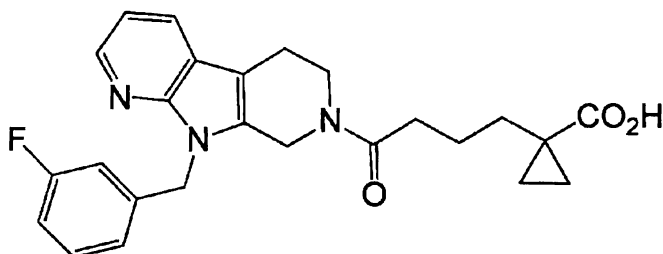
Bổ sung axit p-toluensulfonic monohydrat (28 mg) vào dung dịch hợp chất (4,32 g) được sản xuất trong Ví dụ 41 trong metanol (29 mL), và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ. Nước và dung dịch bicarbonat natri bão hòa trong nước được bổ sung, sau đó, metanol được chưng cất loại bỏ, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được tert-butyl 1-(4-

hydroxybutyl)xyclopropanecarboxylat (3,20 g). Hỗn hợp này được hòa tan trong axetonitril (118 mL), dung dịch đệm phosphat (pH 6,6, 79 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy tại 40°C. Bổ sung 2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oxyl (TEMPO, 227 mg), dung dịch natri clorit trong nước (natri clorit 2,62 g, nước 16 mL) và dung dịch natri hypoclorit trong nước (0,5%, 16 mL) vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 15 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch natri sulfit trong nước và axit clohydric 2N được bổ sung, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Hỗn hợp được chiết đảo pha bằng dung dịch bicarbonat natri bão hòa trong nước, axit clohydric 2N được bổ sung để tạo dung dịch có tính axit, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Hỗn hợp được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để thu được hợp chất cần điều chế (3,08 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,38 (hexan: etyl axetat=2:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,64 (2 H), 0,97 (2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,36 □ 1,46 (2 H), 1,54 □ 1,70 (2 H), 2,16 (2 H), 12,0 (1 H).

Ví dụ 43: axit 1-{4-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-4-oxobutyl}xyclopropanecarboxylic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 42 và hợp chất tetrahydropyridopyrrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 35 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC:R_f 0,46 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0,56 - 0,72 (m, 2 H), 0,95 - 1,06 (m, 2 H), 1,32 - 1,72 (m, 4 H), 2,22 - 2,45 (m, 2 H), 2,63 - 2,84 (m, 2 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,42 -

5,54 (m, 2 H), 6,85 - 7,05 (m, 4 H), 7,28 - 7,38 (m, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 1 H), 8,20 (dd, $J = 4,8, 1,5\text{Hz}$, 1 H), 11,97 (brs, 1 H).

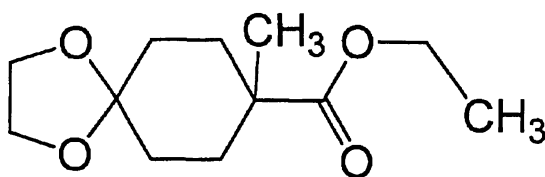
Ví dụ 43(1): axit 1-{4-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-4-oxobutyl}xyclopropanecarboxylic

Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 42 và hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 35 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,48 (metylen clorua: etyl axetat: metanol=8:4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,59 - 0,71 (m, 2 H), 0,96 - 1,05 (m, 2 H), 1,36 - 1,75 (m, 4 H), 2,26 - 2,48 (m, 2 H), 2,63 - 2,84 (m, 2 H), 3,66 - 3,82 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,41 - 5,54 (m, 2 H), 6,86 - 7,02 (m, 2 H), 7,10 (dd, $J = 7,8, 4,8\text{Hz}$, 1H), 7,22 - 7,33 (m, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 1H), 8,20 (dd, $J = 4,8, 1,5\text{Hz}$, 1 H), 12,00 (brs, 1 H).

Ví dụ 44: etyl 8-metyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat



Etyl-4-oxoxyclohexancarboxylat (25,1 g) và etylen glycol (32,3 g) được hòa tan trong 80 mL toluen, axit p-toluensulfonic monohydrat (563 mg) được bổ sung đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ đó qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, bổ sung dung dịch hexan : etyl axetat = 3 : 1 (150 mL) vào phản ứng pha loãng, sau đó, 100 mL nước được bổ sung, và quá trình chiết được thực hiện. Lớp hữu cơ thu được sau đó được rửa bằng dung dịch bicarbonat natri bão hòa trong nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được đồng sôi với toluen để thu được chất trung gian ketan (32,1 g).

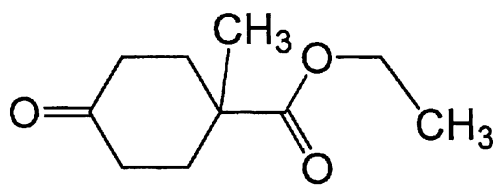
Liti diisopropylamit (37,5 mL) được hòa tan trong 50 mL của THF, và dung dịch chất trung gian ketan (10,7 g) trong 12 mL của THF được bổ sung từng giọt trong 5 phút đồng thời khuấy tại nhiệt độ -30°C . Sau khi dung dịch này được khuấy

tại nhiệt độ -30°C trong vòng 20 phút, và dung dịch methyl iodua (14,2 g) trong 12 mL của THF được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ đó trong vòng 5 phút. Nhiệt độ khi đó được nâng đến -5°C . Dung dịch này được khuấy trong vòng 1 giờ cho đến khi nhiệt độ đạt 23°C , nước được bổ sung để dừng phản ứng, quá trình chiết (THF, một lần) được thực hiện, lớp trong nước được trung hòa bằng axit clohydric 2N, và quá trình chiết lại (etyl axetat, hai lần) được thực hiện. Lớp hữu cơ thu được liên tục được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (12,8 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,51 (hexan: etyl axetat=4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,19 (s, 3 H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,43-1,71 (m, 6 H), 2,09-2,17 (m, 2 H), 3,93 (s, 4 H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H).

Ví dụ 45: etyl 1-metyl-4-oxocyclohexancarboxylat



Hợp chất (12,8 g) được sản xuất trong Ví dụ 44 được hòa tan trong 100 mL axeton, 50 mL của axit clohydric 2N được bổ sung đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ đó qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm, 100 mL của tetrabutyl methyl ete được bổ sung, và quá trình chiết được thực hiện. Lớp hữu cơ thu được liên tục được rửa bằng dung dịch bicacbonat natri bão hòa trong nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 9,7 g sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan = 3% $\rightarrow$ 25%) để thu được hợp chất cần điều chế (8,34 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,41 (hexan: etyl axetat=4:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,25-1,32 (m, 6 H), 1,58-1,73 (m, 2 H), 2,27-2,51 (m, 6 H), 4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H).

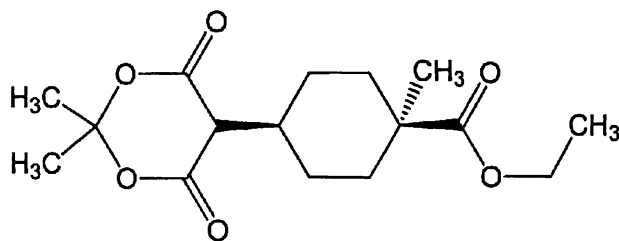
Ví dụ 46: ethyl trans-4-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-1-metylcyclohexancarboxylat

Hợp chất (3,68 g) được sản xuất trong Ví dụ 45 và axit của Meldrum (3,17 g) được hòa tan trong 40 mL dimetylformamit, natri triaxetoxibohydrat (5,09 g) được bổ sung đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ đó trong vòng 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, 300 mL nước được bổ sung, và quá trình chiết (hexan : etyl axetat = 3 : 1) được thực hiện. Lớp hữu cơ thu được liên tục được rửa bằng dung dịch bicarbonat natri bão hòa trong nước và dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 6,8 g sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat / hexan = 18% → 29%) để thu được hỗn hợp chất đồng phân (3,36 g) có tỷ lệ đồng phân trans : cis = 10 : 11. Hỗn hợp chất đồng phân được hòa tan trong 4 mL etyl axetat, và dung dịch được phép để ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh thể kết tủa được lọc, và được sấy dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (437 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,48 (hexan: etyl axetat=2:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,12-1,29 (m, 8 H), 1,48-1,60 (m, 2 H), 1,67-1,87 (m, 8 H), 2,24-2,46 (m, 3 H), 3,33 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 47: axit trans-4-(etoxycarbonyl)-4-metylcyclohexyl]axetic

