



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

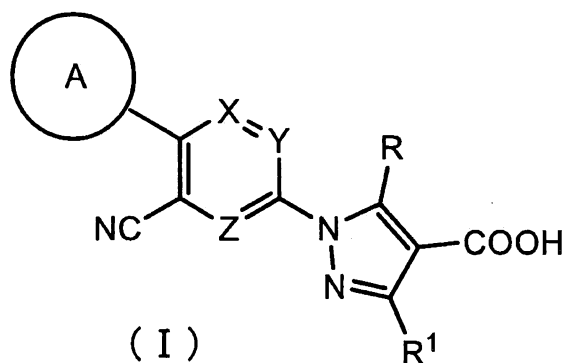
(11) 
1-0020859

(51)⁷ **C07D 401/04, A61K 31/4439, 31/444, 31/5377, A61P 1/04, 3/06, 3/10, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 11/08, 13/02, 13/12, 19/06, 29/00, 35/00, 43/00, C07D 401/14, 405/14, 409/14** (13) **B**

-
- (21) 1-2015-03540 (22) 28.03.2014
(86) PCT/JP2014/059912 28.03.2014 (87) WO2014/157740A1 02.10.2014
(30) 2013-072788 29.03.2013 JP
(45) 27.05.2019 374 (43) 25.12.2015 333
(73) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)
2-1, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000013, Japan
(72) KAWANA, Asahi (JP), KANAZAWA, Chikashi (JP), TERA, Masayuki (JP),
TAKAHASHI, Yoshimasa (JP), IMAZEKI, Mariko (JP), TAKAHASHI, Hiroyuki
(JP), TANOKURA, Akira (JP)
(74) Văn phòng Luật sư MINERVAS (MINERVAS)
-

(54) **HỢP CHẤT PYRAZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, cũng như dược phẩm hoặc thành phần dược phẩm chứa hợp chất này làm thành phần hoạt tính, có tác dụng ức chế xantin oxidaza và hữu dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh gây ra bởi oxidaza xantin, như gút, tăng axit uric máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, tiểu đường, bệnh về tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, bệnh về thận như đái tháo đường và bệnh tương tự, bệnh về hô hấp như tắc nghẽn phổi mạn tính và bệnh tương tự, bệnh tự miễn như bệnh viêm ruột, và bệnh tương tự. [Trong công thức này, A, X, Y, Z, R, và R¹ được định nghĩa như được nêu trong điểm 1]



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế xantin oxidaza và phương pháp sản xuất hợp chất này cũng như chất ức chế xantin oxidaza chứa hợp chất đó làm thành phần hoạt tính.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazol hữu dụng làm dược phẩm điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến xantin oxidaza như gút, tăng axit uric máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, tiểu đường, các bệnh về tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, các bệnh về thận như đái tháo đường, các bệnh về hô hấp như tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh viêm ruột hoặc bệnh tự miễn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Xantin oxidaza là một enzym xúc tác cho việc chuyển hóa hypoxantin thành xantin và tiếp theo thành axit uric trong quá trình chuyển hóa axit nucleic.

Chất ức chế xantin oxidaza ức chế sự tổng hợp axit uric để giảm nồng độ axit uric trong máu liên quan đến hoạt động của xantin oxidaza. Do vậy, chất ức chế xantin oxidaza hiệu quả như dược phẩm điều trị bệnh tăng axit uric máu và các bệnh gây ra bởi tăng axit uric máu. Hơn nữa, sự tích tụ các tinh thể urat sau quá trình tăng axit uric máu kéo dài cũng gây ra viêm khớp gút và hạt tophi gút gọi chung là bệnh gút lâm sàng. Bên cạnh đó, tăng axit uric máu còn được coi là yếu tố trọng yếu gây ra các bệnh về lối sống liên quan đến chứng béo phì, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, và bệnh tiểu đường hoặc hội chứng chuyển hóa, và gần đây, các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng tăng axit uric máu là yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương thận, sỏi tiết niệu, và các bệnh tim mạch (Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout, tái bản lần thứ 2). Ngoài

ra, chất ức chế xantin oxidaza được kỳ vọng sẽ hữu dụng cho việc điều trị những bệnh liên quan đến các gốc tự do có oxy nhờ hoạt tính ức chế sự hình thành các gốc tự do có oxy này, ví dụ như để điều trị các bệnh tim mạch nhờ hoạt động cải thiện chức năng mạch máu (Circulation. 2006; 114: 2508-2516).

Allopurinol và febuxostat được sử dụng lâm sàng như được phẩm điều trị chứng tăng axit uric máu, nhưng allopurinol đã được báo cáo là có tác dụng phụ như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, rối loạn chức năng gan và rối loạn chức năng thận (Nippon Rinsho, 2003; 61, Phụ lục 1: trang 197-201).

Với vai trò là hợp chất có hoạt tính ức chế xantin oxidaza, ví dụ, đã có báo cáo về hợp chất phenyl pyrazol (Tài liệu sáng chế từ 1 đến 3), và hợp chất axit cacboxylic triaryl (Tài liệu sáng chế từ 4 đến 7), và các hợp chất tương tự, chẳng hạn như hợp chất pyrazol mà trong đó vòng thơm trung tâm là vòng benzen. Ngoài ra, đã có báo cáo về hợp chất pyrazol là một dị vòng đôi trung tâm ví dụ như hợp chất 6-indolepyrazol (Tài liệu sáng chế 8).

Mặt khác, trong Tài liệu phi sáng chế 1 và 2, hợp chất axit cacboxylic pyrazol có vòng pyridin ở trung tâm đã được báo cáo.

Danh sách tài liệu đối chứng

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn đăng ký sáng chế chưa được thẩm định Nhật Bản S59-95272

Tài liệu sáng chế 2: Công bố quốc tế số 98/18765

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn đăng ký sáng chế chưa được thẩm định Nhật Bản H10-310578

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế số 2007/043457

Tài liệu sáng chế 5: Công bố quốc tế số 2007/097403

Tài liệu sáng chế 6: Công bố quốc tế số 2008/126770

Tài liệu sáng chế 7: Công bố quốc tế số 2008/126772

Tài liệu sáng chế 8: Công bố quốc tế số 2011/043568

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2006, tuyển tập 16(21), trang 5616-5620.

Tài liệu phi sáng chế 2: Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2006, tuyển tập 16(21), trang 5687-5690.

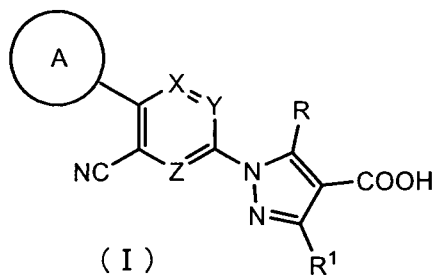
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế xantin oxidaza. Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất có hiệu quả cao trong việc giảm thiểu lượng axit uric. Một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất hợp chất hữu dụng làm chất điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến xantin oxidaza như gút, tăng axit uric máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, tiểu đường, các bệnh về tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, các bệnh về thận như đái tháo đường, các bệnh về hô hấp như tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh viêm ruột, hoặc bệnh tự miễn.

Cách thức giải quyết vấn đề

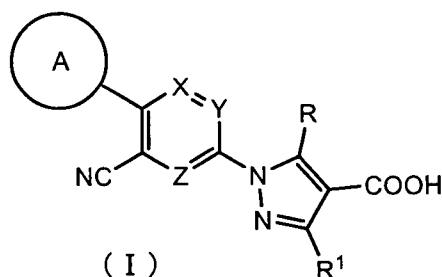
Sau quá trình cần cù nghiên cứu về các hợp chất có hoạt tính ức chế xantin oxidaza, các tác giả sáng chế đã hoàn thành sáng chế này dựa trên các phát hiện: rằng một hợp chất có công thức (I) sau đây



Đó là hợp chất pyrazol có cấu trúc triaryl ba vòng và có vòng trung tâm là một vòng pyridin có nguyên tử nitơ và được thế bằng nhóm xyano, có hoạt tính ức chế xantin oxidaza; thêm vào đó là nó có hoạt tính ức chế xantin oxidaza mới đi kèm với hiệu quả tuyệt vời trong việc giảm thiểu axit uric; và hơn thế nữa là hoạt tính ức chế xantin oxidaza bền vững có hiệu quả giảm thiểu axit uric lâu dài. Ngoài ra, các nhà sáng chế đã hoàn thành sáng chế này dựa trên phát hiện rằng hợp chất pyrazol có thể là một chất chữa trị hoặc phòng bệnh hữu dụng cho gút, tăng axit uric máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, tiểu đường, các bệnh về tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, các bệnh về thận như sỏi thận, đái tháo đường, các bệnh về hô hấp như tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh viêm ruột, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh tương tự.

Tóm tắt các tài liệu đã bộc lộ

Các tài liệu đã bộc lộ hiện nay thường đề cập đến các hợp chất được biểu thị bằng công thức (I) sau đây:



trong đó:

A là nhóm C₆₋₁₀ aryl hoặc nhóm heteroaryl, trong đó nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm Q giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm có chứa nguyên tử halogen, -CN, -NO₂, nhóm C₁₋₆ alkyl,

nhóm C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm C₁₋₆ halogenoalkyl group, nhóm phenyl, -CH₂-O-R², -O-R², -O-C₁₋₆ halogenoalkyl, -O-benzyl, -O-phenyl, -O-CO-R², -NR³R⁴, -NH-CO-R², -CO₂-R², -CO-R², -CO-NR³R⁴, -NH-SO₂-R², -CO-aryl, -S-R², -SO₂-C₁₋₆ alkyl, và -SO₂-phenyl;

X, Y và Z là CR⁵ hoặc nguyên tử nitơ, trong đó, một trong số X, Y và Z là nguyên tử nitơ và hai chất còn lại là CR⁵;

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R¹ là nguyên tử hydro, nhóm amin, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R³ và R⁴ giống nhau hoặc khác nhau và là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, trong đó R³ và R⁴ có thể được kết hợp cùng nhau để cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành một dị vòng no có chứa nitơ; và

R⁵ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

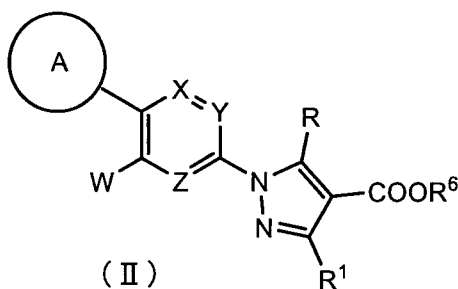
Các tài liệu đã bộc lộ cũng đề cập đến dược phẩm chứa một hợp chất có công thức (I) ở trên, hoặc một muối dược dụng của nó, và một chất mang dược dụng.

Các tài liệu đã bộc lộ cũng đề cập đến chất ức chế xantin oxidaza chứa một hợp chất có công thức (I) ở trên, hoặc một muối dược dụng của nó, làm thành phần hoạt tính.

Các tài liệu đã bộc lộ cũng đề cập đến hợp chất được biểu thị bằng công thức (I) ở trên, hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính được sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến xantin oxidaza, chẳng hạn như gút, tăng axit uric máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, tiểu đường, các bệnh về tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, các bệnh về thận như đái tháo đường, các bệnh về hô hấp như tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh viêm ruột, hoặc các bệnh tự miễn.

Hơn nữa, các tài liệu đã bộc lộ cũng đề cập đến hợp chất có công thức (II) sau

đây mà có thể được sử dụng như chất trung gian trong việc sản xuất hợp chất có công thức (I) ở trên:



trong đó:

A là nhóm C₆₋₁₀ aryl hoặc nhóm heteroaryl, trong đó nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm Q giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm có chứa nguyên tử halogen, -CN, -NO₂, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm C₁₋₆ halogenoalkyl group, nhóm phenyl, -CH₂-O-R², -O-R², -O-C₁₋₆ halogenoalkyl, -O-benzyl, -O-phenyl, -O-CO-R², -NR³R⁴, -NH-CO-R², -CO₂-R², -CO-R², -CO-NR³R⁴, -NH-SO₂-R², -CO-aryl, -S-R², -SO₂-C₁₋₆ alkyl, và -SO₂-phenyl;

X, Y, và Z là CR⁵ hoặc nguyên tử nitơ, trong đó, một trong số X, Y, và Z là nguyên tử nitơ và hai chất còn lại là CR⁵;

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R¹ là nguyên tử hydro, nhóm amin, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R³ và R⁴ giống nhau hoặc khác nhau và là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, trong đó R³ và R⁴ có thể được kết hợp cùng nhau để cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành một dị vòng no có chứa nitơ; và

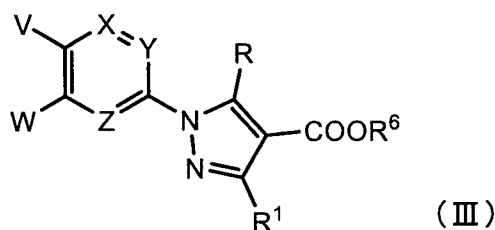
R⁵ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R⁶ là nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl; và

W là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, hoặc nhóm xyano.

Hơn nữa, các tài liệu đã bộc lộ cũng đề cập đến hợp chất có công thức (III) sau

đây mà có thể được sử dụng như chất trung gian trong việc sản xuất hợp chất có công thức (I) ở trên:



trong đó,

X, Y, và Z là CR⁵ hoặc nguyên tử nitơ, trong đó, một trong số X, Y, và Z là nguyên tử nitơ và hai chất còn lại là CR⁵;

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R¹ là nguyên tử hydro, nhóm amin, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

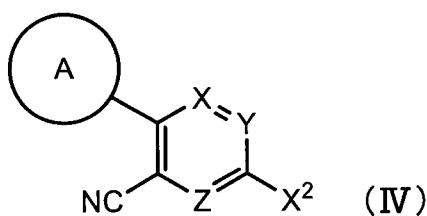
R⁵ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R⁶ là nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl;

V là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, nhóm hydroxyl, hoặc nhóm benzyloxy; và

W là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, hoặc nhóm xyano.

Hơn nữa, các tài liệu đã bộc lộ cũng đề cập đến hợp chất có công thức (IV) sau đây mà có thể được sử dụng như chất trung gian trong việc sản xuất hợp chất có công thức (I) nêu trên:



trong đó:

A là nhóm C₆₋₁₀ aryl hoặc nhóm heteroaryl, trong đó nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm Q giống nhau hoặc khác nhau và

được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử halogen, -CN, -NO₂, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm C₁₋₆ halogenoalkyl, nhóm phenyl, -CH₂-O-R², -O-R², -O-C₁₋₆ halogenoalkyl, -O-benzyl, -O-phenyl, -O-CO-R², -NR³R⁴, -NH-CO-R², -CO₂-R², -CO-R², -CO-NR³R⁴, -NH-SO₂-R², -CO-aryl, -S-R², -SO₂-C₁₋₆ alkyl, và -SO₂-phenyl;

X, Y, và Z là CR⁵ hoặc nguyên tử nitơ, trong đó, một trong số X, Y, và Z là nguyên tử nitơ và hai chất còn lại là CR⁵;

R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

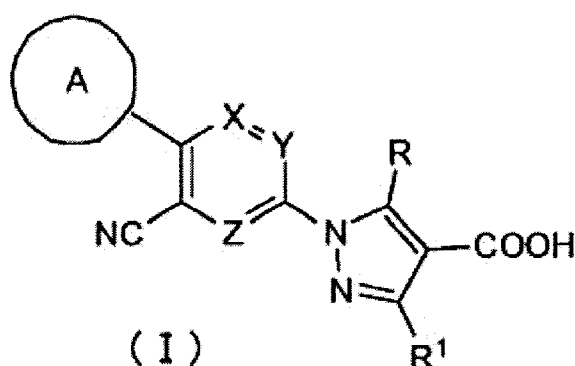
R³ và R⁴ giống nhau hoặc khác nhau và là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, trong đó R³ và R⁴ có thể được kết hợp cùng nhau để cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành một dị vòng no có chứa nitơ; và

R⁵ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl; và

X² là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, hoặc nhóm triflometansulfonyloxy.

Sáng chế được xác định theo các yêu cầu bảo hộ.

Theo điểm 1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) sau đây hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

A là nhóm phenyl, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 nhóm Q mà giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm C₁₋₆ halogenoalkyl, nhóm phenyl, -O-R², và -O-

C_{1-6} halogenoalkyl;

X và Z là CH, và Y là nguyên tử nitơ;

R là nguyên tử hydro;

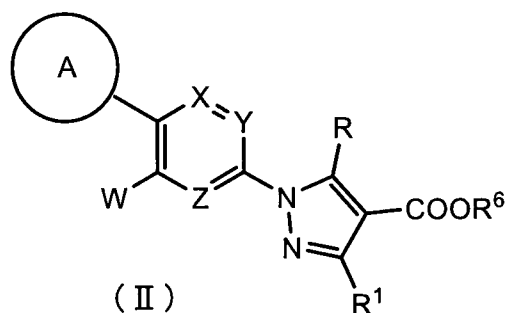
R^1 là nguyên tử hydro; và

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

Theo điểm 5, sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, và một chất mang được dụng.

Theo điểm 6, sáng chế cũng đề xuất chất ức chế xantin oxidaza chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, làm thành phần hoạt tính.

Theo điểm 7, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (II):



mà có thể được sử dụng làm chất trung gian trong quá trình sản xuất một cách trực tiếp hợp chất có công thức (I) trên đây:

trong đó:

A là nhóm phenyl, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm Q mà giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{3-7} xycloalkyl, nhóm C_{1-6} halogenoalkyl, nhóm phenyl, $-O-R^2$, và $-O-C_{1-6}$ halogenoalkyl;

X và Z là CH, và Y là nguyên tử nitơ;

R là nguyên tử hydro;

R^1 là nguyên tử hydro;

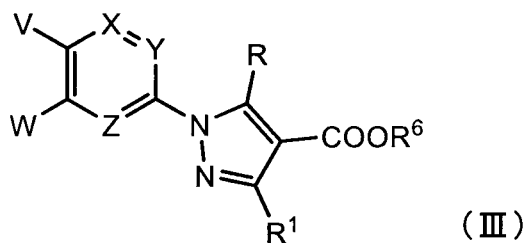
R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R^6 là nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl; và

W là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, hoặc nhóm xyano,

trong đó nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm heptyl, nhóm t-butyl, nhóm metoxymetyl, nhóm methylthiometyl, nhóm metoxyetoxymetyl, nhóm metoxyetyl, nhóm benzyl, và nhóm t-butyl dimethylsilyl.