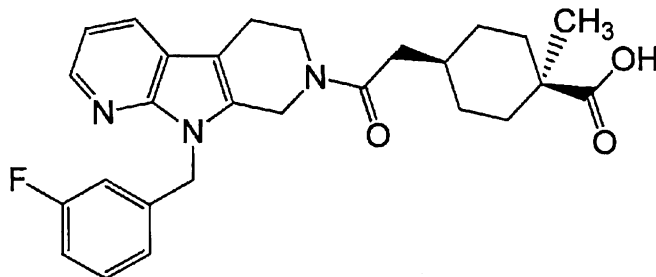


Hợp chất (370 mg) được sản xuất trong Ví dụ 46 được hòa tan trong 2,5 mL dimetylformamit và 0,25 mL of nước, và dung dịch được khuấy tại 115°C trong vòng 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, 30 mL nước được bổ sung, và quá trình chiết (hexan : etyl axetat = 1 : 1) được thực hiện. Lớp hữu cơ thu được được rửa sử dụng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (274 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,41 (hexan: etyl axetat=2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,98-1,29 (m, 10 H), 1,63-1,80 (m, 3 H), 2,15-2,27 (m, 4 H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 48: axit cis-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxcyclohexancarboxylic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 47 và hợp chất

tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,26 (n-hexan: etyl axetat=1:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=464 (M + H)⁺.

Ví dụ 48(1) - Ví dụ 48(41)

Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 47 và hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

Ví dụ 48(1): axit cis-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,35 (n-hexan: etyl axetat=1:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=482 (M + H)⁺.

Ví dụ 48(3): axit trans-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,46 (n-hexan: etyl axetat=1:2);

MS (FAB, Pos.): m/z=464 (M + H)⁺.

Ví dụ 48(4): axit trans-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,54 (n-hexan: etyl axetat=1:2);

MS (FAB, Pos.): $m/z=482$ ($M + H$)⁺.

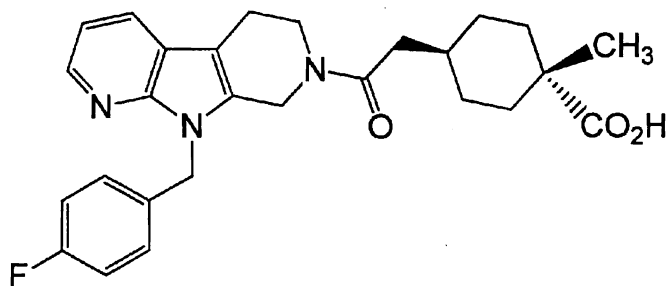
Ví dụ 48(6): axit trans-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl)-1-methylxyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,47 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=486$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 48(7): axit trans-1-metyl-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xyclohexancarboxylic
TLC:Rf 0,64 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=500$ ($M + H$)⁺.

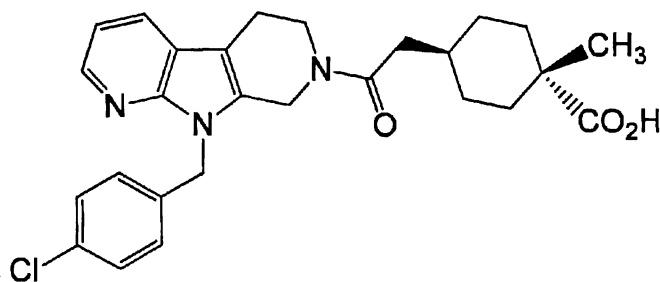
Ví dụ 48(8): axit trans-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic



TLC:Rf 0,43 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=464$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 48(9): axit trans-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic



LC:Rf 0,43 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=480$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 48(10): axit trans-4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-methylxyclohexancarboxylic

T

TLC:Rf 0,45 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=480$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(12): axit trans-4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)-1-metylxclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,30 (hexan: etyl axetat=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=486$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(13): axit trans-4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,39 (hexan: etyl axetat=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=482$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(14): axit trans-4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,36 (hexan: etyl axetat=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=498$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(15): axit trans-4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,46 (hexan: etyl axetat=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=498$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(16): axit trans-4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,33 (hexan: etyl axetat=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=498$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(19): axit cis-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,30 (etyl axetat:n-hexan=2:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=464$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(20): axit cis-4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,28 (etyl axetat:n-hexan=2:1)

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=480$ (M + H, 35Cl)⁺.

Ví dụ 48(21): axit cis-4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,33 (etyl axetat:n-hexan=2:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=480$ (M + H, ^{35}Cl)⁺.

Ví dụ 48(22): axit cis-4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,42 (etyl axetat:n-hexan=2:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=482$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(23): axit cis-1-metyl-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}xcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,43 (etyl axetat:n-hexan);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=500$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(24): axit cis-4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,43 (etyl axetat:n-hexan=2:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=498$ (M + H, ^{35}Cl)⁺.

Ví dụ 48(25): axit cis-4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,32 (etyl axetat:n-hexan=2:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=498$ (M + H, ^{35}Cl)⁺.

Ví dụ 48(26): axit cis-4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,32 (etyl axetat:n-hexan=2:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=498$ (M + H, ^{35}Cl)⁺.

Ví dụ 48(29): axit cis-4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)-1-metylxcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,25 (etyl axetat:n-hexan=2:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=486$ (M + H, ^{35}Cl)⁺.

Ví dụ 48(30): axit cis-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)-1-metylxcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,18 (etyl axetat:n-hexan=2:1);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=486$ (M + H, ^{35}Cl)⁺.

Ví dụ 48(34): axit cis-4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxcyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,59 (etyl axetat);

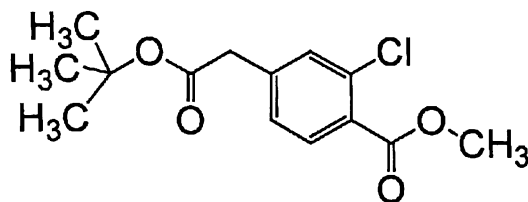
MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=482$ (M + H)⁺.

Ví dụ 48(41): axit trans-4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-1-metylxyclohexancarboxylic

TLC:Rf 0,31 (hexan: etyl axetat=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=482$ (M + H)⁺.

Ví dụ 49: metyl 4-(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)-2-clobenzoat



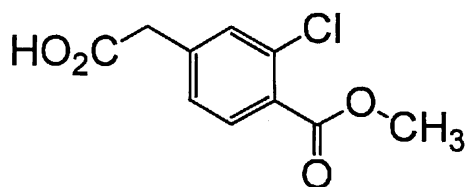
Bổ sung huyền phù chứa kẽm hoạt tính (530 mg) của tert-butyl bromoaxetat (800 μ L) và 1,2-dibromoetan (15 μ L) vào THF khan (4,5 mL), và phản ứng được thực hiện tại 90°C trong vòng 3 phút sử dụng thiết bị tổng hợp vi sóng được sản xuất bởi Biotage. Phép ly tâm được thực hiện để thu được chất nổi trên bề mặt, để điều chế dung dịch 2-tert-butoxy-2-oxoetyl kẽm bromua trong THF.

Bổ sung dung dịch (4,5 mL) của 2-tert-butoxy-2-oxoetyl kẽm bromua trong THF vào metyl 2-clo-4-iodobenzoat (296 mg), sau đó, bis(tri-tert-butylphosphin)paladi (51 mg) được bổ sung, và phản ứng được thực hiện tại 50 W và 80°C trong vòng 10 phút sử dụng thiết bị tổng hợp vi sóng được sản xuất bởi CEM Co. Dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, và etyl axetat được bổ sung. Phần không tan được lọc bỏ bằng Xelit, và lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc kí lỏng áp suất trung bình W-prep 2XY (cột : cột chính M, cột bơm S; cài đặt điều kiện tự động: n-hexan: etyl axetat = 4 : 1, Rf = 0,60) để thu được hợp chất cần điều chế (94 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,58 (n-hexan: etyl axetat=4:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ví dụ 50: metyl 4-(carboxymetyl)-2-clobenzoat

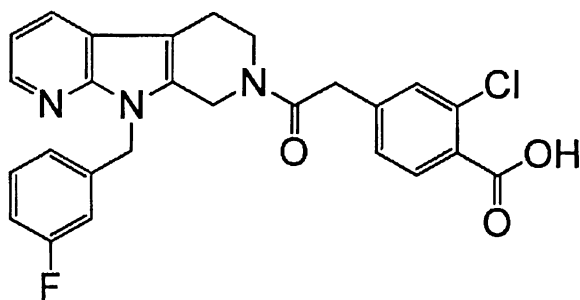


Bổ sung axit trifloaxetic (0,5 mL) vào dung dịch hợp chất (87 mg) được sản xuất trong Ví dụ 49 trong metylen clorua (1,0 mL), và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc để làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,28 (metylen clorua: metanol=9:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7,82 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,68 (s, 2H).

Ví dụ 51: 2-clo-axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}benzoic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 50 và hợp chất tetrahydropyridopyrrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC: Rf 0,26 (clorofom: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=478$ (M + H) $^+$.

Ví dụ 51(1) - Ví dụ 51(80)

Este tương ứng của hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 50 và hợp chất tetrahydropyridopyrrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

Ví dụ 51(1): 3-flo-axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} benzoic

TLC:Rf 0,43 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=462$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(2): 3-clo-axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} benzoic

TLC:Rf 0,36 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=478$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(3): axit 2-clo-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} carboxylic

TLC:Rf 0,28 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=496$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(5): axit 2-flo-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl} carboxylic

TLC:Rf 0,29 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=462$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(6): axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3-methylcarboxylic

TLC:Rf 0,40 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=458$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(7): axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,45 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=474$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(8): axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-3-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,40 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=474$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(9): axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-methylbenzoic

TLC:Rf 0,52 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=458$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(10): axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-flobenzoic

TLC:Rf 0,28 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=480$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(12): axit 5-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-thiophencarboxylic

TLC:Rf 0,10 (etyl axetat);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=450$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(13): axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-metylbenzoic

TLC:Rf 0,50 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=476$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(15): axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-metoxibenzoic

TLC:Rf 0,54 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=492$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(17): axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-3-metoxibenzoic

TLC:Rf 0,45 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=492$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(19): axit 2-(4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}phenyl)-2-metylpropanoic

TLC:Rf 0,55 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=486$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(20): axit 2-(4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}phenyl)-2-metylpropanoic

TLC:Rf 0,49 (metylen clorua: metanol=9:1);

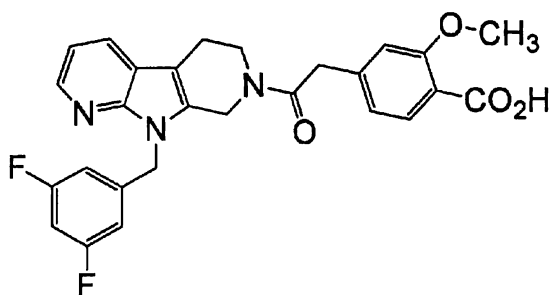
MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=504$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(22): axit 2-(benzyloxy)-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}benzoic

TLC:Rf 0,56 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=568$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(23): axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic

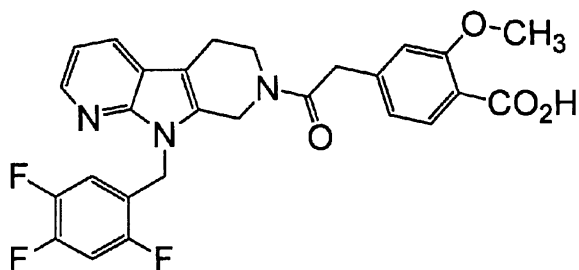


T

LC:Rf 0,37 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=492$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(24): axit 2-metoxy-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}benzoic



TLC:Rf 0,34 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=510$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(25): axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(26): axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,51 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=474$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(27): axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,52 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=490$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(28): axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,50 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=490$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(29): axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,51 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (APCI, Pos. 20 V): $m/z=508$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(31): axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,51 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=508$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(32): axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,48 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=508$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(35): axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2-metoxybenzoic

TLC:Rf 0,44 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=496$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(38): axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metylbenzoic

TLC:Rf 0,40 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=474$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(39): axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metylbenzoic

TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=474$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(40): axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metylbenzoic

TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=476$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(41): axit 2-metyl-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]ethyl}benzoic

TLC:Rf 0,38 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=494$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(42): axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metylbenzoic

TLC:Rf 0,43 (metylen clorua: metanol=9:1);

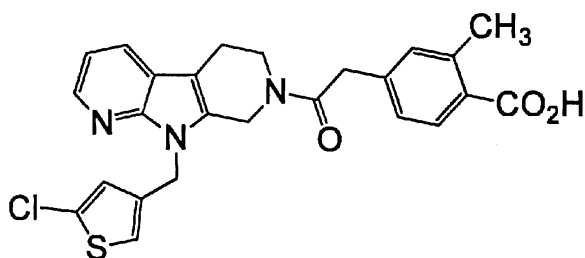
MS (FAB, Pos.): $m/z=492$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(43): axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxibenzoic

TLC:Rf 0,50 (metylen clorua: metanol=9:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=492$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(48): axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2-metylbenzoic



TLC:Rf 0,41 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=480$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(49): axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2-metylbenzoic

TLC:Rf 0,48 (metylen clorua: metanol:nước);

MS (FAB, Pos.): $m/z=480$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(52): axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metylbenzoic

TLC:Rf 0,46 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=458$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(53): axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metylbenzoic

TLC:Rf 0,35 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=492$ (M + H)⁺.

Ví dụ 51(54): axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-metylbenzoic
TLC:Rf 0,35 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=492 (M + H)⁺.

Ví dụ 51(55): axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-metylbenzoic
TLC:Rf 0,35 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=476 (M + H)⁺.

Ví dụ 51(61): axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=504 (M + H)⁺.

Ví dụ 51(62): axit 4-{2-[9-(4-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,50 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=520 (M + H)⁺.

Ví dụ 51(64): axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,23 (etyl axetat: metanol=9:1);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=522 (M + H)⁺.

Ví dụ 51(70): axit 4-{2-[9-(3-clobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,44 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=520 (M + H)⁺.

Ví dụ 51(71): axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,40 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=522 (M + H)⁺.

Ví dụ 51(72): axit 2,6-dimetoxy-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl} benzoic
TLC:Rf 0,42 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=540 (M + H)⁺.

Ví dụ 51(73): axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,42 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=538$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(74): axit 4-{2-[9-(4-clo-3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,46 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=538$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(75): axit 4-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,42 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=538$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(77): axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,48 (metylen clorua: metanol:nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=522$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(78): axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,88 (etyl axetat: axit axetic: nước=3:1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=504$ ($M + H$)⁺.

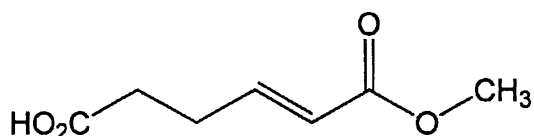
Ví dụ 51(79): axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,88 (etyl axetat: axit axetic: nước=3:1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=526$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 51(80): axit 4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoetyl)-2,6-dimetoxybenzoic
TLC:Rf 0,88 (etyl axetat: axit axetic: nước=3:1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=526$ ($M + H$)⁺.

Ví dụ 52: axit (4E)-6-metoxy-6-oxo-4-hexenoic

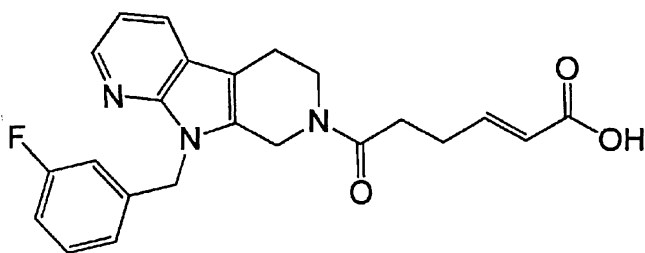


Axit 4-oxobutanoic (5,0 mL, dung dịch trong nước khoảng 15%) và trimetyl phosphoaxetat (7,8 g) được hòa tan trong 10 mL nước, kali cacbonat (4,06 g) được bổ sung đồng thời khuấy tại 0°C, và hỗn hợp được khuấy tại 60°C qua đêm. Bổ sung 100 mL dung dịch bicarbonat natri bão hòa trong nước vào dung dịch này, quá trình chiết đảo pha (etyl axetat, ba lần) được thực hiện, lớp nước được tạo ra có tính axit (pH4) với axit clohydric 1N, và quá trình chiết (etyl axetat, ba lần) được thực hiện. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (1,01 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,45 (hexan: etyl axetat=1:3);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2,52-2,57 (m, 4 H), 3,74 (s, 3 H), 5,83-5,91 (m, 1 H), 6,89-7,02 (m, 1 H).