Theo điểm 8, sáng chế cũng đề xuất hợp chất được biểu thị bởi công thức (III):



mà có thể được sử dụng làm chất trung gian trong quá trình sản xuất hợp chất có công thức (I) trên đây:

trong đó,

X và Z là CH, và Y là nguyên tử nitơ;

R là nguyên tử hydro;

R^1 là nguyên tử hydro;

R^6 là nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl;

V là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, nhóm hydroxyl, hoặc nhóm benzyloxy; và

W là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, hoặc nhóm xyano,

trong đó nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl được chọn từ nhóm bao gồm nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm heptyl, nhóm t-butyl, nhóm metoxymetyl, nhóm methylthiometyl, nhóm metoxyetoxymetyl, nhóm metoxyetyl, nhóm benzyl, và nhóm t-butyl dimethylsilyl.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất mới có hoạt tính ức chế xantin oxidaza vượt trội và phương pháp sản xuất hợp chất này. Ngoài ra, hợp chất của sáng chế cũng hữu dụng như được phẩm điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến xantin oxidaza như gút, tăng axit uric máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, tiểu đường, các bệnh về tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, các bệnh về thận như đái tháo đường, các bệnh về hô hấp như tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh viêm ruột, hoặc bệnh tự miễn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ dùng riêng hoặc kết hợp cùng nhau trong mô tả này sẽ được giải thích sau đây. Việc giải thích mỗi phần tử thể là chung cho từng phần tử thể trừ khi có quy định khác. Nếu hợp chất khả biến tồn tại trong một nhân tố cấu thành tùy chọn của nguyên tố cấu thành tùy ý, định nghĩa này sẽ là độc lập trong mỗi nguyên tố cấu thành. Hơn nữa, sự kết hợp của các phần tử thể và hợp chất khả biến là được phép chỉ khi sự kết hợp đó tạo ra hợp chất ổn định về mặt hóa học.

Thông thường, theo nghĩa rộng, “xantin oxidaza” là enzym xúc tác cho các phản ứng oxy hóa hypoxantin thành xantin và oxy hóa xantin thành axit uric, và theo nghĩa hẹp, “xantin oxidaza” là xantin oxidoreductaza loại oxidaza mà là một trong các enzym xúc tác các phản ứng tương tự. Trong sáng chế này, “xantin oxidaza” nói chung là enzym xúc tác phản ứng oxy hóa hypoxantin thành xantin và tiếp theo thành axit uric, trừ trường

hợp có ghi chú khác. Xantin oxidoreductaza xúc tác các phản ứng như vậy bao gồm 2 loại là loại oxidaza và loại dehydrogenaza. Cả 2 loại enzym này đều thuộc “xantin oxidaza” của sáng chế. Trong “hoạt tính ức chế xantin oxidaza”, “chất ức chế xantin oxidaza”, và các thuật ngữ tương tự, “xantin oxidaza” mang nghĩa tương tự như được nêu ở trên, trừ trường hợp có ghi chú khác.

Theo mục đích của sáng chế, thuật ngữ “nhóm aryl” có nghĩa là nhóm được tạo thành bằng cách loại bỏ một trong số các nguyên tử hydro được liên kết với một vòng hydrocacbon thơm. Các nhóm C₆₋₁₀ aryl bao gồm, ví dụ, các nhóm phenyl, naphtyl, indenyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, nhóm azulenyl, và các nhóm tương tự.

Theo mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “nhóm dị vòng” có nghĩa là hệ thống dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử của một chất thơm chứa từ 1 đến 5 dị nguyên tử được chọn từ nhóm gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh và nitơ. “Một hệ thống dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử của một chất thơm” chỉ nhóm đơn trị thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro khỏi một dị vòng thơm đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử và có từ 1 đến 5 nguyên tử khác nhau được chọn từ nhóm gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh và nitơ. Trong trường hợp của nhóm heteroaryl hai vòng, nếu một trong các vòng là một vòng thơm hoặc một dị vòng thơm, vòng còn lại có thể có cấu trúc vòng không thơm. Số lượng các dị nguyên tử tương ứng và sự kết hợp của chúng trong nhóm heteroaryl như vậy không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng có thể tạo thành một phần vòng với một số lượng nguyên tử đã được xác định trước và tồn tại ổn định về mặt hóa học. Các nhóm dị vòng bao gồm, ví dụ, các nhóm pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl, pyridazinyl, furyl, thienyl, pyrazolyl, 1,3-dioxaindanyl, isoxazolyl, isothiazolyl, benzofuranyl, isobenzofuryl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, chromanyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, pyranlyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazinyl, triazolyl, furazanyl, thiadiazolyl, dihydrobenzofuryl, dihydroisobenzofuryl, dihydroquinolyl, dihydroisoquinolyl,

dihydrobenzoxazolyl, dihydropteridinyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzodioxazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzotriazolyl, pteridinyl, purinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, tetrazolyl, và các nhóm tương tự.

Theo mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “nguyên tử halogen” có nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom, hoặc iot.

Theo mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “nhóm alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo đơn trị tuyến tính bão hòa hoặc phân nhánh. Các nhóm C₁₋₆ alkyl bao gồm, ví dụ, các nhóm metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, isopropyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, isopentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, 1-etylpropyl, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, t-pentyl, nhóm isoheptyl, và các nhóm tương tự.

Theo mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “nhóm alkylene” có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo hóa trị hai tuyến tính bão hòa hoặc phân nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm C₁₋₆ alkylene bao gồm, ví dụ, các nhóm metylene, etylene, n-propylene, isopropylene, n-pentylene, n-hexylene, và các nhóm tương tự.

Theo mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “nhóm xycloalkyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon bão hòa tuần hoàn. Các nhóm C₃₋₇ xycloalkyl bao gồm, ví dụ, các nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và các nhóm tương tự.

Theo mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “nhóm halogenoalkyl” có nghĩa là nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Các nhóm C₁₋₆ halogenoalkyl bao gồm, ví dụ, các nhóm triflometyl, diflometyl, và các nhóm tương tự.

Theo mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “dị vòng no có chứa nito” có nghĩa là một dị vòng no hay không bão hòa một phần có từ 5 đến 8 nguyên tử mà chứa một nguyên tử nito và hơn nữa có thể chứa dị nguyên tử được chọn từ nhóm gồm các nguyên tử nito, lưu huỳnh và oxy, và bao gồm các vòng, ví dụ, pyrrolidin, piperidin, piperazin,

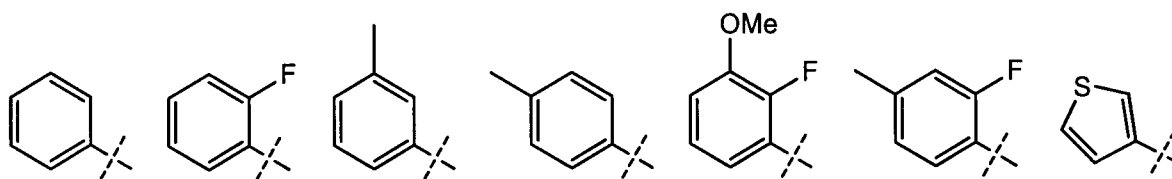
azepan, diazepan, azocan, morpholin, thiomorpholin, vòng tetrahydropyridin, và các nhóm tương tự.

Trong thuật ngữ “dị vòng no có chứa nitơ” nêu trên, nguyên tử lưu huỳnh mà là nguyên tử vòng có thể bị oxy hóa để tạo thành một oxit hay một dioxit, hoặc nguyên tử nitơ có thể bị oxy hóa để tạo thành một oxit.

Trong sáng chế, thuật ngữ “nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl”, ví dụ, là nhóm bảo vệ chung của nhóm cacboxyl mà đã được mô tả trong PROTECTIVE GROUPS ORGANIC SYNTHESIS, tái bản lần thứ 3, John Wiley&Sons. Inc. Các ví dụ về nhóm bảo vệ này bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm heptyl, nhóm t-butyl, nhóm metoxymetyl, nhóm methylthiometyl, nhóm metoxyetoxymetyl, nhóm metoxyetyl, nhóm benzyl, nhóm t-butyldimetylsilyl, và các nhóm tương tự. Trong các hợp chất có công thức (II) và (III) của yêu cầu bảo hộ sáng chế, nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm heptyl, nhóm t-butyl, nhóm metoxymetyl, nhóm methylthiometyl, nhóm metoxyetoxymetyl, nhóm metoxyetyl, nhóm benzyl, và nhóm t-butyldimetylsilyl.

Trong công thức (I) của sáng chế, A là nhóm phenyl, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 nhóm Q giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm C₁₋₆ halogenoalkyl, nhóm phenyl, -O-R², và -O-C₁₋₆ halogenoalkyl. Trong trường hợp mà ở đó A được thế với Q, số lượng Q tốt hơn là 1 hoặc 2. Tốt hơn nữa nếu A không được thế hoặc được thế với (các) nhóm Q đã được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metyl, và nhóm metoxy. Về các nguyên tử halogen thì nguyên tử flo là tốt hơn cả.

A đặc biệt tốt hơn, ví dụ, có thể có các công thức cấu trúc sau đây.



Trong công thức (I) nêu trên, R là nguyên tử hydro.

Trong công thức (I) nêu trên, R¹ là nguyên tử hydro.

Trong công thức (I) nêu trên, R² là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl. Mặc dù những ví dụ cụ thể của “nhóm C₁₋₆ alkyl” đã được định nghĩa ở trên, “các nhóm C₁₋₆ alkyl” tốt hơn bao gồm các nhóm metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, isopropyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, isopentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, 1-etylpropyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, t-pentyl, isohexyl, và các nhóm tương tự. R² tốt hơn nên là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và đặc biệt tốt hơn nên là nhóm metyl.

Trong công thức (I) nêu trên, X và Z là CH, và Y là nguyên tử nitơ.

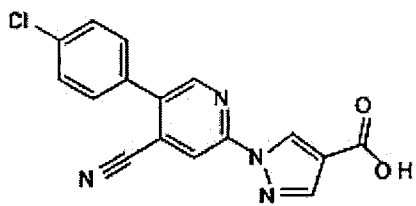
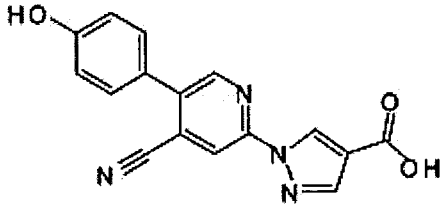
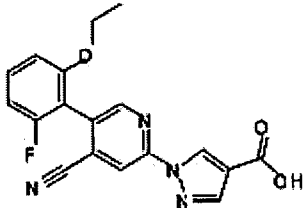
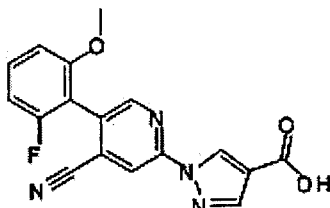
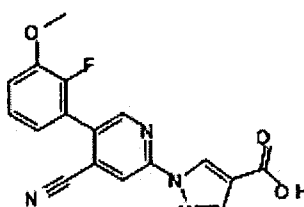
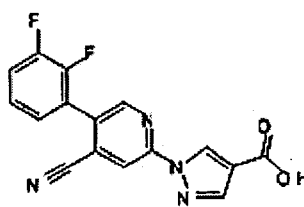
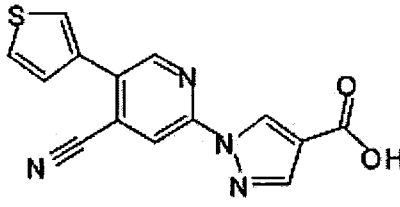
Trong công thức (I) nêu trên, khi có sự kết hợp của A, Q, R, R¹, R², X, Y và Z, sự kết hợp giữa các nhóm tốt hơn, mà mỗi nhóm trong số đó đã được mô tả ở trên, là sự kết hợp tốt hơn, và sự kết hợp giữa các nhóm đã được mô tả là tốt hơn nữa là sự kết hợp tốt hơn nữa. Sự kết hợp khi mà A và R¹ trong cấu trúc công thức (I) của sự kết hợp các nhóm tốt hơn được thể bởi các nhóm đặc biệt tốt hơn là một sự kết hợp đặc biệt tốt hơn.

Các hợp chất của sáng chế này là những hợp chất thể hiện hoạt tính ức chế xantin oxidaza tuyệt vời. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế cũng có tác dụng giảm nồng độ axit uric tuyệt vời. Hơn nữa, các hợp chất của sáng chế còn có khả năng giảm thiểu nồng độ axit uric bền vững trong thời gian dài.

Những ví dụ cụ thể về các hợp chất tốt hơn có thể bao gồm các hợp chất sau đây. Các hợp chất mà không thuộc phạm vi yêu cầu bảo hộ được cung cấp dưới đây chỉ nhằm tham khảo.

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>1</u>		Axit 1-[4-cyano-5-phenylpyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>2</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>3</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>4</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>5</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>6</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>7</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>8</u>		Axit 1-[4-cyano-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>9</u>		Axit 1-[4-cyano-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>10</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>11</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>12</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>13</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>14</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(4-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

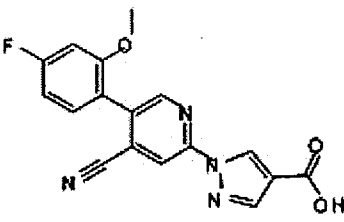
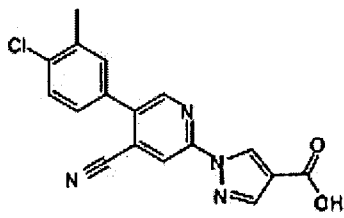
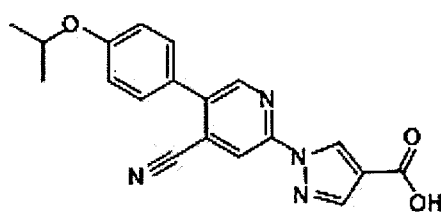
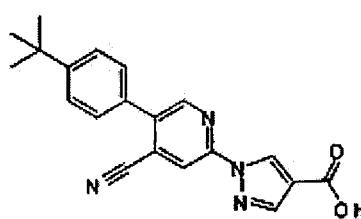
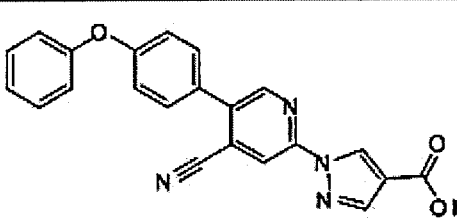
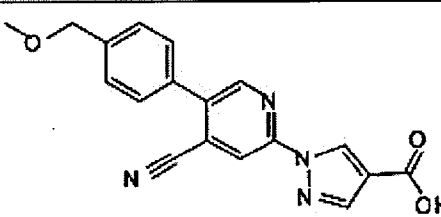
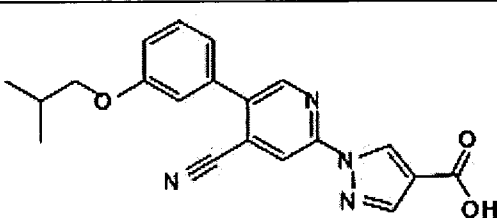
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>15</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(4-clorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>16</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(4-hidroxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>17</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(2-ethoxy-6-florophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>18</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(2-floro-6-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>19</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(2-floro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>20</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(2,3-diflorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>21</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(thiophen-3-yl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>22</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-methylthiophen-2-yl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>23</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(furan-3-yl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>24</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-methoxypyridin-4-yl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>25</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(pyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>26</u>		Axit 1-[4-cyano-5-phenylpyridin-2-yl]-3-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>27</u>		Axit 1-[4-cyano-5-phenylpyridin-2-yl]-3-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>28</u>		Axit 1-[4-cyano-5-phenylpyridin-2-yl]-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>29</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(4-florophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>30</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>31</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-propoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>32</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2,4-diflorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>33</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2-floro-4-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>34</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2-floro-5-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>35</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2,5-diflorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

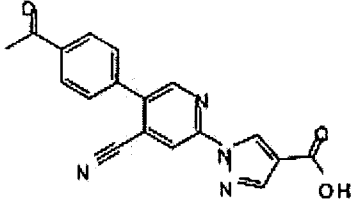
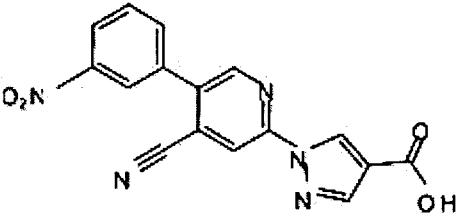
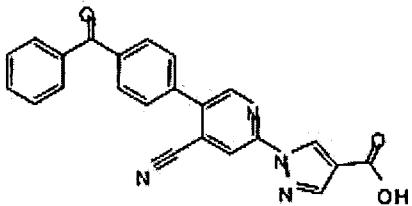
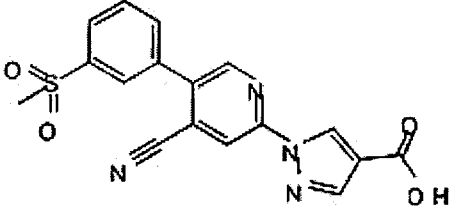
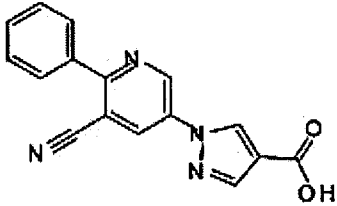
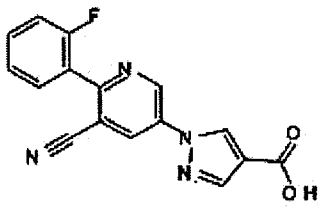
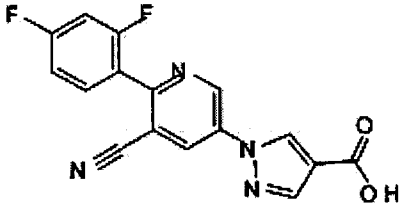
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>36</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2-fluoro-3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>37</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(4-fluoro-3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>38</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(2,3-dimethylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>39</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-fluoro-4-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>40</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>41</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(3-chloro-2-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>42</u>		Axit 1-[5-(4-carboxyphenyl)-4-cyanopyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>43</u>		Axit 1-(4-cyano-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>44</u>		Axit 1-(4-cyano-5-{4-(trifluoromethoxy)phenyl}pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>45</u>		Axit 1-(4-cyano-5-{3-(trifluoromethyl)phenyl}pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>46</u>		Axit 1-(4-cyano-5-{3-(difluoromethoxy)phenyl}pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>47</u>		Axit 1-(4-cyano-5-{4-(propan-2-yl)phenyl}pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>48</u>		Axit 1-(4-cyano-5-{3-(propan-2-yl)phenyl}pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>49</u>		Axit 1-(4-cyano-5-{4-fluoro-2-methylphenyl}pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>50</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>51</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(4-chloro-3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>52</u>		Axit 1-[4-cyano-5-[4-(propan-2-yloxy)phenyl]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>53</u>		Axit 1-[5-(4-tert-butylphenyl)-4-cyanopyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>54</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(4-phenoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>55</u>		Axit 1-[4-cyano-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>56</u>		Axit 1-[4-cyano-5-[3-(propan-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