Ví dụ 53: axit (2E)-6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexenoic



Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 52 và hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,29 (n-hexan: etyl axetat=1:3);

MS (FAB, Pos.): m/z=408 (M + H)⁺.

Ví dụ 53(1): axit (2E)-6-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexenoic

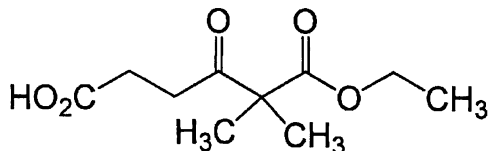
Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 52 và hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 →

Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC: R_f 0,37 (n-hexan: etyl axetat=1:3);

MS (FAB, Pos.): m/z=426 (M + H)⁺.

Ví dụ 54: axit 6-etoxy-5,5-dimetyl-4,6-dioxohexanoic

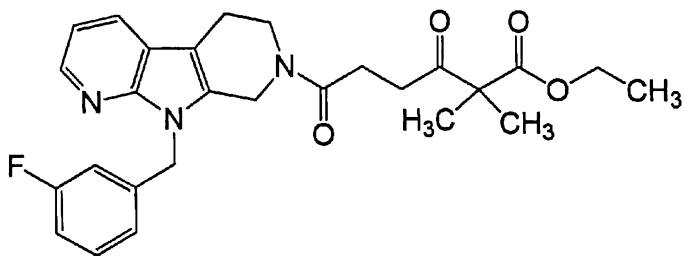


Bổ sung dung dịch LDA/THF-etylbenzen-heptan 2,0M (7,88 mL) vào THF được dehydrat hóa (20 mL), hỗn hợp này được làm nguội xuống quanh -78°C trong bồn metanol đá khô, và dung dịch etyl 2-metylpropanoat (1,74 g) trong THF được dehydrat hóa (5 mL) được bổ sung chậm từng giọt. Sau khi hỗn hợp được khuấy tại khoảng -78°C trong vòng 1 giờ, dung dịch này được bổ sung từng giọt vào huyền phù của anhydrit axit succinic (1,50 g) trong THF được dehydrat hóa (5 mL) trong vòng 5 phút dưới bồn nước đá. Sau khi được khuấy tại nhiệt độ tương tự trong vòng 40 phút, hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Đặt chậm dung dịch phản ứng dưới bồn nước đá, etyl axetat và dung dịch bicacbonat natri bão hòa trong nước được bổ sung, sau đó thực hiện việc chiết. Bổ sung axit clohydric 1N vào pha trong nước thu được để điều chỉnh pH ở xung quanh 3, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng diclometan, hợp chất thu được từ anhydrit axit succinic được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc thu được được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (2,22 g) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,45 (clorofom: etyl axetat : metanol=6:3:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,29 (s, 6 H) 2,39 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,72 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 4,10 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 12,12 (s, 1 H).

Ví dụ 55: etyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9- tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-3,6-dioxohexanoat

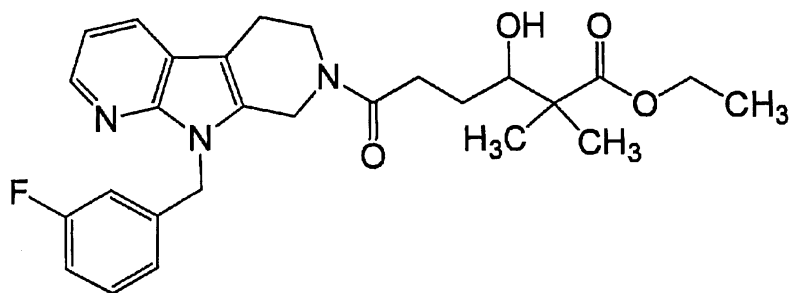


Lần lượt bổ sung hợp chất (355 mg) được sản xuất trong Ví dụ 54, triethylamin (433 μ L), 1-hydroxybenzotriazol (199 mg), và 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (288 mg) vào dung dịch hợp chất (259 mg) được sản xuất trong Ví dụ 1 trong N,N-dimetylformamit (5 ml) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong vòng 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 2 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) để thu được hợp chất cần điều chế (381 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,49 (hexan: etyl axetat=1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,41 (s, 6 H) 2,48 - 2,96 (m, 6 H) 3,75 - 3,97 (m, 2 H) 4,19 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 4,49 - 4,68 (m, 2 H) 5,43 - 5,52 (m, 2 H) 6,70 - 7,32 (m, 5 H) 7,76 - 7,87 (m, 1 H) 8,26 - 8,40 (m, 1 H).

Ví dụ 56: etyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-hydroxy-2,2-dimetyl-6-oxohexanoat



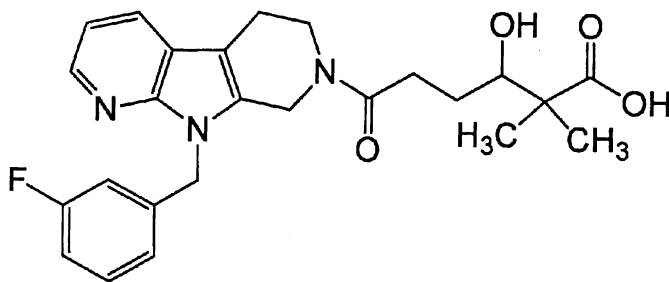
Bổ sung natri bohydrua (3,5 mg) vào dung dịch hợp chất (22 mg) được sản xuất trong Ví dụ 55 trong metanol (1 mL) dưới bồn nước đá, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2,5 giờ. Sau đó, vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và axit clohydric 1N dưới bồn nước đá, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Pha

hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (22 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,34 (hexan: etyl axetat=1:1);

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1,15 - 1,49 (m, 9 H) 1,50 - 3,74 (m, 8 H) 3,76 - 3,96 (m, 2 H) 4,14 (m, 2 H) 4,46 - 4,68 (m, 2 H) 5,42 - 5,50 (m, 2 H) 6,68 - 7,32 (m, 5 H) 7,77 - 7,92 (m, 1 H) 8,23 - 8,35 (m, 1 H).

Ví dụ 57: axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-3-hydroxy-2,2-dimetyl-6-oxahexanoic

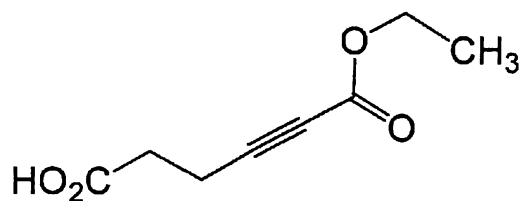


Hợp chất (20 mg) được sản xuất trong Ví dụ 56 được hòa tan trong 1,2-dimetoxyetan (0,5 mL) và metanol (0,5 mL), dung dịch natri hydroxit trong nước 1N (0,5 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút. Bổ sung nước và tert-butyl methyl ete vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết, và bổ sung axit clohydric 1N vào pha trong nước thu được để điều chỉnh pH ở xung quanh 3, tiếp theo là chiết sử dụng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng (etyl axetat) để thu được hợp chất cần điều chế (4 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,38 (etyl axetat) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1,16 - 1,39(s, 6 H) 1,45 - 2,98 (m, 7 H) 3,22 - 4,10 (m, 3 H) 4,46 - 4,72 (m, 2 H) 5,42 - 5,55 (m, 2 H) 6,70 - 7,35 (m, 5 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 8,28 - 8,36 (m, 1 H).

Ví dụ 58: axit 6-etoxy-6-oxo-4-hexynoic

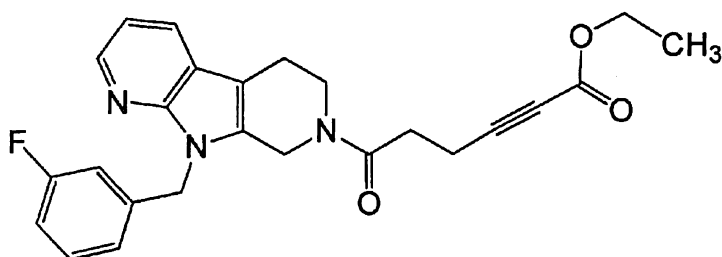


Axit 4-pentynoic (2,01g) và hexametylphosphoamit (6,99 mL) được hòa tan trong 80mL của THF, và LDA (20,1 mL) được bổ sung từng giọt trong vòng 20 phút đồng thời khuấy tại -78°C . Sau khi dung dịch này được khuấy tại -78°C trong vòng 1 giờ, dung dịch ethyl clorofomat (2,18 g) trong 20 mL của THF được bổ sung từng giọt trong vòng 15 phút, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ đó trong vòng 30 phút. Sau đó, axit axetic (1,15 mL) được bổ sung, nhiệt độ được nâng đến nhiệt độ phòng, dung dịch kali dihydro phosphat trong nước 10% được bổ sung, và quá trình chiết (THF một lần, tetrabutyl metyl ete hai lần) được thực hiện. Sau khi lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng magie sulfat, dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (A/B = 30% $\rightarrow$ 45%, A = ethyl axetat : axit axetic = 30 : 1, B = n-hexan) để thu được hợp chất cần điều chế (641 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,50 (hexan : ethyl axetat : axit axetic=5:5:0,1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,67 (s, 4 H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 59: ethyl axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexynoic



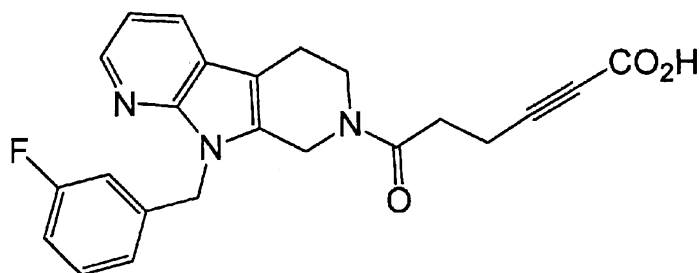
Hợp chất (174 mg) được sản xuất trong Ví dụ 58 và hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin (300 mg) được sản xuất theo Ví dụ 4 $\rightarrow$ Ví dụ 5 $\rightarrow$ Ví dụ 6 $\rightarrow$ Ví dụ 7 $\rightarrow$ Ví dụ 1 được hòa tan trong 4,3 mL dimetylformamit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (245 mg), 1-hydroxybenzotriazol

monohydrat (196 mg) và triethylamin (355 μ L) được lần lượt bổ sung đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ đó qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung, và quá trình chiết (hexan : etyl axetat = 2 : 1, ba lần) được thực hiện. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat / hexan = 33% $\rightarrow$ 54%) để thu được hợp chất cần điều chế (341 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,26 (hexan : etyl axetat=2:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,25-1,34 (m, 3 H), 2,43-2,91 (m, 6 H), 3,73-3,96 (m, 2 H), 4,16-4,25 (m, 2 H), 4,42-4,67 (m, 2 H), 5,43-5,52 (m, 2 H), 6,73-7,34 (m, 5 H), 7,77-7,86 (m, 1 H), 8,27-8,32 (m, 1 H).

Ví dụ 60: axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexynoic

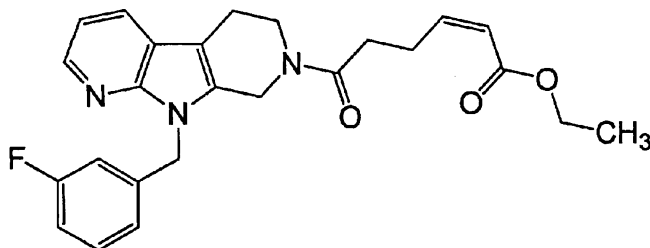


Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 59 được xử lý theo Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC:R_f 0,32 (clorofom: metanol:nước=50:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=406 (M + H)⁺.

Ví dụ 61: etyl 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexanoat

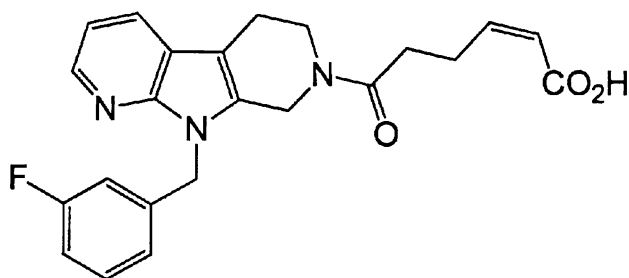


Hợp chất (109 mg) được sản xuất trong Ví dụ 59 được hòa tan trong 1,5 mL của etyl axetat và 1,5 mL của hexan, chất xúc tác Lindlar (20 mg) được bổ sung đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 4,5 giờ dưới môi trường hydro. Sau khi dung dịch phản ứng được lọc bằng Xelit (nhãn hiệu đã đăng ký), dung môi được chưng cất loại bỏ, và phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat / hexan = 35% → 56%) để thu được hợp chất cần điều chế (101 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : R_f 0,44 (hexan : etyl axetat=1:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,25-1,34 (m, 3 H), 2,39-2,67 (m, 2 H), 2,78-3,06 (m, 4 H), 3,66-3,95 (m, 2 H), 4,16-4,23 (m, 2 H), 4,56-4,67 (m, 2 H), 5,43-5,56 (m, 2 H), 5,77-5,84 (m, 1 H), 6,28-6,40 (m, 1 H), 6,73-7,31 (m, 5 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 8,29-8,32 (m, 1 H).

Ví dụ 62: axit (2Z)-6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-6-oxo-2-hexenoic

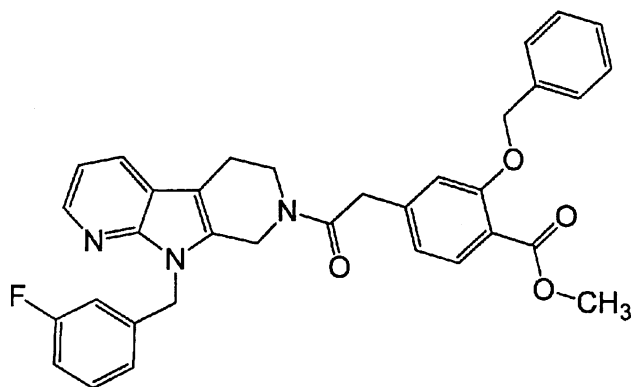


Hợp chất được sản xuất trong Ví dụ 61 được xử lý theo Ví dụ 3 để thu được hợp chất cần điều chế có tính chất vật lý như sau.

TLC: R_f 0,52 (clorofom: metanol=10:1);

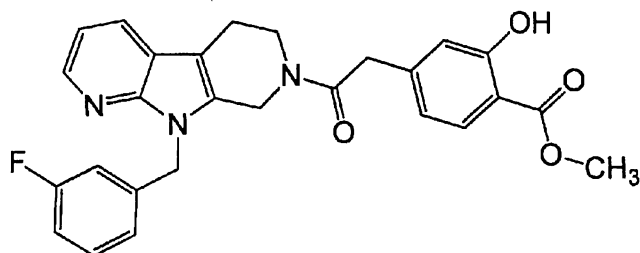
¹H-NMR(CDCl₃): δ 2,38-2,95 (m, 6 H), 3,76-3,97 (m, 2 H), 4,47-4,50 (m, 2 H), 5,46-5,51 (m, 2 H), 5,88-6,15 (m, 2 H), 6,71-7,31 (m, 5 H), 7,77-7,87 (m, 1 H), 8,29-8,34 (m, 1 H).

Ví dụ 63: metyl 2-(benzyloxy)-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}benzoat



Hợp chất được sản xuất theo Ví dụ 49 sử dụng methyl 2-(benzyloxy)-4-bromobenzoat của methyl 2-clo-4-iodobenzoat được xử lý thêm theo Ví dụ 50. Hợp chất thu được và hợp chất tetrahydropyridopyrrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 để thu được hợp chất cần điều chế.