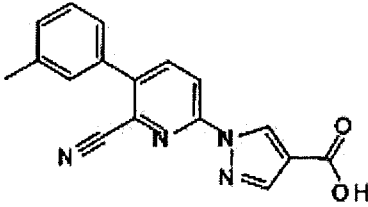
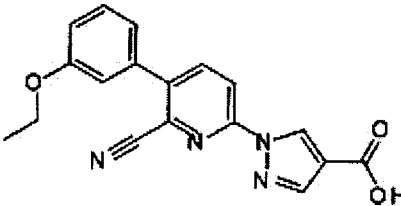
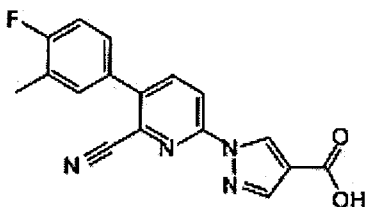
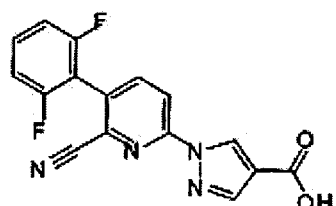
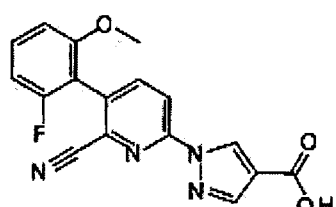
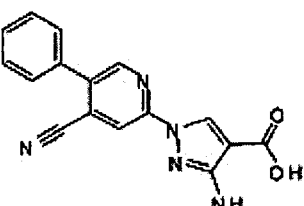
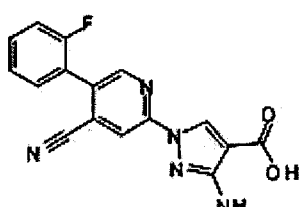
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>57</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(naphthalen-2-yl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>58</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(4-methoxypyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>59</u>		Axit 1-[4-cyano-5-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>60</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(5-floropyridin-3-yl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>61</u>		Axit 1-[5-(1-benzothiophen-3-yl)-4-cyanopyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>62</u>		Axit 1-[4-cyano-5-(pyridin-4-yl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>63</u>		Axit 1-[4-cyano-5-[4-(methylsulfanyl)phenyl]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>64</u>		Axit 1-{4-xyano-5-[4-(mocpholin-4-yl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>65</u>		Axit 1-[4-xyano-5(4-phenylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>66</u>		Axit 1-{5-[4-(benzyloxy)phenyl]-4-xyanopyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>67</u>		Axit 1-{4-xyano-5-[3-(dimethylamino)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>68</u>		Axit 1-[5-(4-aminophenyl)-4-xyanopyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>69</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(4-metansulfonamidophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>70</u>		Axit 1-(4-xyano-5-{4-[(mocpholin-4-yl)cacbonyl]phenyl}pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic

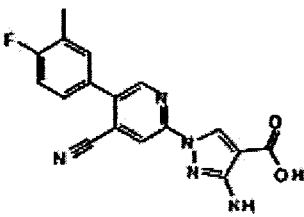
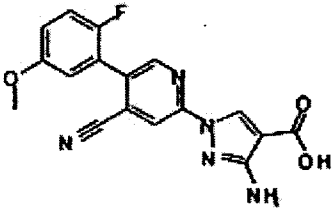
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>71</u>		Axit 1-[5-(4-axetophenyl)-4-xyanopyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>72</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>73</u>		Axit 1-[5-(4-benzoylphenyl)-4-xyanopyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>74</u>		Axit 1-[4-xyano-5-(4-metansulfonylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>75</u>		Axit 1-(5-xyano-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>76</u>		Axit 1-[5-xyano-6-(2-florophenyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>77</u>		Axit 1-[5-xyano-6-(2,4-diflorophenyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>78</u>		Axit 1-[5-cyano-6-(2-fluoro-4-methylphenyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>79</u>		Axit 1-[5-cyano-6-(2-fluoro-5-methylphenyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>80</u>		Axit 1-[5-cyano-6-(2,5-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic acid
<u>81</u>		Axit 1-[5-cyano-6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>82</u>		Axit 1-[5-cyano-6-(4-fluoro-3-methylphenyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>83</u>		Axit 1-[5-cyano-6-(3-fluoro-4-methylphenyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>84</u>		Axit 1-[5-cyano-6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
85		Axit 1-(6-cyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
86		Axit 1-(6-cyano-5-(2-fluorophenyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
87		Axit 1-(6-cyano-5-(2-fluoro-4-methylphenyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
88		Axit 1-(6-cyano-5-(2-fluoro-5-methylphenyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
89		Axit 1-(6-cyano-5-(2-fluoro-5-methylphenyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
90		Axit 1-(6-cyano-5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
91		Axit 1-(6-cyano-5-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>92</u>		Axit 1-[6-cyano-5-(3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>93</u>		Axit 1-[6-cyano-5-(3-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>94</u>		Axit 1-[6-cyano-5-(4-floro-3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>95</u>		Axit 1-[6-cyano-5-(2,6-diflorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>96</u>		Axit 1-[6-cyano-5-(2-floro-6-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>97</u>		Axit 3-amino-1-(4-cyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>98</u>		Axit 3-amino-1-[4-cyano-5-(2-florophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>99</u>		Axit 3-amino-1-[4-xyano-5-(4-florophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>100</u>		Axit 3-amino-1-[4-xyano-5-(4-clorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>101</u>		Axit 3-amino-1-[4-xyano-5-(3-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>102</u>		Axit 3-amino-1-[4-xyano-5-(3-metoxylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>103</u>		Axit 3-amino-1-[4-xyano-5-(2-floro-4-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>104</u>		Axit 3-amino-1-[4-xyano-5-(2-floro-5-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic
<u>105</u>		Axit 3-amino-1-[4-xyano-5-(2,4-diflorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
<u>106</u>		Axit 3-amino-1-[4-cyano-5-(4-fluoro-3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
<u>107</u>		Axit 3-amino-1-[4-cyano-5-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

“Hợp chất số” là Số thứ tự của hợp chất trong các bảng trên.

Trong số các hợp chất này, các hợp chất tốt hơn là các hợp chất 1, 2, 5, 6, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 59, 61, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 73, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, và 107, và các hợp chất tốt hơn nữa là các hợp chất 1, 5, 10, 14, 19, 21, 33, 97, và 98.

Trong hợp chất có công thức (II) mà có thể được sử dụng làm chất trung gian để sản xuất hợp chất có công thức (I) nêu trên của sáng chế, các định nghĩa của A, Q, R, R¹, R², X, Y, và Z giống với định nghĩa của chúng trong công thức (I). W là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, hoặc nhóm xyano. W tốt hơn nữa nên là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyano, và đặc biệt tốt hơn nên là nhóm xyano. R⁶ là nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl được chọn từ nhóm bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm isopropyl, nhóm heptyl, nhóm t-butyl, nhóm metoxymetyl, nhóm methylthiometyl, nhóm metoxyetoxymetyl, nhóm metoxyetyl, nhóm benzyl, và nhóm t-butyldimetylsilyl. Tốt nhất là nhóm methyl, ethyl, hoặc benzyl.

Hơn nữa, trong hợp chất có công thức (III) mà có thể được sử dụng làm các chất trung gian để sản xuất hợp chất có công thức (I) của sáng chế, R, R¹, X, Y, và Z có cùng định nghĩa như trong công thức (I) ở trên. V là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, nhóm hydroxyl, hoặc nhóm benzyloxy. V tốt hơn nên là nguyên tử halogen, nhóm triflometansulfonyloxy, nhóm hydroxyl, hoặc nhóm benzyloxy. W là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, hoặc nhóm xyano. W tốt hơn nên là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyano, và đặc biệt tốt hơn nên là nhóm xyano. R⁶ là nhóm bảo vệ cacboxyl được chọn từ nhóm bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm isopropyl, nhóm heptyl, nhóm t-butyl, nhóm

metoxymetyl, nhóm methylthiometyl, nhóm metoxyetoxymetyl, nhóm metoxyetyl, nhóm benzyl, và nhóm t-butyldimethylsilyl. Tốt nhất là nhóm methyl, etyl, hoặc benzyl.

Các phương pháp tổng hợp chung

Các hợp chất trong công thức (I) của sáng chế này và các chất trung gian của chúng có thể được tổng hợp, ví dụ, theo bất kỳ phương pháp tổng hợp nào được liệt kê dưới đây. Nên chú ý rằng, trong mỗi công thức, A, R, R¹, Q, X, Y, và Z cũng có cùng định nghĩa như trong công thức (I). Bên cạnh đó, các chất phản ứng, các dung môi, và các chất tương tự được đưa ra trong công thức hóa học theo các điều kiện chỉ đơn thuần mang tính chất minh họa như đã được đề cập trong tài liệu này. Nếu cần thiết, mỗi nhóm thế có thể được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp hoặc cũng có thể được khử bảo vệ ở giai đoạn thích hợp. Cần chú ý rằng, với tư cách là những nhóm bảo vệ thích hợp và là các phương pháp để loại bỏ chúng, các nhóm bảo vệ của mỗi nhóm thế được dùng rộng rãi trong lĩnh vực này và những phương pháp đã được biết đến có thể được áp dụng, ví dụ như những nhóm và phương pháp được nêu trong phần PROTECTIVE GROUPS của cuốn ORGANIC SYNTHESIS, tái bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, Inc.

Ngoài ra, khi các chữ viết tắt được sử dụng cho các nhóm thế, thuốc thử, và các dung môi trong tài liệu này hoặc trong các bảng, chúng có nghĩa sau đây.

DMF: N,N-dimethylformamit

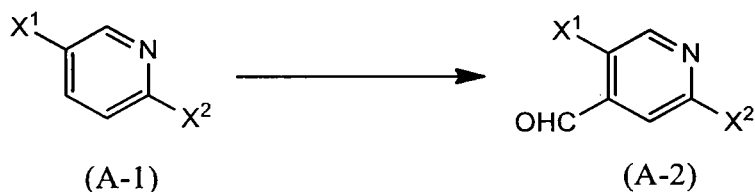
THF: tetrahydrofuran

Ph: phenyl

TFA: axit trifloaxetic

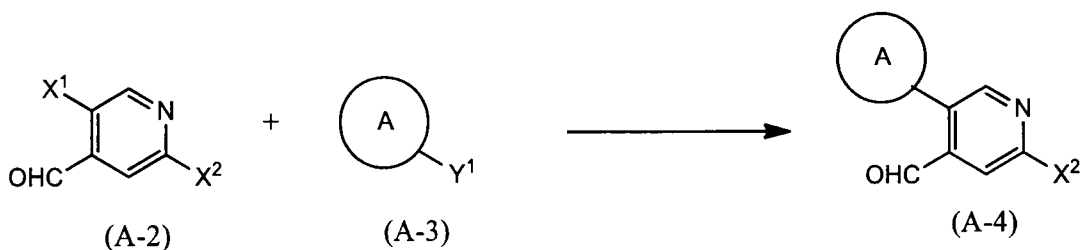
Phương pháp tổng hợp (A)

Tổng hợp hợp chất (A-2)



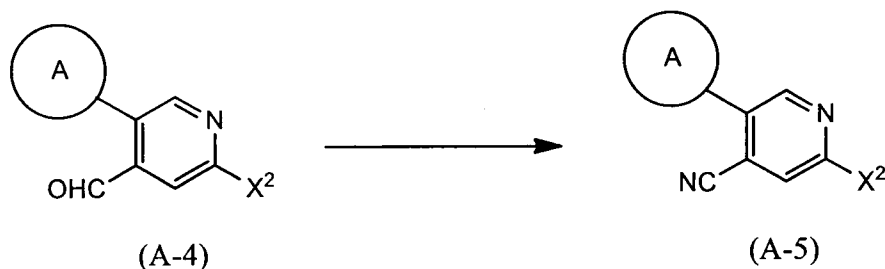
(Trong các công thức, X^1 và X^2 là các nhóm rời chuyển.) Các nhóm rời chuyển là X^1 và X^2 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các nhóm tương tự. Phản ứng này là phương pháp để tổng hợp hợp chất (A-2) thông qua phản ứng với liti hoặc chuyển hóa thành ion dương cho 4 vị trí pyridin của hợp chất (A-1) bằng cách sử dụng bazơ, tiếp theo là phản ứng formyl hóa sử dụng chất bổ sung formyl. Các bazơ bao gồm liti diisopropylamin (LDA) được điều chế từ diisopropylamin và n-butylliti, và các chất tương tự. Các chất bổ sung formyl bao gồm N, N-dimetylformamit (DMF), N-formylmorpholin, và các chất tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách cho hợp chất (A-1) phản ứng với lượng tương đương hoặc hơi dư một bazơ trong dung môi trơ ở nhiệt độ từ -78°C đến 0°C , sau đó thêm lượng tương đương hoặc hơi dư chất bổ sung formyl, và để chúng phản ứng trong khoảng thời gian thông thường từ 30 phút đến 5 tiếng. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn cụ thể, ví dụ, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự.

Tổng hợp hợp chất (A-4)



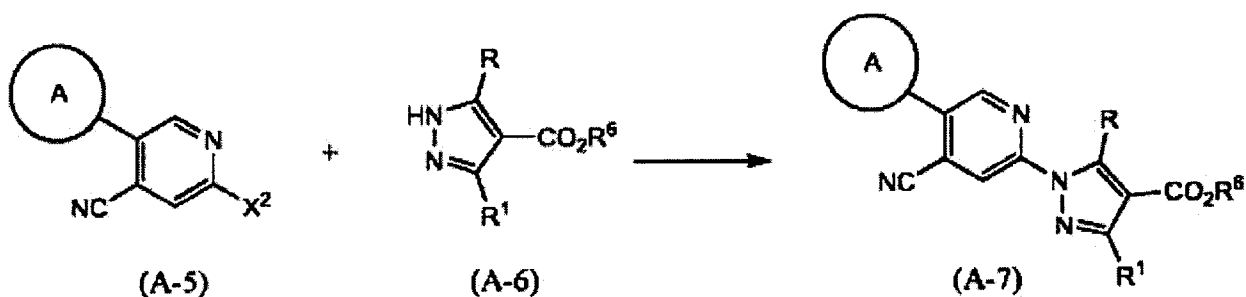
(Trong các công thức, X^1 và X^2 là các nhóm rời chuyển, và Y^1 là $-B(OH)_2$ hoặc $-B(OR^7)OR^8$, trong đó R^7 và R^8 giống nhau hoặc khác nhau và là các nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^7 và R^8 có thể được kết hợp cùng nhau để là nhóm C_{1-6} alkylen). Phản ứng này là phương pháp để tổng hợp hợp chất (A-4) bằng cách kết hợp các hợp chất (A-2) và (A-3). Các nhóm rời chuyển là X^1 và X^2 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các nhóm tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (A-2) và (A-3) hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của bazơ và chất xúc tác paladi ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ nửa ngày đến 2 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn cụ thể, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, và xylen, các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, các rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và butanol, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, sulfoxit dimetyl (DMSO), nước, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, các muối vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, và trikali phosphat, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc các dung dịch thu được bằng cách pha loãng các bazơ này với nước, và các chất tương tự. Các chất xúc tác paladi tốt hơn bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen, và các chất tương tự.

Tổng hợp hợp chất (A-5)



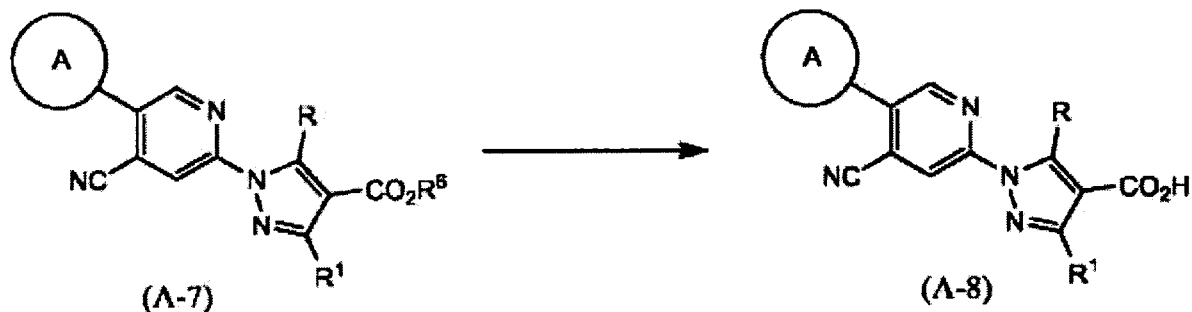
(Trong các công thức, X^2 là nhóm rời chuyển.) Các nhóm rời chuyển là X^2 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các nhóm tương tự. Phản ứng này là phản ứng chuyển hóa nhóm formyl thành nhóm xyano và được thực hiện bằng cách cho hợp chất andehit thơm có công thức (A-4) ở trên phản ứng với hydroxylamin. Hydroxylamin như hydroclorua có thể được sử dụng; trong trường hợp đó, tuy nhiên, tốt hơn thì một chất bazơ thích hợp được thêm vào. Ngoài ra, có thể tăng tốc độ phản ứng bằng cách thêm từ 1 đến 3 đương lượng axetic anhydrit, axetyl clorua, tricloaxetyl clorua, và các chất tương tự. Lượng hydroxylamin hoặc các muối của nó được sử dụng trong phản ứng này thông thường có đương lượng là 1 hoặc lớn hơn và tốt nhất nên là các đương lượng từ 1 đến 2. Khi chất bazơ được sử dụng, các đương lượng từ 1 đến 3 tương ứng với muối của hydroxylamin được dùng. Các chất bazơ được sử dụng gồm một cacboxylat như natri format, kali format, hoặc natri axetat, một cacbonat như kali cacbonat, natri cacbonat, hoặc natri hydrocacbonat, hoặc bazơ amin hữu cơ như trietylamin, pyridin, hoặc 4-aminpyridin. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho các chất phản ứng phản ứng với nhau trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ 30 phút đến 3 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi dung trong phản ứng bao gồm axit axetic, axit formic, toluen, benzen, pyridin, etyl axetat, diclometan, 1,2-dicloetan, clofom, cacbon tetraclohua, dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, 1,2-dietoxyetan, N, N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), metanol, etanol, và 2-propanol.

Tổng hợp hợp chất (A-7)



(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl và X^2 là nhóm rời chuyển). Các nhóm rời chuyển là X^2 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các chất tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (A-2) và (A-3) hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ và một chất xúc tác paladi ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ nửa ngày đến 3 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxietan, và 1,2-dietoxietan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, N, N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO) hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các bazơ bao gồm natri hydrua, kali hydroxit, liti hydroxit, các muối vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc một bazơ amin vô cơ như trietylamin, N-etyl-N,N-diisopropylamin (DIPEA) hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecan (DBU), và các chất tương tự.

Tổng hợp hợp chất (A-8)



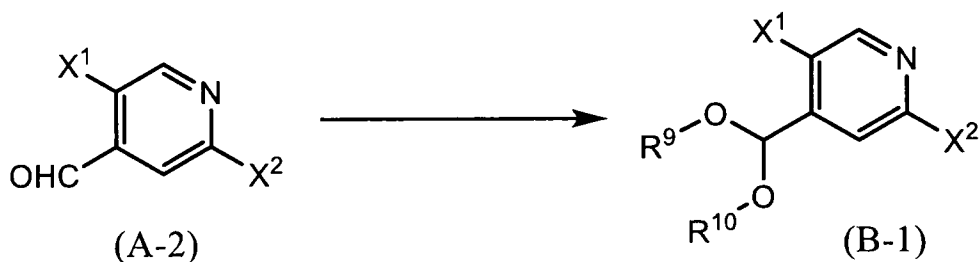
(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl.) Phương pháp tổng hợp này là phương pháp để tổng hợp hợp chất (A-8) của sáng chế bằng cách hủy bảo vệ nhóm bảo vệ R^6 của hợp chất (A-7) bằng cách dùng một axit hoặc một bazơ, và các chất tương tự. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho hợp chất (A-7) phản ứng với một lượng tương đương hoặc lượng dư một axit hoặc một bazơ trong một dung môi trơ tại nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường là từ nửa ngày tới 5 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-diethoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, các rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và butanol, N, N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), nước, hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các axit bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sunfuric, axit nitric và axit phosphoric hoặc một dung dịch thu được bằng cách pha loãng các axit này với nước hoặc các dung môi hữu cơ. Các bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, các muối vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, và trikali phosphat, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc các dung dịch thu được bằng cách pha loãng các bazơ này với nước, và các chất tương tự.