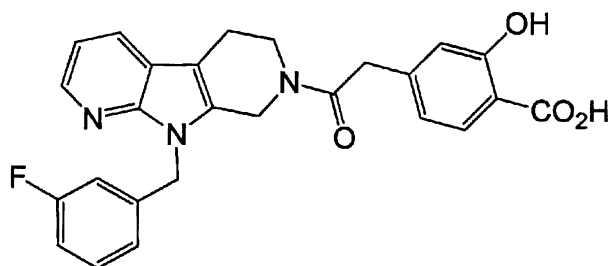
Ví dụ 64: methyl 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-hydroxybenzoat



Bổ sung 5% paladi cacbon (7 mg, 10% theo trọng lượng) vào 1,24 mL dung dịch trong metanol/THF (1:1) của hợp chất (70 mg) được sản xuất trong Ví dụ 63, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ dưới môi trường hydro. Sau khi dung dịch phản ứng lọc bằng Xelit, dung môi được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cột silica gel (hexan / etyl axetat = 70 : 30 - 40 : 60) để thu được hợp chất cần điều chế (55,2 mg) có tính chất vật lý như sau.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,68, 2,83, 3,61, 3,72, 3,83, 3,94, 4,34, 4,69, 5,35, 5,36, 6,58-6,90, 6,90-7,00, 7,03-7,13, 7,20-7,29, 7,68-7,85, 8,28-8,31, 10,73, 10,77.

Ví dụ 65: axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-hydroxybenzoic



Bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 1N (1,5 mL) vào 3,0 mL dung dịch hợp chất (53,8 mg) được sản xuất trong Ví dụ 64 trong dimetyl ete/metanol (1:1), hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2,5 giờ, và tại 50°C trong vòng 3 giờ, và giữ tại nhiệt độ phòng qua đêm. Ngày tiếp theo, hỗn hợp thu được được khuấy lại ở 50°C trong vòng 5 giờ, và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Sau khi được rửa bằng tert-butyl methyl ete, axit clohydric 1N được bổ sung vào lớp trong nước để tạo dung dịch có tính axit (pH 3), và hỗn hợp thu được được chiết hai lần sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết được rửa bằng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat khan, và dung dịch thu được bằng cách lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (46,6 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC:Rf 0,16 (metylen clorua: metanol: nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=460 (M + H)⁺.

Ví dụ 65(1)

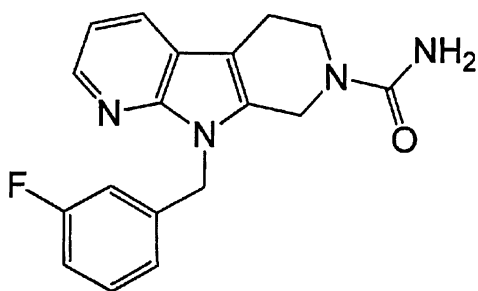
Axit [3-(benzyloxy)-4-(metoxycarbonyl)phenyl] axetic được sản xuất trong Ví dụ 63 và hợp chất tetrahydropyridopyrrolopyridin được sản xuất theo Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 1 được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ 11 → Ví dụ 3 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ 65(1): axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}-2-hydroxybenzoic

TLC:Rf 0,16 (metylen clorua: metanol: nước=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=478 (M + H)⁺.

Ví dụ tham khảo 2: 9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



9-(3-Fluorobenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin (100 mg) được sản xuất theo Ví dụ 1, và triethylamin (263 μ L) được hòa tan trong 3 mL của metylen clorua, trimetylsilyl isoxyanat (311 mg) được bổ sung đồng thời khuấy tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 10 phút. Bổ sung dung dịch bicarbonat natri bão hòa trong nước vào dung dịch này, và quá trình chiết (metylen clorua, một lần) được thực hiện. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng magie sulfat, và dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được thoát nước nhờ etyl axetat và được rửa, và được sấy dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (72 mg) có tính chất vật lý như sau.

TLC : Rf 0,28 (clorofom : metanol=10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2,67-2,73 (m, 2 H), 3,58-3,67 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 6,17 (s, 2 H), 6,90-7,37 (m, 5 H), 7,84-7,91 (m, 1 H), 8,17-8,21 (m, 1 H).

Ví dụ tham khảo 2(1) - Ví dụ tham khảo 2(2)

Hợp chất tetrahydropyridopyrolopyridin tương ứng với 9-(3-fluorobenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin được sử dụng, mà được xử lý theo Ví dụ tham khảo 2 để thu được hợp chất sau.

Ví dụ tham khảo 2(1): 9-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]metyl}-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

TLC:Rf 0,36 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=382$ (M + H) $^+$.

Ví dụ tham khảo 2(2): 9-{[4-metyl-2-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]metyl}-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

TLC:Rf 0,37 (clorofom: metanol: nước=100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=396$ (M + H) $^+$.

Ví dụ 66: Đo hoạt tính ức chế ENPP2y

10 μL của dung dịch hợp chất thử nghiệm (10% dimethyl sulfoxit) tại mỗi nồng độ và 40 μL của dung dịch ENPP2 ở người có nồng độ 5 $\mu\text{g/mL}$ (dung dịch đệm A: 100 mmol/L Tris-HCl (pH 9,0), 500 mmol/L NaCl, 5mmol/L MgCl_2 , 0,05% Triton X-100) được trộn lẫn, 50 μL của dung dịch 16:0-lysophosphatidylcholin (LPC) nồng độ 2 mmol/L (dung dịch đệm A) được bổ sung thêm để phản ứng ở 37°C trong vòng 24 giờ. Sau đó, bổ sung 90 μL dung dịch đệm của phép đo (0,5 mmol/L aminoantipyrin, 0,3 mmol/L N-etyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3-metylanilin, 1U/mL peroxidaza, 3U/mL cholin oxidaza, 100 mmol/L Tris-HCl (pH 8,5), 5 mmol/L CaCl_2) vào 10 μL dung dịch phản ứng để phản ứng tại 37°C trong vòng 20 phút, và việc xác định phổ kế được thực hiện tại 555 nm.

Sử dụng đường cong tiêu chuẩn, lượng sản phẩm cholin (hoạt tính enzym) trong mỗi hợp chất thử nghiệm được tính toán, và tỷ lệ ức chế hoạt tính của mỗi hợp chất thử nghiệm được tính toán, trong đó hoạt tính enzym trong kiểm soát dương mà hợp chất thử nghiệm không được bổ sung, là tỷ lệ ức chế 0%, và hoạt tính enzym trong kiểm soát âm mà hợp chất thử nghiệm và ENPP2 ở người được bổ sung, là tỷ lệ ức chế 100%. Ngoài ra, cân nhắc hợp chất được thể hiện trong Bảng 3, giá trị IC_{50} được tính toán từ tốc độ hoạt tính ức chế ở mỗi nồng độ.

Kết quả

Từ Bảng 2, hợp chất theo sáng chế được xác định là có tỷ lệ ức chế ENPP2 thậm chí ở 1 μM và, từ giá trị IC_{50} của Bảng 3, hợp chất này có hoạt tính ức chế ENPP2y rõ ràng.

Bảng 2

Ví dụ số	Tốc độ ức chế ENPP2 (%) (1 μ M)	Ví dụ số	Tốc độ ức chế ENPP2 (%) (1 μ M)
2	67.70	31(170)	97.95
3(19)	95.09	31(188)	98.85
9(26)	59.32	31(189)	99.35
9(28)	76.57	31(128)	99.05
9(31)	82.37	31(129)	99.75
9(33)	64.87	31(142)	98.62
9(59)	69.26	31(152)	99.09
12(27)	91.89	31(160)	99.47
15	84.11	31(162)	99.54
18(1)	89.63	31(181)	98.69
23	96.25	31(182)	98.90
31(45)	99.21	35(96)	99.49
31(32)	98.15	48(18)	97.36
31(34)	98.61	51(23)	96.19
31(58)	99.05	51(24)	97.46

Bảng 3

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế ENPP2 IC ₅₀ (μ M)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế ENPP2 IC ₅₀ (μ M)
3	0.034	31(140)	0.011
9	0.091	31(169)	0.013
9(2)	0.016	35(2)	0.11
12(42)	0.0096	35(122)	0.035
12(97)	0.0067	48(8)	0.026
20	0.083	48(9)	0.025
31(24)	0.005	51(48)	0.0078
31(127)	0.011		