Hợp chất (A-7), ví dụ, cũng có thể được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp

(B) được mô tả dưới đây.

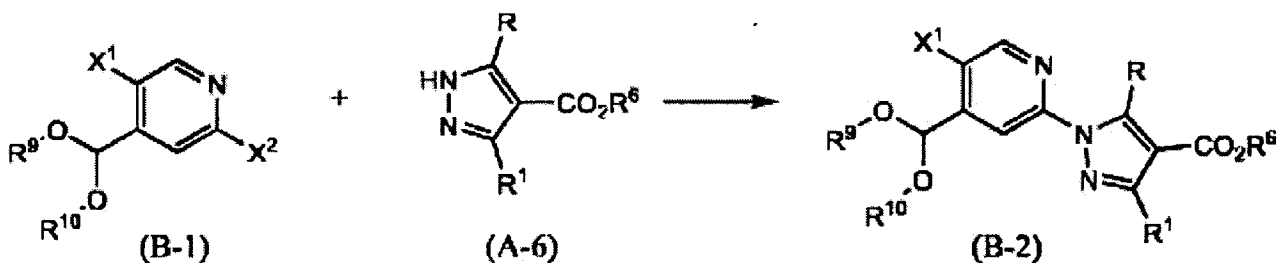
Phương pháp tổng hợp (B)

Tổng hợp hợp chất (B-1)



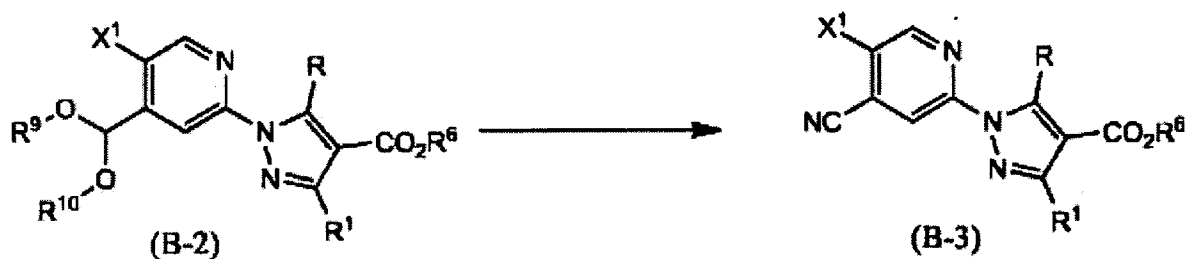
(Trong các công thức, X¹ và X² là các nhóm rời chuyển. R⁹ và R¹⁰ giống nhau hoặc khác nhau và là các nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R⁹ và R¹⁰ có thể được kết hợp cùng nhau để là nhóm C₁₋₆ alkylen.) Các nhóm rời chuyển là X¹ và X² bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các nhóm tương tự. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho hợp chất (A-2) phản ứng với lượng tương đương hoặc lượng hơi dư rượu hoặc trialkyl octoformat trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một axit ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ nửa ngày đến 2 ngày. Các axit được sử dụng trong phản ứng này gồm một axit Bronsted như hydro clorua, axit trifloaxetic, axit tosylsulfonic, hoặc axit camphorsulfonic, một axit Lewis như trimethylsilyl triflosulfonat hoặc trifloboran, và các chất tương tự. Các dung môi được sử dụng trong phản ứng này bao gồm, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, clofom và cacbon tetracolorua, các rượu như metanol, etanol, và 2-propanol, hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự.

Tổng hợp hợp chất (B-2)



(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl, và X^1 và X^2 là các nhóm rời chuyển. R^9 và R^{10} giống nhau hoặc khác nhau và là các nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^9 và R^{10} có thể được kết hợp cùng nhau để là nhóm C_{1-6} alkylen.) Các nhóm rời chuyển là X^1 và X^2 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các chất tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (B-1) và (A-6) hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một chất xúc tác bazơ ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ 30 phút đến 3 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), nước, hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các bazơ bao gồm natri hydrua, natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, các muối vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc một bazơ amin vô cơ như trietylamin, N-etyl-N,N-diisopropylamin (DIPEA) hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecan (DBU), và các chất tương tự.

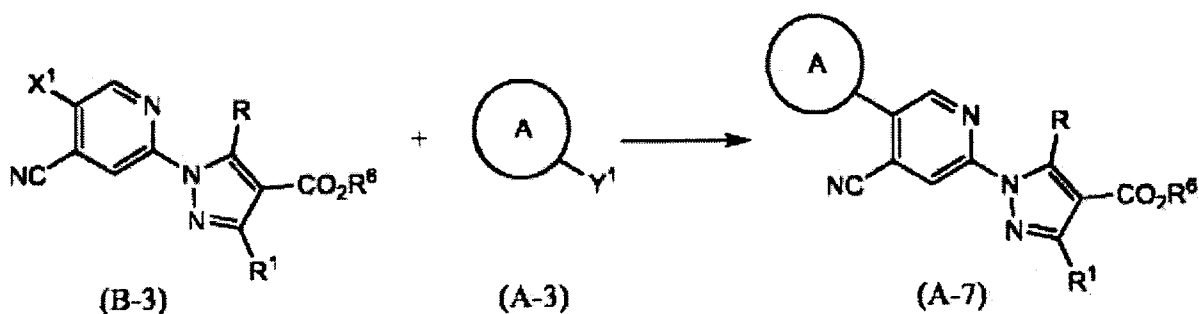
Tổng hợp hợp chất (B-3)



(Trong các công thức, R⁶ là nhóm bảo vệ cacboxyl và X¹ là các nhóm rời chuyển. R⁹ và R¹⁰ giống nhau hoặc khác nhau và là các nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R⁹ và R¹⁰ có thể được kết hợp cùng nhau để là nhóm C₁₋₆ alkylen.) Phương pháp tổng hợp này là một phương pháp để tổng hợp hợp chất (B-3) bằng cách xyanua hóa hợp chất (B-2). Các nhóm rời chuyển là X¹ bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các chất tương tự. Trong phản ứng này, quá trình xyanua hóa được thực hiện bằng cách chuyển hóa hợp chất axetal dialkoxy thơm có công thức (B-2) thành một hợp chất andêhit thông qua phản ứng hủy bảo vệ và sau đó cho phản ứng với hydroxylamin. Phản ứng này là một phản ứng chuyển hóa nhóm formyl thành nhóm xyano và được thực hiện bằng cách cho hợp chất andêhit thơm có công thức (A-4) ở trên phản ứng với hydroxylamin. Với hydroxylamin trong phản ứng, các muối như hydroclorua có thể được sử dụng; trong trường hợp đó, tuy nhiên, tốt hơn thì một chất bazơ phù hợp nên được thêm vào. Ngoài ra, có thể tăng tốc độ phản ứng bằng cách thêm từ 1 đến 3 đương lượng của axetic anhydrit, clorua axetyl, tricloaxetyl clorua, và các chất tương tự. Lượng hydroxylamin hoặc các muối của nó được sử dụng trong phản ứng này thông thường có đương lượng là 1 hoặc lớn hơn và tốt nhất nên là các đương lượng từ 1 đến 2. Các chất bazơ được sử dụng gồm một cacboxylat như natri format, kali format, hoặc natri axetat, một cacbonat như kali cacbonat, natri cacbonat, hoặc natri hydrocacbonat, hoặc bazơ amin hữu cơ như triethylamin, pyridin, hoặc 4-aminpyridin. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho các chất phản ứng phản ứng với nhau trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời

gian thông thường từ 30 phút đến 3 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi được sử dụng trong phản ứng bao gồm các dung môi như axit axetic, axit formic, toluen, benzen, pyridin, etyl axetat, diclometan, 1,2-dicloetan, clofom, cacbon tetraclohua, dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, 1,2-dietoxyetan, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), metanol, etanol, và 2-propanol hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự.

Tổng hợp hợp chất (A-7)

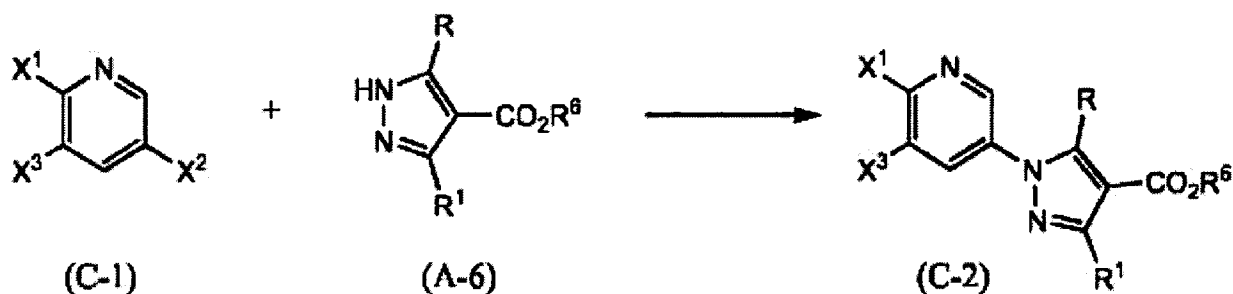


(Trong các công thức, R⁶ là nhóm bảo vệ cacboxyl và X¹ là nhóm rời chuyển. Và Y¹ là -B(OH)₂ hoặc -B(OR⁷)OR⁸, trong đó R⁷ và R⁸ giống nhau hoặc khác nhau và là các nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R⁷ và R⁸ được kết hợp cùng nhau để là nhóm C₁₋₆ alkylen.) Phản ứng này là một phương pháp để tổng hợp hợp chất (A-7) bằng cách kết hợp các hợp chất (B-3) và (A-3). Các nhóm rời chuyển là X¹ bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các chất tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (B-3) và (A-3) hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ và một chất xúc tác paladi ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ nửa ngày đến 2 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm,

nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, các rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và butanol, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), nước, hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, các muối vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc các dung dịch thu được bằng cách pha loãng các bazơ này với nước, và các chất tương tự. Các chất xúc tác paladi tốt hơn bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen, và các chất tương tự.

Phương pháp tổng hợp (C)

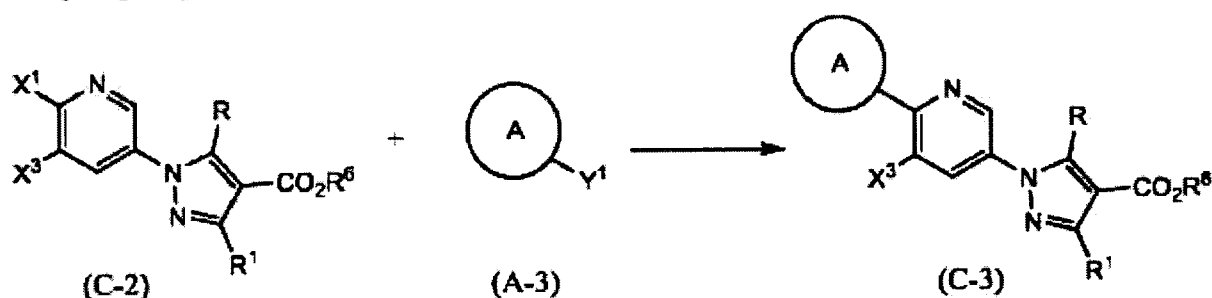
Tổng hợp hợp chất (C-2)



(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl. X^1 , X^2 , và X^3 là các nhóm rời chuyển.) Các nhóm rời chuyển là X^1 , X^2 , và X^3 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các chất tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (C-1) và (A-6) hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ 30 phút đến 3 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường

khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các bazơ bao gồm các muối vô cơ như natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc một bazơ amin hữu cơ như trietylamin, N-etyl-N,N-diisopropylamin (DIPEA) hoặc 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undecan (DBU), và các chất tương tự.

Tổng hợp hợp chất (C-3)

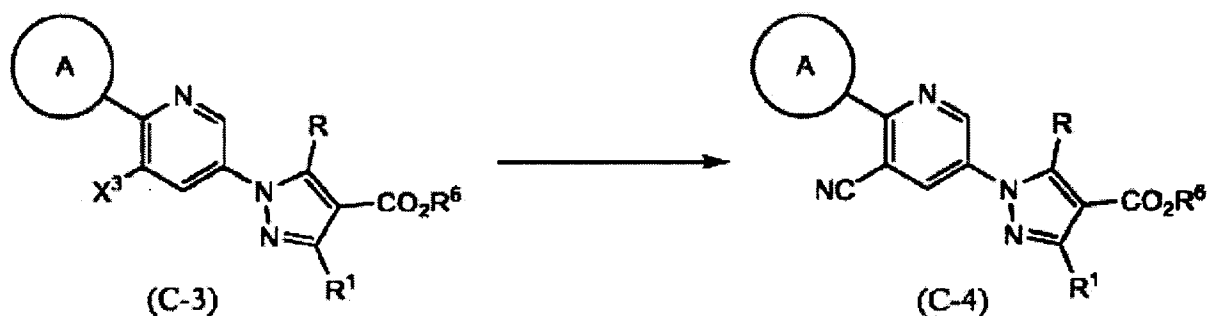


(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl và X^1 và X^3 là nhóm rời chuyển. Và Y^1 là $-B(OH)_2$ hoặc $-B(OR^7)OR^8$, trong đó R^7 và R^8 giống nhau hoặc khác nhau và là các nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^7 và R^8 được kết hợp cùng nhau để là nhóm C_{1-6} alkylen.)

Phản ứng này là một phương pháp để tổng hợp hợp chất (C-3) bằng cách kết hợp các hợp chất (C-2) và (A-3). Các nhóm rời chuyển là X^1 và X^3 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các chất tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (C-2) và (A-3) hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ và một chất xúc tác paladi ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu

trong khoảng thời gian thông thường từ nửa ngày đến 2 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, các rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và butanol, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, các muối vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, và trikali phosphat, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc các dung dịch thu được bằng cách pha loãng các bazơ này với nước, và các chất tương tự. Các chất xúc tác paladi tốt hơn bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen, và các chất tương tự.

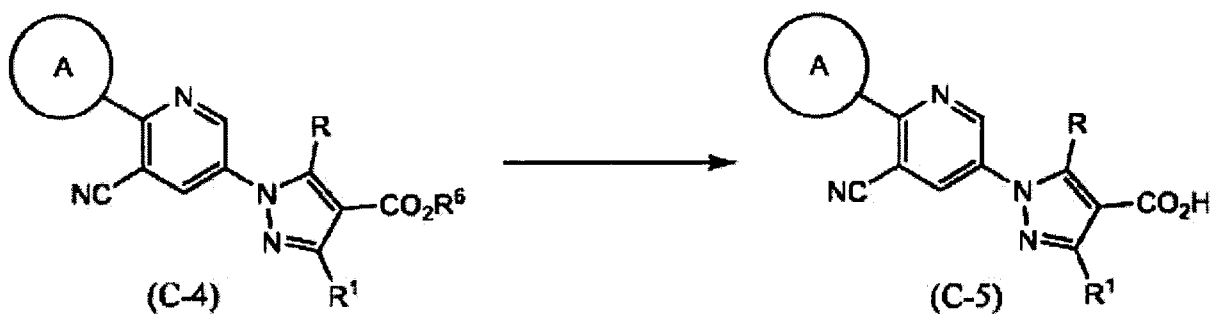
Tổng hợp hợp chất (C-4)



(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl. X^3 là nhóm rời chuyển.) Phương pháp tổng hợp này là một phương pháp để tổng hợp hợp chất (C-4) bằng cách xyanua hóa hợp chất (C-3). Các nhóm rời chuyển là X^3 bao gồm nguyên tử halogen và các chất tương tự. Phản ứng này là một phản ứng thế nhóm rời chuyển X^3 bằng nhóm xyano, và được thực hiện bằng cách cho công thức (C-3) ở trên phản ứng với một với một thuốc

thử xyanua hóa. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (C-3) và thuốc thử xyanua hóa hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ, tùy chọn dưới điều kiện xúc tác của một bazơ và một chất xúc tác paladi hoặc một chất xúc tác đồng, ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ 30 phút đến 2 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các chất thử xyanua hóa được dùng bao gồm kali xyanua, natri xyanua, đồng xyanua, hoặc kẽm xyanua và các chất tương tự. Lượng chất thử xyanua hóa thông thường có đương lượng là 1 hoặc lớn hơn và tốt nhất nên là các đương lượng từ 1 đến 2. Khi một chất bazơ được sử dụng, các đương lượng từ 1 đến 3 tương ứng với hợp chất (C-3) được dùng. Các chất bazơ được sử dụng gồm một cacboxylat như natri format, kali format, hoặc natri axetat, một cacbonat như kali cacbonat, natri cacbonat, hoặc natri hydrocacbonat, hoặc một bazơ amin hữu cơ như trietylamin, pyridin, hoặc 4-aminpyridin. Các dung môi được sử dụng trong phản ứng bao gồm các dung môi như axit axetic, axit formic, toluen, benzen, pyridin, etyl axetat, diclometan, 1,2-dicloetan, clofom, cacbon tetracloerua, dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, 1,2-dietoxyetan, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng. Các chất xúc tác paladi tốt hơn bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen, và các chất tương tự. Các chất xúc tác đồng tốt hơn bao gồm đồng iodua hoặc các chất tương tự.

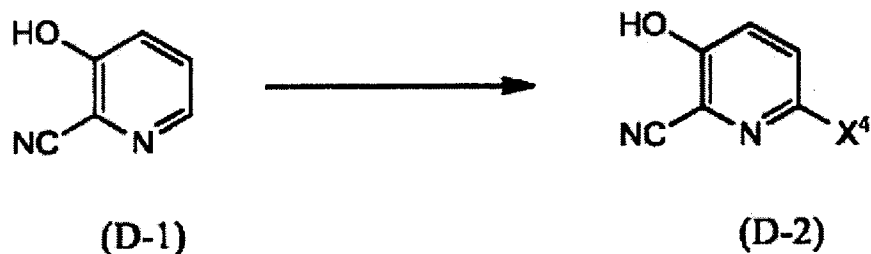
Tổng hợp hợp chất (C-5)



(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl.) Phương pháp tổng hợp này là phương pháp để tổng hợp hợp chất (C-5) của sáng chế bằng cách hủy bảo vệ nhóm bảo vệ R^6 của hợp chất (C-4) bằng cách dùng một axit hoặc một bazơ, và các chất tương tự.) Phản ứng này được thực hiện bằng cách cho hợp chất (C-4) phản ứng với một lượng tương đương hoặc hơi dư một axit hoặc một bazơ trong một dung môi trơ ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ nửa ngày đến 5 ngày. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, và xylen, các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, các rượu như metanol, etanol, 2-propanol, butanol và, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, sulfoxit dimetyl (DMSO), nước, hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các axit bao gồm axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sunfuric, axit nitric, axit phosphoric hoặc một dung dịch thu được bằng cách pha loãng các axit này với nước hoặc các dung môi hữu cơ. Các bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, các muối vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, và trikali phosphat, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc các dung dịch thu được bằng cách pha loãng các bazơ này với nước, và các chất tương tự.

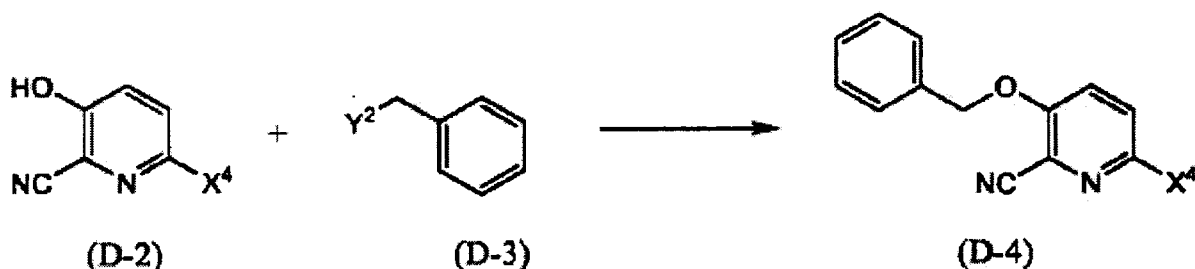
Phương pháp tổng hợp (D)

Tổng hợp hợp chất (D-2)



(Trong các công thức, X^4 là nhóm rời chuyển.) Phương pháp tổng hợp này là một phương pháp để tổng hợp hợp chất (D-2) bằng cách halogen hóa hợp chất (D-1). Nhóm rời chuyển là X^4 bao gồm các nguyên tử iot, brom, và clo. Phản ứng này được thực hiện bằng cách cho hợp chất (D-1) phản ứng với một lượng tương đương hoặc hơi dư một chất halogen hóa trong một dung môi trơ ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ 30 phút đến 3 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, và xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, etyl axetat, nước, hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các chất halogen hóa bao gồm clo, brom, N-closucxinimit, N-bromsuxxinimit, N-iodosuxxinimit, nước, hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự.

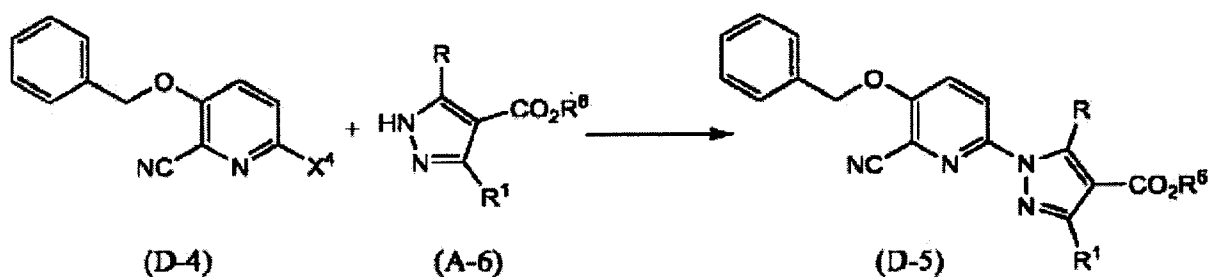
Tổng hợp hợp chất (D-4)



(Trong các công thức, X^4 và Y^2 là các nhóm rời chuyển.) Phương pháp tổng hợp này là một phương pháp để tổng hợp các hợp chất (D-4) bằng cách cho hợp chất (D-2) phản ứng với hợp chất (D-3). Các nhóm rời chuyển là X^4 bao gồm nguyên tử iot, nguyên tử

brom, nguyên tử clo, và Nhóm rời chuyển là Y^2 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các chất tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (D-2) và (D-3) hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ 30 phút đến 3 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2- dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), pyridin, etyl axetat hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các bazơ bao gồm các muối vô cơ như natri hydrua, kali hydroxit, liti hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc một bazơ amin hữu cơ như trietylamin, N-etyl-N,N-diisopropylamin (DIPEA) hoặc 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undecan (DBU), pyridin, và các chất tương tự.

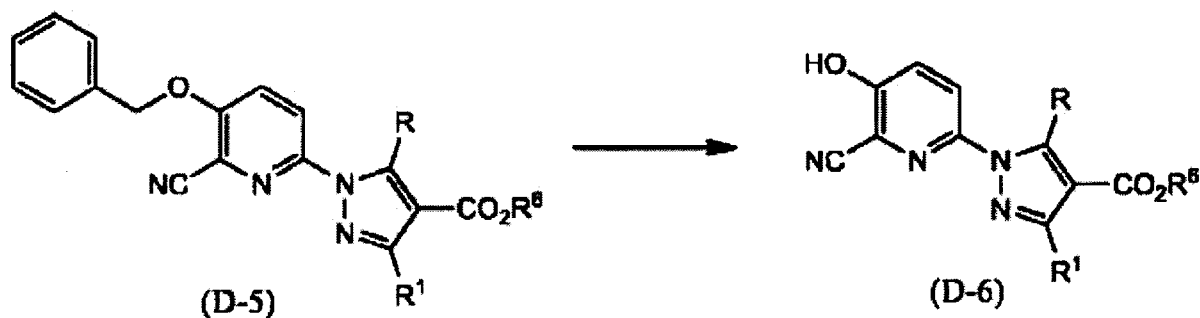
Tổng hợp hợp chất (D-5)



(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl và X^4 là nhóm rời chuyển.) Phản ứng này là một phương pháp để tổng hợp hợp chất (D-5) bằng cách kết hợp hợp chất (D-4) và (A-6). Nhóm rời chuyển là X^4 bao gồm nguyên tử iot, nguyên tử brom, và nguyên tử

clo. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (D-4) và (D-6) hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ, một chất xúc tác đồng, và một phối tử ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ 30 phút đến 3 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocarbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyetan, và 1,2-diethoxyetan, các hydrocarbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các bazơ bao gồm các muối vô cơ như natri hydrua, kali hydroxit, liti hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc một bazơ amin hữu cơ như triethylamin, N-etyl-N,N-diisopropylamin (DIPEA) hoặc 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undecan (DBU), và các chất tương tự. Các chất xúc tác đồng bao gồm đồng clorua, đồng bromua, đồng iodua, đồng oxit, và các chất tương tự. Các phối tử bao gồm prolin, trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin, axit N,N-dimetylaminaxetic, 1,10-phenanthrolin, và các chất tương tự.

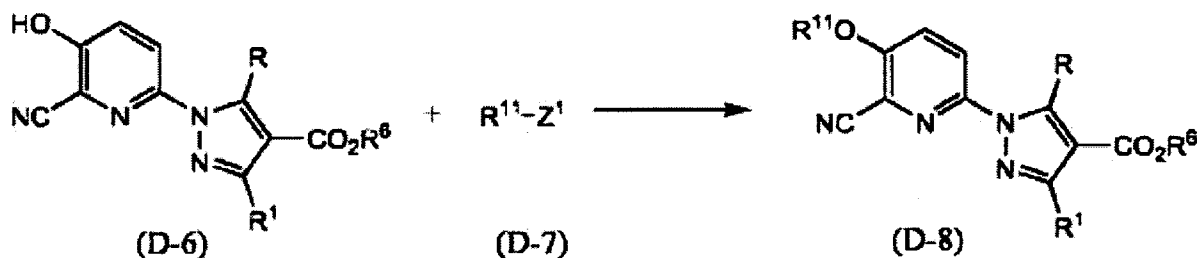
Tổng hợp hợp chất (D-6)



(Trong các công thức, R⁶ là nhóm bảo vệ cacboxyl.) Phương pháp tổng hợp này là một

phương pháp để tổng hợp hợp chất (D-6) bằng cách loại benzyl khỏi hợp chất (D-5). Phản ứng này được thực hiện bằng cách cho hợp chất (D-5) phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một chất xúc tác paladi trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ nửa ngày đến 2 ngày. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), etyl axetat hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các chất xúc tác paladi tốt hơn bao gồm paladi-cacbon, paladi hydroxit, paladi đen, và các chất tương tự.

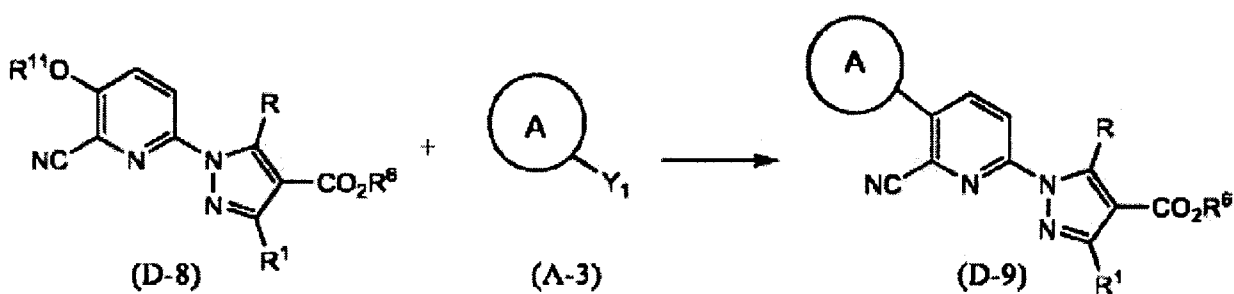
Tổng hợp hợp chất (D-8)



(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl. R^{11} là nhóm C_{1-9} alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế hoặc nhóm phenylsulfonyl không được thế hoặc được thế. Z^1 là nhóm rời chuyển.) Phương pháp tổng hợp này là một phương pháp để tổng hợp hợp chất (D-8) bằng cách sulfonyl-ete hóa nhóm phenolic hydroxyl của hợp chất (D-6). Các nhóm sulfonyl là R^{11} bao gồm các nhóm metansulfonyl, triflometansulfonyl, nhóm p-toluensulfonyl, và các chất tương tự. Các nhóm rời chuyển là Z^1 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, và các chất tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (D-6) và (D-7) hoặc sử dụng lượng hơi

đư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ 30 phút đến 2 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocarbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocarbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), pyridin, etyl axetat hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ. Các bazơ bao gồm các muối vô cơ như natri hydrua, natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydro cacbonat, hoặc một bazơ amin hữu cơ như trietylamin, N-etyl-N,N-diisopropylamin (DIPEA) hoặc 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undecan (DBU), pyridin, và các chất tương tự.

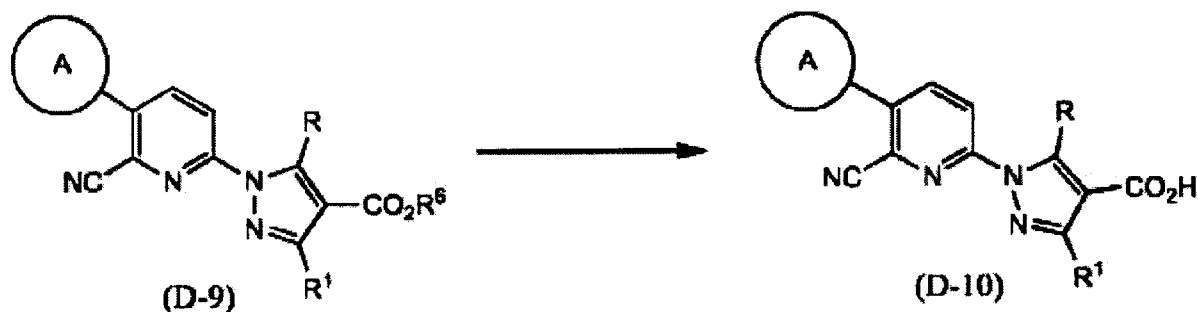
Tổng hợp hợp chất (D-9)



(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl. R^{11} là nhóm C_{1-9} alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế hoặc nhóm phenylsulfonyl không được thế hoặc được thế. Y^1 là $-B(OH)_2$ hoặc $-B(OR^7)OR^8$, trong đó R^7 và R^8 giống nhau hoặc khác nhau và là các nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^7 và R^8 được kết hợp cùng nhau để là nhóm C_{1-6} alkylen.) Phản ứng này là một phương pháp để tổng hợp hợp chất (D-9) bằng cách kết hợp các hợp chất (D-8) và (A-3). Các nhóm sulfonyl là R^{11} bao gồm nhóm metansulfonyloxy, nhóm

triflometansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, và các nhóm tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng những lượng tương đương các hợp chất (D-8) và (A-3) hoặc sử dụng lượng hơi dư của một trong hai hợp chất và cho chúng phản ứng trong một dung môi trơ dưới điều kiện xúc tác của một bazơ và một chất xúc tác paladi ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ nửa ngày đến 2 ngày. Phản ứng tốt nhất nên được thực hiện trong môi trường khí trơ như khí nitơ. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, các rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và butanol, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), nước hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, các muối vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, và kali phosphat, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc các dung dịch thu được bằng cách pha loãng các bazơ này với nước, và các chất tương tự. Các chất xúc tác paladi tốt hơn bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen, và các chất tương tự.

Tổng hợp hợp chất (D-10)



(Trong các công thức, R^6 là nhóm bảo vệ cacboxyl.) Phương pháp tổng hợp này là phương pháp để tổng hợp hợp chất (D-10) của sáng chế bằng cách hủy bảo vệ nhóm bảo vệ R^6 của hợp chất (D-9) bằng cách dùng một axit hoặc một bazơ, và các chất tương tự. Phản ứng này được thực hiện bằng cách cho hợp chất (D-9) phản ứng với một lượng tương đương hoặc hơi dư một axit hoặc một bazơ trong một dung môi trơ ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ đun nóng hồi lưu trong khoảng thời gian thông thường từ nửa ngày đến 5 ngày. Các dung môi ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và 1,2-dietoxyetan, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và clofom, các rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và butanol, N,N-dimetylformamit (DMF), N-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit (DMSO), nước hoặc một dung môi hỗn hợp của chúng, và các chất tương tự. Các axit bao gồm muối vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sunfuric, axit nitric, axit phosphoric hoặc một dung dịch thu được bằng cách pha loãng các axit này với nước hoặc các dung môi hữu cơ. Các bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, các muối vô cơ như natri cacbonat và kali cacbonat, các alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit, hoặc các dung dịch thu được bằng cách pha loãng các bazơ này với nước, và các chất tương tự.

Sau đây, các muối được miêu tả là các hợp chất được ưu tiên và các muối được dụng của chúng trong số các hợp chất có công thức (I) ở trên bao gồm, nhưng không bị giới hạn, miễn chúng là các muối được dụng, ví dụ, các muối với các axit vô cơ như hydro clorua, hydro bromua, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit cacbonic; các muối với các axit hữu cơ như axit maleic, axit fumaric, axit citric, axit malic, axit tartaric, axit lactic, axit suxinic, axit benzoic, axit oxalic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, và axit focmic; các muối với các axit amin như glyxin, lyxin, arginin, histidin, ornithin, axit glutamic và

axit aspartic; các muối với các kim loại kiềm như natri, kali, và liti; các muối với các kim loại kiềm thổ như canxi và magiê; các muối với các kim loại như nhôm, kẽm, sắt, các muối với oni hữu cơ như tetrametylammonium, cholin, và các chất tương tự.; và các muối với các bazơ hữu cơ như amoniac, propandiamin, pyrrolidin, piperidin, pyridin, etanolamin, N, N-dimetyletanolamin, 4-hydroxypiperidin, t-octylamin, dibenzylamin, morpholin, glucosamin, phenylglycyl alkyl este, etylendiamin, N-metylglucamin, guanidin, dietylamin, trietylamin, dixyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, procain, dietanolamin, N-benzylphenylamin, piperazin, và tri(hydroxymetyl)aminmetan.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (I) và các muối của chúng bao gồm các hydrat và sonvat khác nhau.

Các muối được dụng nói trên của các hợp chất có công thức (I) có thể được sản xuất một cách thích hợp dựa trên các kỹ thuật thông thường trong lĩnh vực này.

Các hợp chất của sáng chế cũng bao gồm các chất đồng phân lập thể, các chất triệt quang, tất cả các chất hoạt quang có thể có của hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức (I) của sáng chế này và các muối được dụng của chúng có hoạt tính ức chế xantin oxidaza đặc biệt tuyệt vời. Nhờ có hoạt tính ức chế xantin oxidaza tuyệt vời đó, các hợp chất có công thức (I) của sáng chế này và các muối được dụng của chúng sẽ là những chất ức chế xantin ozydaza hữu dụng.

Các hợp chất có công thức (I) trong sáng chế này và các muối được dụng của chúng có thể được sử dụng như những dược phẩm để phòng và điều trị các bệnh liên quan đến xantin oxidaza, ví dụ như gút, tăng axit uric máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, tiểu đường, các bệnh về tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, các bệnh về thận như đái tháo đường, các bệnh về hô hấp như tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh viêm ruột, hoặc bệnh tự miễn, là những bệnh mà chúng có thể được áp dụng lâm sàng như những chất ức chế xantin oxidaza.

Hợp chất có công thức (I) nêu trên và các muối được dụng của chúng có thể được điều chế thành một thành phần được phẩm cùng với một chất mang và/hoặc một tá dược được chấp nhận về dược học. Thành phần dược học này có thể được điều chế thành các dạng bào chế khác nhau để được dùng theo đường uống hoặc đường tiêm. Các đường tiêm thuốc bao gồm, ví dụ, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong cơ, tiêm qua da, hoặc tiêm trực tràng.

Các công thức thuốc chứa thành phần là một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) của sáng chế này hoặc các muối của chúng làm thành phần hoạt tính được điều chế bằng cách sử dụng các chất mang, tá dược, và chất phụ khác thường được dùng trong sản xuất thuốc. Các chất mang hoặc tá dược để điều chế thuốc có thể là rắn hoặc lỏng và bao gồm, ví dụ, lactoza, magiê stearat, tinh bột, bột talc, gelatin, thạch trắng, pectin, gum arabic, dầu ô liu, dầu mè, bơ cacao, etylen glycol, và các chất tương tự, và các chất thường được sử dụng khác. Các đường dùng thuốc có thể ở dạng thuốc uống dưới hình thức thuốc viên, viên nang, thuốc dạng hạt, dạng bột, dạng lỏng, và các dạng tương tự, hoặc ở dạng thuốc truyền thông qua các đường tiêm ví dụ như tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, thuốc đạn, tiêm dưới da, và các đường tiêm tương tự.

Thông thường, liều lượng của hợp chất có công thức (I) của sáng chế hoặc muối được dụng của nó trong khoảng từ 0,01 mg đến 1000 mg có thể được dùng cho một người trưởng thành mỗi ngày, một lần hoặc được chia thành nhiều lần, mặc dù liều lượng thay đổi tùy thuộc vào loại bệnh, đường dùng thuốc, các triệu chứng, tuổi tác, giới tính, và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, và các yếu tố khác. Tuy nhiên, do liều lượng dùng thuốc thay đổi dưới các điều kiện khác nhau, có một số trường hợp mà một liều lượng thấp hơn lượng nêu trên là đủ và các trường hợp khác khi một liều lượng lớn hơn lượng nêu trên là cần thiết.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế này sẽ được giải thích dưới đây dựa trên các ví dụ cụ thể; tuy nhiên, sáng chế không bị hạn chế bởi những ví dụ này.