Ví dụ 67: Phép kiểm tra chứng đau nội niệu đạo ở xúc giác dưới của chuột

Chuột đực SD (Crl: CD(SD), của Phòng thí nghiệm Nhật Bản Charles River Laboratories Japan, 7-10 tuần tuổi) được đo xúc giác bằng việc dùng dưới da 1,5 g/kg uretan ở sau cổ. Sau khi rạch ở giữa động mạch cổ, ống thông ven vùng hõm cho việc dùng trong tĩnh mạch được đưa vào. Phần bụng thấp hơn được rạch ở giữa, và niệu đạo được thắt ở quanh xương mu. Ống thông niệu đạo để kiểm tra chứng đau nội niệu đạo, được gắn với vòng đai cổ tại phía đầu và được nạp đầy bằng nước muối sinh lý được đưa vào niệu đạo qua bàng quang bị rạch phía trên, và sự thắt được cố định tại phần cổ bàng quang. Ống thông niệu đạo được kết nối với bộ chuyển đổi áp suất

(được sản xuất bởi Nihon Kohden Corporation), và chứng đau nội niệu đạo được kiểm tra. Xem xét chứng đau nội niệu đạo, đầu tiên, nước muối sinh lý được bơm vào niệu đạo để điều chỉnh ở khoảng 20 mmHg, sau đó, được xác nhận rằng chứng đau nội niệu đạo được giảm bớt và được ổn định (sự giảm áp suất trong vòng 10 phút trong phạm vi 0,75 mmHg), và các cá thể thử nghiệm có áp suất nội ổn định tại 10 mmHg hoặc cao hơn được sử dụng trong thử nghiệm. Mỗi hợp chất được mô tả trong Ví dụ 3 (liều: 0,1, 0,3, 1,0 mg/kg) và hợp chất được mô tả trong Ví dụ 31(24) (liều: 0,03, 0,1, 0,3 mg/kg) được dùng trong tĩnh mạch và, sau khoảng 30 phút, 1mL somnopentyl được dùng trong tĩnh mạch. Tốc độ giảm chứng đau nội niệu đạo (%) được tính toán dựa trên chứng đau nội niệu đạo sau khi dùng hợp chất theo sáng chế, trong đó giá trị thu được bằng việc trừ đi giá trị chuẩn (giá trị tối thiểu của chứng đau nội niệu đạo trong vòng 10 phút sau khi dùng somnopentyl) từ giá trị của chứng đau nội niệu đạo trước khi dùng hợp chất theo sáng chế (0 phút) là 100%.

Kết quả

Hợp chất được mô tả trong Ví dụ 3 (Fig. 1) và hợp chất được mô tả trong Ví dụ 31 (24) (Fig. 2) đã giảm đáng kể chứng đau nội niệu đạo.

Ví dụ bào chế 1

Các thành phần tương ứng sau đây được trộn lẫn và được nén bởi phương pháp truyền thống để thu được 10000 viên nén, một viên nén chứa 5 mg hoạt chất.

- Axit 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H- β -carbolin-2-yl]hexanoic 50 g
- Carboxymetylxeluloza canxi (chất chống phân rã) 20 g
- Magie stearat (chất chống bôi trơn) 10 g
- Vi tinh thể xeluloza 920 g

Ví dụ bào chế 2

Các thành phần tương ứng sau đây được trộn lẫn theo phương pháp truyền thống, dung dịch được khử trùng bằng phương pháp truyền thống, và mỗi 5 mL được nạp vào ống thuốc tiêm, và được làm đông khô bằng phương pháp truyền thống để thu được 10000 ống thuốc tiêm, một ống thuốc tiêm chứa 20 mg thành phần hoạt chất.

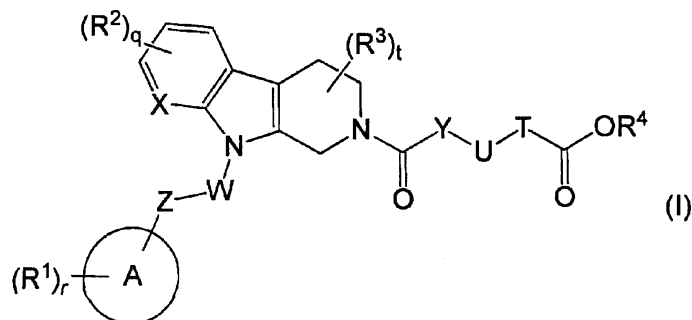
- Axit 6-oxo-6-[9-(3-phenylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H- β -carbolin-2-yl]hexanoic 200 g
- Mannitol 20 g
- Nước cất 50 L

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

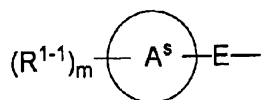
Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế ENPP2, và hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị chứng rối loạn bài tiết nước tiểu và/hoặc cải thiện triệu chứng của nó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó R¹ là nguyên tử halogen, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C1-4 haloalkyl, nhóm C1-4 haloalkoxy, nhóm carboxy, nhóm xyano, nhóm C1-3 alkylsulfonyl, nhóm carbamoyl, hoặc



trong đó, vòng A^s là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh, E là liên kết, nhóm metylen hoặc nguyên tử oxy, R¹⁻¹ là nguyên tử halogen, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C1-4 haloalkyl hoặc nhóm C1-4 haloalkoxy, và m là số nguyên từ 0 đến 3, miễn là các nhóm lần lượt được đặc trưng bởi các R¹⁻¹ có thể giống hoặc khác nhau,

R² là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy hoặc nhóm C1-4 haloalkyl, R³ là nhóm C1-4 alkyl, R⁴ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl,

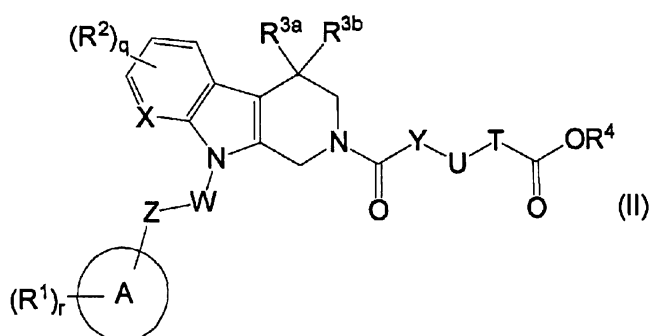
vòng A là (i) vòng cacbon đơn vòng C3-7, (ii) vòng cacbon hai vòng C8-10, (iii) dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc (iv) vòng dị vòng hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, X là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử cacbon, T là liên kết, hoặc nhóm C1-4 alkylen mạch thẳng, hoặc nhóm C2-4 alkenylen hoặc nhóm C2-4 alkynylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R⁵,

trong đó, R⁵ là nhóm C1-4 alkyl, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amin, U là (i) nhóm metylen, (ii) nguyên tử oxy, (iii) -NR⁶-, trong đó R⁶ là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl hoặc (iv) vòng đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh, hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-

10, hoặc vòng dị vòng có cầu nối có từ 5 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 , trong đó R^7 là nguyên tử halogen, nhóm C1-4 alkyl, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C1-4 haloalkoxy, nhóm xyano hoặc nhóm benzyloxy, Y là (i) liên kết, hoặc (ii) nhóm C1-3 alkylen mạch thẳng hoặc nhóm C2-3 alkenylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^8 , trong đó R^8 là nhóm methyl, W là liên kết hoặc nhóm C1-3 alkylen mạch thẳng, Z là nhóm metylen, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, q là số nguyên từ 1 đến 4, r là số nguyên từ 0 đến 5, và t là số nguyên từ 0 đến 2, miễn là các nhóm lần lượt được đặc trưng bởi nhiều R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^7 và R^8 có thể giống nhau hoặc khác nhau, và hai R^3 và R^5 liên kết với cùng nguyên tử cacbon có thể cùng với nguyên tử cacbon liên kết này để lần lượt tạo thành C3-5 xycloalkyl; và

muối của nó hoặc solvat của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (II):



trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, và các ký hiệu khác là như được xác định trong điểm 1, miễn là R^{3a} và R^{3b} có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết để tạo thành xyclopropyl.

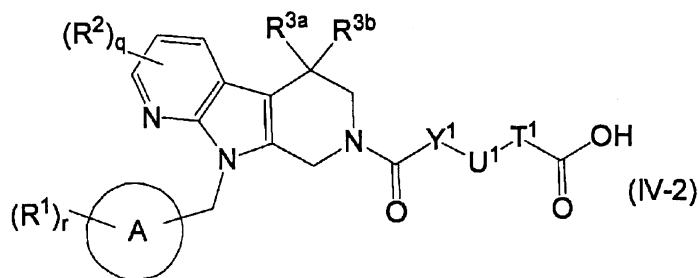
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó Y là nhóm C1-3 alkylen mạch thẳng tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^8 , trong đó, R^8 là như được xác định theo điểm 1.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó X là nguyên tử nito.

5. Hợp chất theo điểm 3, trong đó X là nguyên tử cacbon.

6. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này có công thức (IV-2):



trong đó U^1 là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng cacbon có cầu nối C5-10, tùy ý được thế bằng một đến năm R^7 , trong đó, R^7 là như được xác định theo điểm 1,

Y^1 là nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^8 , T^1 là liên kết, hoặc nhóm metylen hoặc nhóm etylen, tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^5 , R^{3a} và R^{3b} mỗi trong số chúng độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, hoặc R^{3a} và R^{3b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết để tạo thành xyclopropyl và các ký hiệu khác như được xác định trong điểm 1.

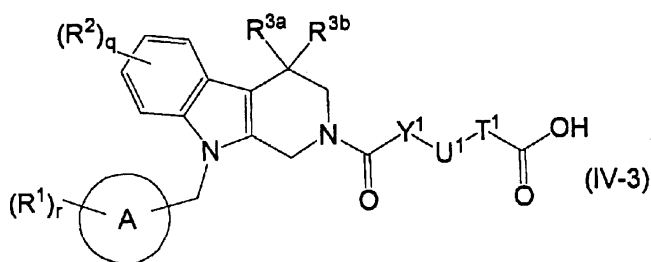
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó Y^1 là nhóm metylen không được thế, và T^1 là liên kết hoặc nhóm metyl không được thế.

9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó vòng cacbon có cầu nối C5-10 trong vòng cacbon có cầu nối C5-10 tùy ý được thế bằng từ một đến năm R^7 là bixyclo[2.2.1]heptan hoặc bixyclo[2.2.2]octan.

10. Hợp chất theo điểm 7, trong đó đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh trong đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ một đến năm R^7 là (i) vòng cacbon đơn vòng C5-7 hoặc vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh.

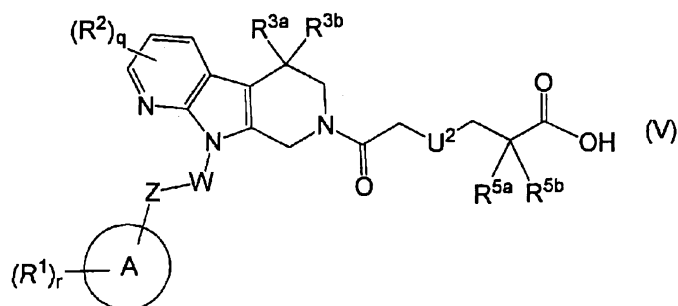
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó vòng cacbon đơn vòng C5-7 là benzen, xyclopentan hoặc xyclohexan.

12. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này có công thức (IV-3):



trong đó tất cả các ký hiệu là như được xác định trong điểm 7.

13. Hợp chất theo điểm 6, hợp chất này có công thức (V):



trong đó U^2 là nhóm metylen, nguyên tử oxy hoặc mỗi $-NR^6-$, R^{5a} và R^{5b} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, các ký hiệu khác là như được xác định trong điểm 1, miễn là R^{5a} và R^{5b} có thể cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết để tạo thành xyclopropyl.

14. Hợp chất theo điểm 7, trong đó vòng A là vòng cacbon đơn vòng C5-6 hoặc vòng cacbon hai vòng C9-10.

15. Hợp chất theo điểm 7, trong đó vòng A là (i) vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc (ii) vòng dị vòng hai vòng 9 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh.

16. Hợp chất theo điểm 14, trong đó vòng cacbon đơn vòng C5-6 là xyclopentan, xyclohexan, xyclohexen hoặc benzen, và vòng cacbon hai vòng C9-10 là naphtalen.

17. Hợp chất theo điểm 15, trong đó vòng dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh là thiophen, furan, pyrazol, isooxazol, thiazol hoặc pyridin, và vòng dị vòng hai vòng từ 9 đến 10 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh là benzothiophen, indol hoặc imidazopyridin.

18. Hợp chất theo điểm 16, trong đó hợp chất có công thức (IV-2) là:

(1) axit cis-4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoetyl}xyclohexancarboxylic,

- (2) axit trans-4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (3) axit trans-4-{2-[9-(4-clorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}xyclohexancarboxylic,
- (4) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic,
- (5) axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic,
- (6) axit 4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic,
- (7) axit 4-{2-[9-(4-clorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic,
- (8) axit 4-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic,
- (9) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-clo-2-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimetylxyclopentancarboxylic,
- (10) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimetylxyclopentancarboxylic,
- (11) axit (1R,3R)-3-{2-[9-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1,2,2-trimetylxyclopentancarboxylic,
- (12) axit 4-{2-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic,
- (13) axit 4-{2-[9-(2,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-

pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic,

(14) axit trans-4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-metylxyclohexancarboxylic,

(15) axit trans-4-{2-[9-(4-clorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-1-metylxyclohexancarboxylic,

(16) axit 2-metoxi-4-{2-oxo-2-[9-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]etyl}benzoic,

(17) axit 4-{2-[9-(3,4-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic,

(18) axit 4-{2-[9-(4-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic,

(19) axit 4-{2-[9-(4-clorobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}bixyclo[2,2,1]heptan-1-carboxylic, hoặc

(20) axit 4-{2-[9-(3,5-diflobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2-oxoethyl}-2-metoxibenzoic.

19. Hợp chất theo điểm 16, trong đó hợp chất có công thức (V) là axit 6-[9-(3-flobenzyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl]-2,2-dimetyl-6-oxohexanoic.

20. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này có công thức (IV-2) là axit 4-(2-{9-[(5-clo-3-thienyl)metyl]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[4',3':4,5]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}-2-oxoethyl)-2-metylbenzoic.

21. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất có công thức (IV-3) là:

(1) axit cis-4-(2-{9-[(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-yl}-2-oxoethyl)xyclohexancarboxylic, hoặc

(2) axit rel-[(2R,6S)-4-(2-{9-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-1,3,4,9-tetrahydro-2H- β -carbolin-2-yl}-2-oxoetyl)-2,6-dimetyl-1-piperaziny]axetic.

22. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1, hoặc muối của nó hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Fig. 1

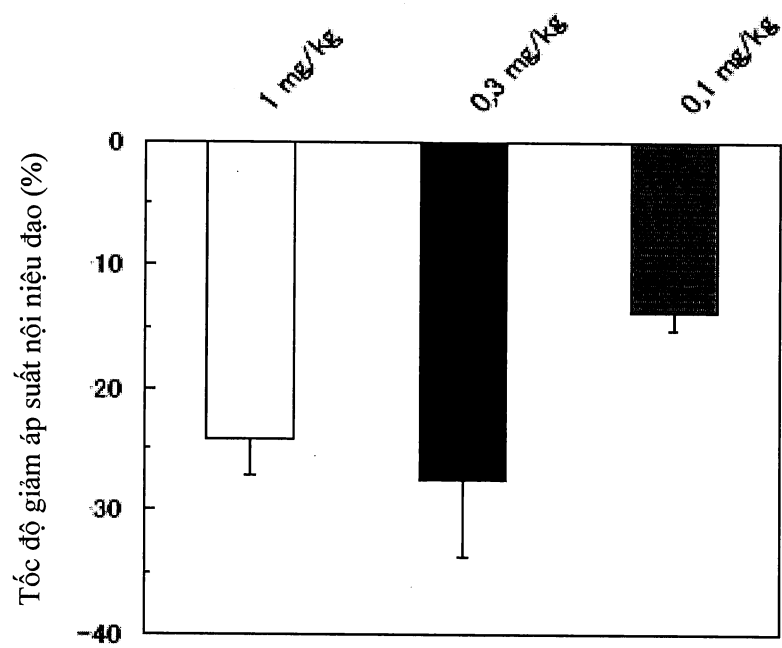


Fig. 2