Các cấu trúc của các hợp chất được tách riêng này đã được xác nhận bằng ^1H -NMR và/hoặc phương pháp đo phổ sử dụng một thiết bị khối tứ cực đơn được trang bị nguồn phun điện tử, hoặc các phương pháp phân tích phù hợp khác.

Với các hợp chất mà phổ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 hoặc CDCl_3) đã được đo, những sự chuyển dịch hóa học của chúng (δ : ppm) và các hằng số ghép (J : Hz) cũng được xác định. Về các kết quả của phương pháp khối phổ, $M^+ + H$, nghĩa là, một giá trị đã đo quan sát được như giá trị khối lượng phân tử của hợp chất (M) mà một proton (H^+) được thêm vào, cũng được xác định. Nên chú ý rằng các chữ viết tắt sau đây lần lượt có nghĩa: s = nhóm đơn, d = nhóm đôi, t = nhóm ba, q = nhóm bốn, brs = nhóm đơn rộng, m = nhóm bội.

Với các hợp chất được tổng hợp theo các phương pháp của các ví dụ sau đây, những phân tích thêm sâu hơn đã được thực hiện bằng phương pháp phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và phương pháp phổ khối sử dụng phổ khối kế Time-of-Flight được trang bị một nguồn phun ion điện tử.

Thời gian lưu (theo phút) của một hợp chất trong phân tích HPLC dưới các điều kiện phân tích sau đây được thể hiện như thời gian lưu HPLC.

Các điều kiện đo HPLC

Thiết bị đo: Hewlett-Packard 1100HPLC

Cột: Imtakt Cadenza CD-C18 100 mm $\times$ 4,6 mm 3 μm

UV: PDA detection (254 nm)

Nhiệt độ cột: 40°C

Các điều kiện Gradient:

Dung môi: A: H_2O /axetonitril = 95/5

0,05% TFA (axit trifloaxetic)

B: H₂O/axetonitril = 5/95

0,05% TFA (axit trifloaxetic)

Tốc độ dòng chảy: 1 mL/phút

Gradient: 0 đến 1 phút, Dung môi B: 2%, Dung môi A: 98%

1 đến 14 phút, Dung môi B: 2%→100%, Dung môi A: 98%→0%

14 đến 17 phút, Dung môi B: 100%, Dung môi A: 0%

17 đến 19 phút, Dung môi B: 100%→2%, Dung môi A: 0%→98%

Về kết quả của phương pháp phân tích khối phổ, cùng với giá trị của "M⁺+H" quan sát được bằng thiết bị và các điều kiện phân tích nêu dưới đây (Obs. Mass: nghĩa là giá trị khối lượng phân tử quan sát được của hợp chất (M) mà một proton (H⁺) được thêm vào) và giá trị tính toán được của "M⁺+H" (Pred. Mass), công thức tổng hợp chung (Formula) được tính toán từ giá trị đã quan sát của "M⁺+H" cũng được xác định.

Các điều kiện đo lường của TOF-MS

Máy đo khối phổ: Shimadzu LCMS-IT-TOF

LC: Prominence

Cột: Phenomenex Synergi Hydro-RP 4 mm × 20 mm 2,5 μm

UV: PDA (254 nm)

Tốc độ dòng chảy: 0,6 mL/phút

Nhiệt độ cột: 40 °C

Điện áp dò: 1,63 kV

Các điều kiện Gradient:

Dung môi: A: H₂O/axetonitril = 95/5

0,1% HCOOH

B: H₂O/axetonitril = 5/95

0,1% HCOOH

Tốc độ dòng chảy: 0,5 mL/phút

Gradient: 0 đến 0,2 phút, Dung môi B: 2%, Dung môi A: 98%

0,2 đến 2,5 phút, Dung môi B: 2%→100%, Dung môi A: 98%→0%

2,5 đến 3,8 phút, Dung môi B: 100%, Dung môi A: 0%

3,8 đến 4 phút, Dung môi B: 100%→2%, Dung môi A: 0%→98%

4 đến 5 phút, Dung môi B: 2%, Dung môi A: 98%

Ví dụ tham khảo

Tổng hợp 5-bromo-2-clopyridin-4-cacbandehit (hợp chất ví dụ tham khảo)

Sau khi dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 10,6 mL diisopropylamin trong 100 mL THF được làm mát đến nhiệt độ -78°C , 22,7 ml n-butylliti được thêm từ từ từng giọt vào dung dịch đó. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ, một dung dịch thu được bằng cách hòa tan 9,7 g 5-bromo-2-clopyridin trong 50 mL THF được thêm vào từ từ từng giọt, và dung dịch phản ứng được khuấy thêm một giờ nữa. Sau đó, 10 mL N,N-dimetylformamit (DMF) được thêm vào từng giọt. Sau khi dung dịch hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C , 30 mL axit clohyric 2M được thêm vào, và nhiệt độ được tăng lên từ từ đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được rửa sạch với nước muối, sau đó được sấy khô và cô đặc trong chân không. 10 mL diclometan đã được thêm vào cặn, sự thanh lọc được tiến hành bằng phương pháp thông thường để thu về 3,23 g 5-bromo-2-clopyridin-4-cacbandehit. Ngoài ra, sau khi phân lọc được cô đặc trong chân không, phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột gel silic (hexan: etyl axetat = 9: 1) để cho ra 6,34 g 5-bromo-2-clopyridin-4-cacbandehit.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7,72(1H, s), 8,68(1H, s), 10,3(1H, s).

Ví dụ 1

Tổng hợp axit 1-(4-cyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

(hợp chất số 1) (Phương pháp tổng hợp (A))

(1) Thê huyền phù được điều chế bằng cách thêm 8,8 g 5-bromo-2-clopyridin-4-cacbandehit, 5,36 g axit phenylboronic, và 11,06 g kali cacbonat vào 100 ml dung dịch hỗn hợp 4-dioxan/nước=4/1, 924 mg tetrakis (triphenylphosphin) paladi được thêm vào thê huyền phù đó, và hỗn hợp phản ứng thu về được đun nóng ở 80°C trong 5 giờ trong môi trường khí nitơ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với nước muối, sau đó được sấy khô và cô đặc trong chân không để cho ra 10,8 g 2-clo-5-phenylpyridin-4-cacbandehit.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,3-7,42(2H, m), 7,5-7,6(3H, m), 7,81(1H, d, $J=0,6\text{Hz}$), 8,61(1H, d, $J=0,6\text{Hz}$), 9,99(1H, s).

ESI/MS m/e: 218, 220($\text{M}^+\text{+H}$, $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}$).

(2) Thê huyền phù được điều chế bằng cách thêm 10,8 g 2-clo-5-phenylpyridin-4-cacbandehit, 5,56 g hydroxylamin monohydroclorua, và 5,44 g natri format vào 100 ml axit formic, 12,2 g axetic anhydrit được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng thu về được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. 100 ml nước được thêm vào và sự thanh lọc được tiến hành bằng các cách thông thường để cho ra 6,34 g 2-clo-5-phenylpyridin-4-cacbonitril.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,27(1H, s), 7,5-7,6(5H, m), 7,67(1H, s), 8,63(1H, s).

ESI/MS m/e: 215, 217($\text{M}^+\text{+H}$, $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2$).

(3) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách huyền phù hóa 3,22 g 2-clo-5-phenylpyridin-4-cacbonitril, 2,31 g etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat, và 3,11 g kali cacbonat trong 40 mL dimetyl sulfoxit được đun nóng ở 120°C trong 2,5 giờ trong môi trường khí nitơ. 50 ml nước được thêm vào và sự thanh lọc được tiến hành bằng các

cách thông thường để cho ra 3,97 g etyl 1-(4-xyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 1,31(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 4,28(2H, q, $J=8\text{Hz}$), 7,55-7,62(3H, m), 7,7-7,72(2H, m), 8,32(1H, s), 8,43(1H, s), 8,86(1H, s), 9,05(1H, s)

ESI/MS m/e : 319,1(M^++H , $C_{18}H_{14}N_4O_2$).

(4) Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 3,97 g etyl 1-(4-xyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat trong 30 ml dung dịch hỗn hợp của tetrahydrofuran/metanol=1/1, 30 mL axit clohydric 6M được thêm vào dung dịch đó, và hỗn hợp phản ứng thu về được đun nóng ở 80°C trong 48 giờ. Sự thanh lọc được tiến hành bằng các cách thông thường để cho ra 3,71 g của axit 1-(4-xyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 7,54-7,62(3H, m), 7,7-7,72(2H, m), 8,26(1H, s), 8,41(1H, s), 8,85(1H, s), 8,98(1H, s), 12,91(1H, s).

Thời gian lưu HPLC: 10,48 phút.

Khối lượng quan sát được (M^++H): 291,088

Khối lượng dự tính (M^++H): 291,0877

Công thức (M): $C_{16}H_{10}N_4O_2$

Các ví dụ 2 đến 70

Sử dụng hợp chất ví dụ tham khảo trên làm nguyên liệu hợp chất ban đầu, các hợp chất từ 2 đến 70 được điều chế theo phương pháp như nêu trong Ví dụ 1.

Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được ($M^+ + H$)	Khối lượng dự tính ($M^+ + H$)	Công thức (M)	1H NMR
2	<u>2</u>	10,53	321,0975	321.0982	C17H12N4O3	
3	<u>3</u>	11,21	335,1136	335.1139	C18H14N4O3	
4	<u>4</u>	10,92	305,1021	305.1033	C17H12N4O2	
5	<u>5</u>	10,43	309,0772	309.0782	C16H9N4O2F	400MHz (DMSO d6) 7,41-7,5 (1H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=4Hz), 8,26 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9 (1H, s), 12,93 (1H, brs).
6	<u>6</u>	10,89	325,0486	325.0487	C16H9N4O2Cl	400MHz (DMSO d6) 7,46-7,5 (1H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=4Hz), 8,26 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9 (1H, s), 12,93 (1H, brs).
7	<u>7</u>	10,52	321,0971	321,0982	C17H12N4O3	400MHz (DMSO d6) 3,8 (3H, s), 7,14 (1H, t, J=8Hz, 8Hz), 7,24 (1H, d, J=8Hz), 7,43 (1H, d, 8Hz), 7,53 (1H, t, J=8Hz), 8,24 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,89 (1H, s).
8	<u>8</u>	11,03	359,0745	359,075	C17H9N4O2F3	
9	<u>9</u>	11,31	375,0701	375,07	C17H9N4O3F3	
10	<u>10</u>	11,25	305,1027	305,1033	C17H12N4O2	400MHz (DMSO d6) 2,31(3H, s), 7,36-7,38 (1H, m), 7,47-7,5 (3H, m), 8,24 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,93 (1H, brs).
11	<u>11</u>	10,61	309,0778	309,0782	C16H9N4O2F	400MHz (DMSO d6) 7,39-7,44 (1H, m), 7,55-7,57 (1H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,93 (1H, brs).
12	<u>12</u>	11,3	325,0474	325,0487	C16H9N4O2Cl	400MHz (DMSO d6) 7,61-7,68 (3H, m), 7,81 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,4 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,95 (1H, s), 12,91 (1H, s).
13	<u>13</u>	10,59	321,0979	321,0982	C17H12N4O3	400MHz (DMSO d6) 3,84 (3H, s), 7,11-7,14 (1H, m), 7,25-7,27 (2H, m), 7,5 (1H, t, J=8Hz, 8Hz), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,9 (1H, brs).
14	<u>14</u>	11,29	305,103	305,1033	C17H12N4O2	400MHz (DMSO d6) 2,4 (3H, s), 7,4 (2H, d, J=8Hz), 7,6 (2H, d, J=8Hz), 8,24 (1H, s), 8,8 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,92 (1H, brs).

Ví dụ là Ví dụ và Hợp chất số là Hợp chất số trong bảng trên và bao gồm tất cả các bảng dưới đây.

Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được ($M^+ + H$)	Khối lượng dự tính ($M^+ + H$)	Công thức (M)	1H NMR
15	<u>15</u>	11,41	325,0485	325,0487	C ₁₆ H ₉ N ₄ O ₂ Cl	400MHz (DMSO d ₆) 7,67 (2H, d, J=8Hz), 7,74 (2H, d, J=8Hz), 8,25 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,92 (1H, brs).
16	<u>16</u>	8,64	307,0816	308,0826	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ O ₃	
17	<u>17</u>	11,26	353,1047	353,1044	C ₁₈ H ₁₃ N ₄ O ₃ F	400MHz (DMSO d ₆) 1,23 (3H, t, J=8Hz), 4,07-4,15 (2H, m), 7,03 (1H, t, J=8Hz), 7,09 (1H, d, J=8Hz), 7,52-7,58 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,95 (1H, brs).
18	<u>18</u>	10,61	339,0877	339,0888	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₃ F	400MHz (DMSO d ₆) 3,81 (3H, s), 7,06 (1H, t, J=8Hz), 7,11 (1H, d, J=8Hz), 7,55-7,61 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,95 (1H, brs).
19	<u>19</u>	10,33	339,0880	339,0888	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₃ F	400MHz (DMSO d ₆) 3,92 (3H, s), 7,14-7,17 (1H, m), 7,32-7,41 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,95 (1H, brs).
20	<u>20</u>	10,64	327,0682	327,0688	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ F ₂	
21	<u>21</u>	10,25	297,0435	297,0441	C ₁₄ H ₈ N ₄ O ₂ S	400MHz (DMSO d ₆) 7,61-7,62 (1H, m), 7,81-7,83 (1H, m), 8,13-8,14 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,94 (2H, s), 12,95 (1H, brs).
22	<u>22</u>	10,77	311,0594	311,0597	C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	
23	<u>23</u>	9,76	281,0658	281,0669	C ₁₄ H ₈ N ₄ O ₃	400MHz (DMSO d ₆) 7,13-7,14 (1H, m), 7,93 (1H, t, J=4Hz), 8,22 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,39 (1H, m), 8,93 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,88 (1H, brs).
24	<u>24</u>	6,46	322,0921	322,0935	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₃	
25	<u>25</u>	6,25	292,0813	292,0829	C ₁₅ H ₉ N ₅ O ₂	
26	<u>26</u>	11,17	305,1024	305,1033	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	
27	<u>27</u>	12,78	333,1335	333,1346	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1,15 (6H, d, J=8Hz), 3,55 (1H, q, J=8Hz), 7,54-7,62 (3H, m), 7,69-7,71 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,87 (1H, s), 12,74 (1H, s).
28	<u>28</u>	11,33	319,1180	319,119	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	
29	<u>29</u>	10,6	309,0771	309,0782	C ₁₆ H ₉ N ₄ O ₂ F	
30	<u>30</u>	11,33	333,0993	333,0993	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	

Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được ($M^+ + H$)	Khối lượng dự tính ($M^+ + H$)	Công thức (M)	1H NMR
31	<u>31</u>	12,17	349,1291	349,1295	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃	
32	<u>32</u>	10,68	327,0678	327,0688	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ F ₂	400MHz (DMSO d ₆) 7,34-7,38 (1H, m), 7,54-7,6 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,99 (1H, s), 12,93 (1H, s).
33	<u>33</u>	11,22	323,0928	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 2,42 (3H, s), 7,24 (1H, d, J=8Hz), 7,3 (1H, d, J=8Hz), 7,53 (1H, t, J=8Hz), 8,25 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,8 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,9 (1H, s).
34	<u>34</u>	11,18	323,0923	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 2,37 (3H, s), 7,32-7,36 (1H, m), 7,4-7,44 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,92 (1H, s).
35	<u>35</u>	10,56	327,0691	327,0688	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ F ₂	400MHz (DMSO d ₆) 7,47-7,58 (2H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,5 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,99 (1H, s), 12,92 (1H, brs).
36	<u>36</u>	11,21	323,0934	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 2,33 (3H, s), 7,29-7,33 (1H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,91 (1H, s).
37	<u>37</u>	11,39	323,0925	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 2,33 (3H, s), 7,38 (1H, dd, J=8Hz, 12Hz), 7,56-7,6 (1H, m), 7,64 (1H, d, J=12Hz), 8,25 (1H, s), 8,4 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,92 (1H, s).
38	<u>38</u>	11,52	319,119	319,119	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2,07 (3H, s), 2,33 (3H, s), 7,17 (1H, d, J=8Hz), 7,25 (1H, t, J=8Hz), 7,35 (1H, d, J=8Hz), 8,25 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,91 (1H, s).
39	<u>39</u>	11,41	323,0932	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 2,32 (3H, s), 7,44-7,56 (3H, m), 8,25 (1H, s), 8,4 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,92 (1H, s).
40	<u>40</u>	11,42	341,0243	341,0247	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ FC 1	400MHz (DMSO d ₆) 7,67 (1H, dd, J=8Hz, 12Hz), 7,73-7,77 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 8,25 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,91 (1H, brs).

Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được ($M^+ + H$)	Khối lượng dự tính ($M^+ + H$)	Công thức (M)	1H NMR
41	<u>41</u>	11,23	343,0403	343,0393	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ FC 1	
42	<u>42</u>	8,41	335,0766	335,0775	C ₁₇ H ₁₀ N ₄ O ₄	400MHz (DMSO d ₆) 7,85 (2H, d, J=8Hz), 8,12 (2H, d, J=8Hz), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,98 (1H, s), 13,07 (2H, brs)
43	<u>43</u>	11,62	359,0743	359,0750	C ₁₇ H ₉ N ₄ O ₂ F ₃	400MHz (DMSO d ₆) 7,93-7,99 (4H, m), 8,26 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,9 (1H, brs).
44	<u>44</u>	11,88	375,0697	375,0700	C ₁₇ H ₉ N ₄ O ₃ F ₃	400MHz (DMSO d ₆) 7,61 (2H, d, J=8Hz), 8,85 (2H, d, J=8Hz), 8,26 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,9 (1H, brs).
45	<u>45</u>	11,48	359,0745	359,0750	C ₁₇ H ₉ N ₄ O ₂ F ₃	400MHz (DMSO d ₆) 7,84 (1H, t, J=8Hz), 7,93 (1H, d, J=8Hz), 8,03 (1H, d, J=8Hz), 8,11 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,94 (1H, brs).
46	<u>46</u>	10,83	357,0798	357,0794	C ₁₇ H ₁₀ N ₄ O ₃ F 2	400MHz (DMSO d ₆) 7,35 (1H, t, J=72Hz), 7,37 (1H, m), 7,55-7,68 (3H, m), 8,26 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,92 (1H, s).
47	<u>47</u>	12,55	333,1340	333,1346	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1,26 (6H, d, J=8Hz), 2,99 (1H, q, J=8Hz), 7,47 (2H, d, J=8Hz), 7,63 (2H, d, J=8Hz), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,9 (1H, brs).
48	<u>48</u>	12,50	333,1341	333,1346	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1,26 (6H, d, J=8Hz), 3 (1H, q, J=8Hz), 7,41-7,45 (1H, m), 7,5-7,52 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,91 (1H, brs).
49	<u>49</u>	11,01	323,0934	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 2,2 (3H, s), 7,22 (1H, td, J=4Hz, 8Hz), 7,31 (1H, dd, J=4Hz 12Hz), 7,42 (1H, dd, J=8Hz, 12Hz), 8,24 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,91 (1H, brs).

Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được (M ⁺ +H)	Khối lượng dự tính (M ⁺ +H)	Công thức (M)	¹ H NMR
50	<u>50</u>	10,74	339,0872	339,0888	C17H11N4O3F	400MHz (DMSO d6) 3,82 (3H, s), 6,97-7,01 (1H, m), 7,17-7,2 (1H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,9 (1H, s).
51	<u>51</u>	12,19	339,0629	339,0643	C17H11N4O2C 1	400MHz (DMSO d6) 2,42 (3H, s), 7,54-7,57 (1H, m), 7,63-7,65 (1H, m), 7,69-7,7 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,4 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,9 (1H, brs).
52	<u>52</u>	11,89	349,1290	349,1295	C19H16N4O3	
53	<u>53</u>	13	347,1495	347,1503	C20H18N4O2	
54	<u>54</u>	12,55	383,1141	383,1139	C22H14N4O3	400MHz (DMSO d6) 7,12-7,24 (5H, m), 7,46 (2H, dd, J=8 Hz), 7,72 (2H, d, J=8 Hz), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,96 (1H, s).
55	<u>55</u>	10,31	335,1135	335,1139	C18H14N4O3	
56	<u>56</u>	12,92	363,1446	363,1452	C20H18N4O3	
57	<u>57</u>	11,91	341,1030	341,1033	C20H12N4O2	
58	<u>58</u>	5,93	322,0920	322,0935	C16H11N5O3	
59	<u>59</u>	6,32	335,1243	335,1251	C17H14N6O2	
60	<u>60</u>	8,63	310,0723	310,0735	C15H8N5O2F	400MHz (DMSO d6) 8,20-8,24 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,5 (1H, s), 8,79-8,81 (2H, m), 8,95 (1H, s), 9 (1H, s), 12,94 (1H, s).
61	<u>61</u>	11,44	347,0580	347,0597	C18H10N4O2S	400MHz (DMSO d6) 7,45-7,51 (2H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 8,14-8,16 (1H, m), 8,21 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,90 (1H, s), 9,01 (1H, s), 12,92 (1H, s).
62	<u>62</u>	5,78	292,0817	292,0829	C15H9N5O2	
63	<u>63</u>	11,31	337,0749	337,0754	C17H12N4O2S	400MHz (DMSO d6) 2,49 (3H, s), 7,4 (2H, d, J=8 Hz), 7,59 (2H, d, J=8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,9 (1H, s), 12,86 (1H, s).
64	<u>64</u>	9,99	376,1395	376,1404	C20H17N5O3	400MHz (DMSO d6) 3,24 (4H, t, J=4 Hz), 3,76 (4H, t, J=4 Hz), 7,13 (2H, d, J=8 Hz), 7,59 (2H, d, J=8 Hz), 8,23 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,95 (1H, s), 12,88 (1H, s).
65	<u>65</u>	12,61	367,1192	367,119	C22H14N4O2	400MHz (DMSO d6) 7,4-7,44 (1H, m), 7,5-7,53 (2H, m), 7,77-7,83 (4H, m), 7,9-7,92 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,99 (1H, s).

Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được ($M^+ + H$)	Khối lượng dự tính ($M^+ + H$)	Công thức (M)	1H NMR
66	<u>66</u>	12,49	397,1290	397,1295	C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₃	400MHz (DMSO d ₆) 5,21 (2H, s), 7,23 (2H, d, J=8 Hz), 7,34-7,5 (5H, m), 7,66 (2H, d, J=8 Hz), 8,24 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,86 (1H, s).
67	<u>67</u>	8,46	334,1281	334,1299	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2,97 (6H, s), 6,89-6,95 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,37 (1H, t, J=8Hz), 8,25 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,97 (1H, s).
68	<u>68</u>	7,1	306,0974	306,0986	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 5,62 (2H, s), 6,71 (2H, d, J=8Hz), 7,39 (2H, d, J=8Hz), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,92 (1H, s), 12,84 (1H, s).
69	<u>69</u>	8,57	384,0774	384,0761	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 3,1 (3H, s), 7,38 (2H, d, J=8Hz), 7,69 (2H, d, J=8Hz), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,96 (1H, s), 10,13 (1H, s), 12,89 (1H, s).
70	<u>70</u>	8,23	404,1347	404,1353	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₄	400MHz (DMSO d ₆) 3,51-3,77 (8H, m), 7,63 (2H, d, J=8 Hz), 7,79 (2H, d, J=8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,99 (1H, s).

Ví dụ 71

Tổng hợp axit 1-[4-xyano-5-(3-metylsulfonylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic (hợp chất số 71) (phương pháp tổng hợp (B))

(1) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách huyền phù hóa 5,51 g 5-bromo-2-clopyridin-4-cacbandehit, 26,5 g trimetyl octoformat, và 4,75 g p-toluensulfonic axit monohydrat trong 50 ml metanol được đun nóng ở 70°C trong 4 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydrogencacbonat và nước muối, sau đó được sấy

khô, và cô đặc trong chân không để cho ra 5,48 g 5-bromo-2-clo-4-(dimetoxymetyl)-pyridin.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 3.39(6H, s), 5.46(1H, s), 7.57(1H, s), 8.49(1H, s).

(2) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách huyền phù hóa 5,33 g 5-bromo-2-clo-4-(dimetoxymetyl)-pyridin, 2,33 g etyl 1H-pyrazol-4-cacboxylat, và 4,14 g kali cacbonat trong 50 mL dimetylformamit được đun nóng ở 90°C trong 7 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với nước muối, sau đó được sấy khô, và cô đặc trong chân không để cho ra một sản phẩm thô của etyl 1-(5-bromo-4 (dimetoxymetyl) pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat.

Hỗn hợp được điều chế bằng cách đầu tiên huyền phù hóa sản phẩm thô thu được ở trên trong 25 mL axit focmic và sau đó thêm 2,78 g hydroxylamin monohydroclorua, hỗn hợp được đun nóng ở 70°C trong 30 phút trong môi trường khí nitơ. Sau khi sự hình thành của một oxim đã được xác nhận, một hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách thêm 2,72 g natri format và 10,2 g anhydrit axetic vào hỗn hợp trên được làm nóng ở 110°C trong 15 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, 25 mL nước được thêm vào, sau đó rửa với 100 mL nước để cho ra 2,26 g etyl 1-(5-bromo-4-xyanopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,38(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 4,35(2H, q, $J=8\text{Hz}$), 8,14(1H, s), 8,29(1H, s), 8,71(1H, s), 8,97(1H, s).

(3) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách huyền phù hóa 80,3 mg etyl 1-(5-bromo-4-xyanopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 75 mg axit 3-(metylsulfonyl) phenylboronic, 10,2 mg paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphin) feroxen, và 106,1 mg trikali phosphat trong 0,8 ml dung môi hỗn hợp của 1,4-dioxan/nước=3/1 được đun nóng ở 90°C trong 15 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát

đến nhiệt độ phòng, 2 mL nước và 4 mL etyl axetat được thêm vào, sau đó khuấy đều. Pha hữu cơ được cô đặc và làm khô trong chân không để cho ra cho sản phẩm thô của etyl 1-[4-xyano-5-(3-metylsulfonylphenyl) pyridin-2-yl]1H-pyrazol-4-cacboxylat.

Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách hòa tan sản phẩm thô thu được ở trên vào 0,8 ml dung dịch axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan và thêm 0,2 mL axit clohydric 6M, hỗn hợp được đun nóng ở 100°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và sau đó được cô đặc để cho ra một sản phẩm thô của axit 1-[4-xyano-5-(3-metylsulfonylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-axit pyrazol-4-cacboxylic. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha HPLC đảo để cho ra 18,1 mg axit 1-[4-xyano-5-(3-metylsulfonylphenyl) pyridin-2-yl]-1H-axit pyrazol-4-cacboxylic.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ(ppm): 3,3(3H, s), 7,89(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 8,09(1H, d, J=8Hz), 8,11(1H, d, J=8Hz), 8,27(2H, s), 8,46(1H, s), 8,95(1H, s), 9(1H, s), 12,91(1H, s).

Thời gian lưu HPLC: 8,6 phút.

Khối lượng quan sát được (M⁺+H): 369,0645

Khối lượng dự tính (M⁺+H): 369,0652

Công thức (M): C₁₇H₁₂N₄O₄S

Các ví dụ 72 đến 74

Sử dụng hợp chất ví dụ tham khảo trên như chất nguyên liệu, các hợp chất từ 72 đến 74 đã được tổng hợp theo phương pháp tương tự như ở ví dụ 71.

Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được ($M^+ + H$)	Khối lượng dự tính ($M^+ + H$)	Công thức (M)	1H NMR
72	<u>72</u>	10,15	334,057 ₅	334,0582	C ₁₆ H ₉ N ₅ O ₄	400MHz (DMSO d ₆) 7,91 (1H, dd, J=8Hz, 8 Hz), 8,19 (1H, d, J=8 Hz), 8,27 (1H, s), 8,42 (1H, d, J=8 Hz), 8,47 (1H, s), 8,6 (1H, s), 8,95 (1H, s), 9,01 (1H, s).
73	<u>73</u>	11,53	395,113 ₈	395,1139	C ₂₃ H ₁₄ N ₄ O ₃	400MHz (DMSO d ₆) 7,58-7,62 (2H, m), 7,7-7,74 (1H, m), 7,79-7,81 (2H, m), 7,9-7,95 (4H, m), 8,27 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,93 (1H, s), 9 (1H, s).
74	<u>74</u>	9,61	333,096 ₄	333,0982	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₃	400MHz (DMSO d ₆) 2,66 (3H, s), 7,87 (2H, d, J=8 Hz), 8,15 (2H, d, J=8 Hz), 8,27 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,9 (1H, s), 8,99 (1H, s).

Ví dụ 75

Tổng hợp axit 1-(5-xyano-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (hợp chất số 75) (phương pháp tổng hợp (C))

(1) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng huyền phù hóa 255 mg 2,3-dibromo-5-flopyridin, 168 mg etyl 1H-pyrazol-4-cacboxylat, và 207 mg kali cacbonat trong 2 mL dimetyl sulfoxit được đun nóng ở 120°C trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydrogencacbonat và nước muối, sau đó được sấy khô, và cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô của etyl 1-(5,6-dibromopyridin)-1H-pyrazol-4-cacboxylat. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột

(hexan/etyl axetat=9/1) để cho ra 164 mg etyl 1-(5,6-dibromopyridin)-1H-pyrazol-4-cacboxylat.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,39(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 4,36(2H, q, $J=8\text{Hz}$), 8,15(1H, s), 8,37(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8,43(1H, s), 8,72(1H, d, $J=4\text{Hz}$).

ESI/MS m/e : 373,9, 375,9, 377,9 ($\text{M}^+\text{+H}$, $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$).

(2) Thê huyền phù được điều chế bằng cách thêm 82 mg etyl 1-(5,6-dibromopyridin)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 29,3 mg axit phenylboronic, và 60,5 mg kali cacbonat được huyền phù hóa trong 1,5 ml dung dịch hỗn hợp 1,4-dioxan/nước=4/1. Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách thêm 12,6 mg tetrakis (triphenylphosphin) paladi vào thê huyền phù trên được đun nóng ở 80°C trong 7 giờ trong môi trường khí nitơ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với nước muối, sau đó sấy khô, và cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô của etyl 1-(5-bromo-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/etyl axetat=3/1) để cho ra 82,2 mg etyl 1-(5-bromo-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat.

ESI/MS m/e : 372, 374 ($\text{M}^+\text{+H}$, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}_2$).

(3) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách huyền phù hóa 82,2 mg etyl 1-(5-bromo-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat và 31,3 mg đồng (I) xyanua trong 1,5 ml dimetylformamit được đun nóng ở 160°C trong 6 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, chất không hoà tan được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit, và nước được thêm vào dịch lọc, sau đó được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với nước muối, sau đó được sấy khô, và cô đặc trong chân không để cho ra một sản phẩm thô của etyl 1-(5-xyano-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/etyl axetat=3/1) để cho ra 54,2 mg etyl 1-(5-xyano-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat.

ESI/MS m/e: 319,1 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{15}N_4O_2$).

(4) Hỗn hợp phản ứng điều chế bằng cách huyền phù hóa 54,2 mg etyl 1-(5-xyano-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat được huyền phù hóa trong 1 mL dung dịch hỗn hợp tetrahydrofuran/metanol=1/1 và thêm 0,2 mL dung dịch natri hydroxit 2M, hỗn hợp được đun nóng ở 50°C trong 2 giờ môi trường khí nitơ. 0,2 mL axit clohydric 2M được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với nước muối, sau đó được sấy khô, và cô đặc trong chân không để cho ra một sản phẩm thô axit 1-(5-xyano-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký pha HPLC đảo để cho ra 6,35 mg axit 1-(5-xyano-6-phenylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic.

1H -NMR (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 7,58-7,59(3H, m), 7,89-7,91(2H, m), 8,22(1H, s), 8,97(1H, d, $J=4$ Hz), 9,27(1H, s), 9,5(1H, d, $J=4$ Hz), 12,93(1H, brs).

Thời gian lưu HPLC: 9,76 phút.

Khối lượng quan sát được ($M^+ + H$): 291,0875

Khối lượng dự tính ($M^+ + H$): 291,0877

Công thức(M): $C_{16}H_{10}N_4O_2$

Các ví dụ 76 đến 84

Sử dụng hợp chất etyl 1-(5,6-dibromopyridin-1H-pyrazol-4-cacboxylat) ở trên như chất nguyên liệu, các hợp chất từ 76 đến 84 đã được tổng hợp theo phương pháp tương tự như ở ví dụ 75.

Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được ($M^+ + H$)	Khối lượng dự tính ($M^+ + H$)	Công thức (M)	1H NMR
76	<u>76</u>	9,57	309,0772	309,0782	C ₁₆ H ₉ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 7,34-8(4H, m), 8,23(1H, s), 9,01(1H, d, J=4Hz), 9,27(1H, s), 9,53(1H, d, J=4Hz), 12,86(1H, brs).
77	<u>77</u>	9,97	327,0685	327,0688	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ F ₂	
78	<u>78</u>	10,35	323,0937	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	
79	<u>79</u>	10,34	323,094	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	
80	<u>80</u>	9,92	327,0688	327,0688	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ F ₂	
81	<u>81</u>	9,94	327,0691	327,0688	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ F ₂	
82	<u>82</u>	10,84	323,0934	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	
83	<u>83</u>	10,93	323,0949	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	
84	<u>84</u>	9,76	339,0889	339,0888	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₃ F	

Ví dụ 85

Tổng hợp axit 1-(6-xyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (hợp chất số 85) (phương pháp tổng hợp (D))

(1) Thê huyền phù được điều chế bằng cách thêm 2,73 g 2-xyano-3-hydroxypyridin vào 60 mL dung dịch hỗn hợp axetonitril/nước=5/1 được làm mát đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách thêm 4,85 g N-bromosuxinimit từ từ vào thê huyền phù được khuấy trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với nước muối, sau đó được sấy khô, và cô đặc trong chân không để cho ra 5,39 g sản phẩm thô của 6-bromo-2-xyano-3-hydroxypyridin.

(2) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách trước tiên huyền phù hóa 5,39 g 6-bromo-2-xyano-3-hydroxypyridin và 4,71 g kali cacbonat trong 60 mL dimetylformamit và sau đó thêm 4,66 g benzyl bromua được đun nóng ở 60°C trong 12 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, 60 mL nước được

thêm vào và sự thanh lọc được tiến hành bằng các cách thông thường để cho ra 4,73 g 3-benzyloxy-6-bromo-2-xyanopyridin.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5,26(2H, s), 7,24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,36-7,44(5H, m), 7,57(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(3) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách trước tiên huyền phù hóa 2,64 g 3-benzyloxy-6-bromo-2-xyanopyridin, 1,44 g của etyl 1H-pyrazol-4-cacboxylat, 98 mg iodia và 2,29 g kali cacbonat được huyền phù hóa trong 20 mL toluen và sau đó thêm 236 mg tran-N,N'-dimetylcyclohexan-1,2-diamin, hỗn hợp được đun nóng ở 100°C trong 12 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được thêm vào hỗn hợp, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được rửa với nước muối, sau đó được sấy khô, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu về được tách ra và tinh chế bằng sắc ký cột gel silic để cho ra 1,3 g etyl 1-(5-benzyloxy-6-xyanopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat.

(4) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách trước tiên huyền phù hóa 1,39 g etyl 1-(5-benzyloxy-6-xyanopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat được huyền phù hóa trong 30 ml dung dịch hỗn hợp tetrahydrofuran/etanol=1/1 và sau đó thêm 409 mg paladi/cacbon (10% wt), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được cô đặc trong chân không để cho ra 1,02 g etyl 1-(6-xyano-5-hydroxypyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat.

(5) Hỗn hợp được điều chế bằng cách huyền phù hóa 46 mg etyl 1-(6-xyano-5-hydroxypyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat trong 1 mL diclometan và thêm 35 mg N, N-diisopropyletylamin, tiếp theo làm mát đến 0°C . Một hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách thêm 76 mg triflometansulfonic anhydrit vào thể huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ trong môi trường khí nitơ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được rửa sạch với

nước muối, sau đó được sấy khô, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được về được tách ra và tinh chế bằng sắc ký cột gel silic để cho ra 45,3 mg etyl 1-[6-xyano-5-(triflometylsulfonyloxy)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-2-cacboxylat.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,4(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 4,37(2H, q, $J=8\text{Hz}$), 8(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,15(1H, s), 8,39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,98(1H, s).

(6) Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách trước tiên huyền phù hóa 46,8 mg etyl 1-[6-xyano-5-(triflometylsulfonyloxy)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-2-cacboxylat, 17,6 mg axit phenylboronic, và 7,8 mg clorua paladi-1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen-diclotmetan phức được huyền phù hóa trong 1 ml 1,2-dimetoxyetan và sau đó thêm 0,12 ml dung dịch nước kali cacbonat 1M, hỗn hợp được đun nóng ở 80°C trong 3 giờ trong môi trường khí nitơ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với nước muối, sau đó được sấy khô, và cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô của etyl 1-(6-xyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat.

Hỗn hợp phản ứng được điều chế bằng cách trước tiên huyền phù hóa sản phẩm thô ở trên trong 1,5 mL dung dịch hỗn hợp tetrahydrofuran/metanol=2/1 và sau đó thêm 0,24 mL dung dịch nước natri hydroxit 2M đã được đun nóng ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, 0,24 mL axit clohydric 2M được thêm vào, tiếp theo là quá trình chiết với etyl axetat và quá trình cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu về được tinh chế bằng sắc ký pha HPLC đảo để cho ra 18,8 mg axit 1-(6-xyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,56-7,61(3H, m), 7,7-7,71(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 8,25(1H, s), 8,3-8,37(2H, m), 8,97(1H, s), 12,95(1H, s).

Thời gian lưu HPLC: 10,4 phút.

Khối lượng quan sát được ($\text{M}^+\text{+H}$): 291,0874

Khối lượng dự tính ($\text{M}^+\text{+H}$): 291,0877

Công thức(M): $C_{16}H_{10}N_4O_2$

Các ví dụ 86 đến 96

Sử dụng hợp chất etyl 1-[6-cyano-5-(trifluoromethylsulfonyloxy) pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-2-carboxylat thu được ở trên trong mục (5) của ví dụ 85 như chất nguyên liệu, các hợp chất từ 86 đến 96 đã được tổng hợp theo phương pháp tương tự như ở ví dụ 85.

20859						
Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được (M ⁺ +H)	Khối lượng dự tính (M ⁺ +H)	Công thức (M)	¹ H NMR
86	<u>86</u>	10,37	309,0776	309,0782	C ₁₆ H ₉ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 7,41-7,5(2H, m), 7,61-7,69(2H, m), 8,26(1H, s), 8,36(2H, s), 8,99(1H, s), 12,95(1H, s).
87	<u>87</u>	11,15	323,0931	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 2,42(3H, s), 7,27(2H, dd, J=24Hz, 8Hz), 7,54(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 8,26(1H, s), 8,33(2H, s), 8,98(1H, s), 12,94(1H, s).
88	<u>88</u>	11,1	323,0939	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 2,37(3H, s), 7,32-7,45(3H, m), 8,26(1H, s), 8,34(2H, s), 8,99(1H, s), 12,94(1H, s).
89	<u>89</u>	10,51	309,078	309,0782	C ₁₆ H ₉ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 7,45(2H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,77(2H, dd, J=4Hz, 8Hz), 8,26(1H, s), 8,3-8,36(2H, m), 8,98(1H, s).
90	<u>90</u>	10,6	327,0677	327,0688	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ F ₂	400MHz (DMSO d ₆) 7,35(1H, td, J=8Hz, 4Hz), 7,57(1H, td, J=8Hz, 4Hz), 7,76 (1H, td, J=8Hz, 8Hz), 8,26(1H, s), 8,35(2H, s), 8,99(1H, s), 12,93(1H, s).
91	<u>91</u>	10,55	339,0885	339,0888	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₃ F	
92	<u>92</u>	11,16	305,1038	305,1033	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2,41(3H, s), 7,37-7,38(1H, m), 7,45-7,49(3H, m), 8,25(1H, s), 8,29-8,35(2H, m), 12,91(1H, s).
93	<u>93</u>	11,24	335,1134	335,1139	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	400MHz (DMSO d ₆) 1,36(3H, t, J=8Hz), 4,11(2H, q, J=8Hz), 7,1(1H, dd, J=8Hz, 4Hz), 7,22-7,25(3H, m), 7,48(1H, t, J=8Hz), 8,25(1H, s), 8,28-8,36(2H, m), 12,91(1H, s).
94	<u>94</u>	11,28	323,0943	323,0939	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d ₆) 2,33(3H, s), 7,37(1H, t, J=8Hz), 7,57-7,59(2H, m), 7,63(1H, d, J=8Hz), 8,25(1H, s), 8,29-8,34(2H, m), 12,91(1H, s).
95	<u>95</u>	10,4	327,0688	327,0688	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂ F ₂	400MHz (DMSO d ₆) 7,4(2H, t, J=8 Hz), 7,67-7,75(1H, m), 8,27(1H, s), 8,39-8,46(2H, m), 9(1H, s), 12,93(1H, s).
96	<u>96</u>	10,55	339,0884	339,0888	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₃ F	400MHz (DMSO d ₆) 3,82(3H, s), 7,06(1H, t, J=8 Hz), 7,12(1H, d, J=8 Hz), 7,58(1H, q, J=8 Hz), 8,25(1H, s), 8,29-8,35(2H, m), 8,98(1H, s), 12,9(1H, s).

Các ví dụ 97 đến 107

Sử dụng hợp chất ví dụ tham khảo trên như chất nguyên liệu, các hợp chất từ 97 đến 107 đã được tổng hợp theo phương pháp tương tự như ở ví dụ 1.

Ví dụ	Hợp chất số	Thời gian lưu HPLC	Khối lượng quan sát được ($M^+ + H$)	Khối lượng dự tính ($M^+ + H$)	Công thức (M)	1H NMR
97	<u>97</u>	10,26	306,0978	306,0986	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 7,54-7,6(3H, m), 7,66-7,69(2H, m), 8,03(1H, s), 8,68(1H, s), 8,74(1H, s).
98	<u>98</u>	10,22	324,0897	324,0891	C ₁₆ H ₁₀ FN ₅ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 5,92(2H, brs), 7,39-7,48(2H, m), 7,58-7,65(2H, m), 8,08(1H, s), 8,69(1H, s), 8,73(1H, s), 12,73(1H, brs).
99	<u>99</u>	10,39	324,0894	324,0891	C ₁₆ H ₁₀ FN ₅ O ₂	
100	<u>100</u>	11,2	340,0587	340,0596	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₅ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 5,92(2H, brs), 7,64-7,72(4H, m), 8,03(1H, s), 8,67(1H, s), 8,74(1H, s).
101	<u>101</u>	10,98	320,1133	320,1142	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2,4(3H, s), 5,9(2H, brs), 7,34-7,36(1H, m), 7,44-7,47(3H, m), 8,01(1H, s), 8,67(1H, s), 8,72(1H, s), 12,71(1H, brs).
102	<u>102</u>	10,32	336,1088	336,1091	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₃	
103	<u>103</u>	10,97	338,1044	338,1048	C ₁₇ H ₁₂ FN ₅ O ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2,41(3H, s), 5,91(2H, brs), 7,19-7,31(3H, m), 7,47-7,52(1H, m), 8,06(1H, s), 8,68(1H, s), 8,69(1H, s), 12,71(1H, brs).
104	<u>104</u>	10,91	338,1036	338,1048	C ₁₇ H ₁₂ FN ₅ O ₂	
105	<u>105</u>	10,43	342,0791	342,0797	C ₁₆ H ₉ F ₂ N ₅ O ₂	
106	<u>106</u>	11,1	338,1056	338,1048	C ₁₇ H ₁₂ FN ₅ O ₂	
107	<u>107</u>	10,33	354,0983	354,0997	C ₁₇ H ₁₂ FN ₅ O ₃	

Ví dụ 108

Hoạt tính ức chế xantin oxidaza đã được đo lại cho các hợp chất được tổng hợp theo như những ví dụ ở trên.

(1) Điều chế các hợp chất thử nghiệm

Sau khi hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO (sản xuất bởi Công ty Sigma) để đạt được nồng độ là 20 mM, hợp chất thử nghiệm được điều chế và sử dụng ở mức nồng độ mong muốn tại thời điểm dùng.

(2) Phương pháp đo lường

Việc đánh giá hoạt tính ức chế xantin oxidaza của các hợp chất trong sáng chế này được tiến hành bằng cách sửa đổi một phần phương pháp được nêu trong tài liệu (Phương pháp phân tích enzym, 1, Trang 521-522, 1974). Sự đánh giá này được dựa trên việc đánh giá hoạt tính ức chế xantin oxidaza loại oxidaza. Cụ thể, một xantin (được sản xuất bởi Công ty Sigma) được điều chế tại nồng độ 10 mM trước đó bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit 20 mM được điều chỉnh thành 30 μ M bằng cách sử dụng dung dịch chất đệm phosphat 100 mM, và 75 μ L dung dịch được thêm vào mỗi giếng của một khay 96 giếng. Các phân ước (1,5 μ L/giếng) của mỗi mẫu thử nghiệm được pha loãng với DMSO để đạt được nồng độ gấp 100 lần nồng độ cuối cùng, đã được thêm vào từng giếng của một khay 96 giếng, và sau khi trộn, khả năng hấp thụ ở mức 290 nm đã đo được bằng máy đọc khay vi thể SPECTRA MAX Plus 384 (sản xuất bởi công ty Molecular Devices). Sau đó, xantin oxidaza loại oxidaza (từ sữa bơ, cung cấp bởi tập đoàn Calbiochem Novabiochem) được điều chế tại 30,6 mU/mL bằng cách sử dụng một dung dịch đệm phosphat 100 mM và 73,5 μ L dung dịch được bổ sung vào mỗi giếng. Ngay lập tức sau khi trộn, sự thay đổi khả năng hấp thụ tại mức 290 nm đã được đo trong vòng 5 phút. Hoạt tính enzym khi DMSO được dùng thay cho dung dịch hợp chất thử nghiệm được xác định là 100%, mức độ ức chế của các hợp chất thử nghiệm đã được đo và 50% nồng độ ức chế đối với xantin oxidaza loại oxidaza đã đo được bằng cách khớp với biểu đồ liều lượng – phản ứng.

Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây. Lưu ý rằng các ký hiệu (+, ++, +++) trong bảng là các giá trị hoạt tính ức chế dưới đây:

10 nM $\leq$ IC₅₀: +

5 nM $\leq$ IC₅₀<10 nM: ++

1 nM $\leq$ IC₅₀<5 nM: +++

Hợp chất số	Hoạt tính ức chế	Hợp chất số	Hoạt tính ức chế	Hợp chất số	Hoạt tính ức chế	Hợp chất số	Hoạt tính ức chế
1	+++	31	+++	61	+++	93	+
2	+++	32	+++	62	+	94	+
3	++	33	+++	63	+++	95	++
4	++	34	+++	64	+++	96	+
5	+++	35	+++	65	+++	97	+++
6	+++	36	+++	66	+++	98	+++
7	+++	37	+++	67	++	99	+++
8	+	38	+++	68	+++	100	+++
9	+	39	+++	69	+++	101	+++
10	+++	40	++	70	+++	102	+++
11	++	41	+++	71	+++	103	+++
12	++	42	+++	72	+	104	+++
13	+++	43	+++	73	+++	105	+++
14	+++	44	+++	74	+	106	+++
15	+++	45	++	75	+	107	+++
16	+++	46	++	76	+		
17	++	47	+++	77	+		
18	++	48	+++	79	+		
19	+++	49	+	80	+		
20	+++	50	+++	81	+		
21	+++	51	+++	82	+		
22	+++	52	+++	83	++		
23	++	53	+++	84	++		
24	+	54	+++	85	+		
25	+	55	+++	86	++		
26	+	56	++	88	+		
27	+	57	+++	89	+		
28	+	58	+	90	+		
29	+++	59	+++	91	++		
30	+++	60	+	92	+		

Ví dụ 109

Hiệu quả giảm axit uric máu (Chuột thông thường)

Các hợp chất thử nghiệm huyền phù hóa trong dung dịch methylxenlulôzơ 0,5% được truyền cho những con chuột đực loại Crlj:CD1 7-8 tuần tuổi (Công ty Charles River Laboratories Japan) bằng đường truyền từ cổ họng xuống dạ dày sử dụng một cây kim ăn. Máu được lấy từ tim vào 6, 16, và 24 tiếng sau khi truyền, sau đó huyết tương được tách ra.

Nồng độ axit uric máu được đo bằng phương pháp urica trên một máy đo hấp thụ (Hitachi Autoanalyzer 7180) sử dụng một bộ đo axit uric (Autosera SUA: Sekisui Medical), và tỷ lệ phần trăm hiệu quả giảm axit uric máu được xác định bằng biểu thức sau đây:

Tỷ lệ phần trăm hiệu quả giảm axit uric máu (%) = $(\text{Nồng độ axit uric của động vật không được thí nghiệm với hợp chất} - \text{Nồng độ axit uric của động vật được truyền hợp chất thí nghiệm}) \times 100 / \text{Nồng độ axit uric của động vật không được thí nghiệm với hợp chất}$.

Trong thí nghiệm này, hiệu quả giảm axit uric máu tuyệt vời của các hợp chất sáng chế đã được xác nhận. Ví dụ, các hợp chất của hợp chất số 1, 5, 10, 14, 19, 21, và 33 cho thấy tỷ lệ phần trăm hiệu quả giảm axit uric máu ở mức 70% hoặc cao vào 6 tiếng sau khi truyền với liều lượng 1 mg/kg.

Từ các kết quả ở trên, có thể thấy các hợp chất của sáng chế này có hiệu quả cao trong việc giảm lượng axit uric máu.

Ví dụ 110

Hiệu quả giảm axit uric máu (Chuột thông thường)

Một hợp chất thử nghiệm huyền phù hóa trong dung dịch methylxenlulôzơ 0,5% được truyền cho những con chuột đực Sprague-Dawley 8-9 tuần tuổi (Công ty Japan

Charles River) bằng đường truyền từ cổ họng xuống dạ dày sử dụng một cây kim ăn.

Sau khi máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi vào 6 tiếng và 24 tiếng sau khi truyền, huyết tương được tách ra.

Nồng độ axit uric trong mẫu máu được đo bằng phương pháp uricaza bằng cách sử dụng máy quang phổ hấp thụ và bộ đo axit uric (loại L, công ty Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries). Tỷ lệ phần trăm hiệu quả giảm axit uric máu được xác định bằng biểu thức sau đây:

Tỷ lệ phần trăm hiệu quả giảm axit uric máu (%) = $(\text{Nồng độ axit uric của động vật không được thí nghiệm với hợp chất} - \text{Nồng độ axit uric của động vật được truyền hợp chất thí nghiệm}) \times 100 / \text{Nồng độ axit uric của động vật không được thí nghiệm với hợp chất}$.

Hợp chất của hợp chất số 1 cho thấy hiệu quả giảm thiểu lượng axit uric trong máu ở mức 70% hoặc cao hơn với liều lượng 1 mg/kg vào 6 tiếng và 24 tiếng sau khi truyền. Bên cạnh đó, các hợp chất của hợp chất số 97 và 98 cho thấy hiệu quả giảm thiểu lượng axit uric trong máu ở mức 50% hoặc cao hơn với liều dùng 10 mg/kg vào 6 tiếng và 24 tiếng sau khi truyền. Từ các kết quả ở trên, có thể thấy rằng các hợp chất của sáng chế này có hiệu quả giảm thiểu lượng axit uric trong máu mạnh mẽ và lâu dài.

Ví dụ 111

Hiệu quả giảm axit uric máu (Khỉ mũ nâu *Cebus apella*)

Các hợp chất thử nghiệm huyền phù hóa trong dung dịch metylxenlulôzơ 0,5% được truyền cho những con khỉ từ khoang mũi đến dạ dày bằng cách sử dụng ống dẫn dùng một lần và xi lanh bơm tiêm. Máu được lấy từ tĩnh mạch hiển vào 6, 16, và 24 tiếng sau khi truyền, sau đó huyết tương được tách ra.

Nồng độ axit uric trong mẫu máu được đo bằng cách sử dụng bộ đo axit uric (loại L, công ty Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries) thông qua phương pháp uricaza

bằng cách sử dụng một máy quang phổ hấp thụ và tỷ lệ phần trăm hiệu quả giảm axit uric máu được xác định bằng biểu thức sau đây:

Tỷ lệ phần trăm hiệu quả giảm axit uric máu (%) = $(\text{Nồng độ axit uric của động vật không được thí nghiệm với hợp chất} - \text{Nồng độ axit uric của động vật được truyền hợp chất thí nghiệm}) \times 100 / \text{Nồng độ axit uric của động vật không được thí nghiệm với hợp chất}$.

Hợp chất của hợp chất số 1 cho thấy hiệu quả giảm thiểu lượng axit uric trong máu ở mức 50% hoặc cao hơn với liều lượng 1 mg/kg vào 4 tiếng và 24 tiếng sau khi truyền. Từ các kết quả ở trên, có thể thấy rằng các hợp chất của sáng chế này có hiệu quả mạnh mẽ và lâu dài trong việc giảm thiểu lượng axit uric máu đối với cả loài khỉ *Cebus apella*.

Ví dụ 112

Hiệu quả giảm axit uric máu (Chó săn thỏ)

Hiệu quả giảm axit uric máu của hợp chất (I) đối với chó săn thỏ đã được xác nhận. Một hợp chất thử nghiệm huyền phù hóa trong một dung dịch methylxenlulôzơ 0,5% được truyền qua đường ống từ cổ họng xuống dạ dày chó săn thỏ (Công ty Kitayama.) Máu được lấy từ tĩnh mạch đầu của chúng 24 giờ sau khi truyền và huyết tương được tách ra. Nồng độ axit uric trong mẫu huyết tương được đo bằng cách sử dụng phương pháp LC-MS/MS và tỷ lệ phần trăm hiệu quả giảm axit uric máu được xác định bằng biểu thức sau:

Tỷ lệ phần trăm hiệu quả giảm axit uric máu (%) = $(\text{Nồng độ axit uric của động vật không được thí nghiệm với hợp chất} - \text{Nồng độ axit uric của động vật được truyền hợp chất thí nghiệm}) \times 100 / \text{Nồng độ axit uric của động vật không được thí nghiệm với hợp chất}$.

Hợp chất của hợp chất số 1 cho thấy hiệu quả giảm thiểu lượng axit uric trong

máu ở mức 50% hoặc cao hơn với liều lượng 3 mg/kg vào 24 tiếng sau khi truyền.

Từ các kết quả ở trên, các hợp chất của sáng chế này đã được cho thấy là có hiệu quả giảm thiểu lượng axit uric trong máu mạnh mẽ và lâu dài đối với loài chó.

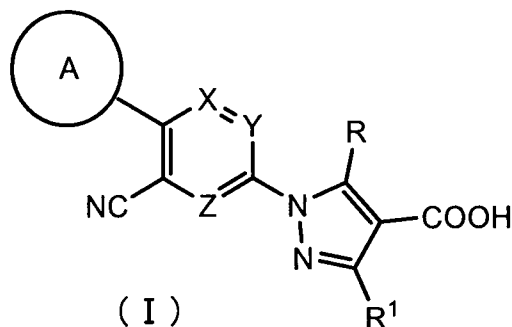
Theo như các kết quả ở trên, các hợp chất của sáng chế có thể được kỳ vọng sẽ phát huy tác dụng giảm thiểu axit uric máu ngay cả khi chúng chỉ được truyền một lần mỗi ngày hoặc ở những khoảng dừng lâu hơn. Về mặt lâm sàng, trong điều trị hoặc phòng bệnh tăng axit uric máu và các loại bệnh khác, đặc biệt là các bệnh mạn tính, cần liên tục giảm thiểu nồng độ axit uric, và sáng chế này có thể được kỳ vọng sẽ phát huy tác dụng tuyệt vời đối với các loại bệnh đó.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Các hợp chất có công thức (I) ở trên của sáng chế này và các muối dược dụng của nó có hoạt tính ức chế xantin oxidaza, và có thể được sử dụng như các chất điều trị hoặc phòng các bệnh liên quan đến xantin oxidaza, cụ thể là gút, tăng axit uric máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, tiểu đường, các bệnh về tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, các bệnh về thận như đái tháo đường, các bệnh về hô hấp như tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh viêm ruột, hoặc bệnh tự miễn và các bệnh tương tự là những bệnh mà các hợp chất sáng chế có thể được áp dụng lâm sàng làm chất ức chế xantin oxidaza.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) sau đây hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

A là nhóm phenyl, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 nhóm Q mà giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{3-7} xycloalkyl, nhóm C_{1-6} halogenoalkyl, nhóm phenyl, $-O-R^2$, và $-O-C_{1-6}$ halogenoalkyl;

X và Z là CH, và Y là nguyên tử nitơ;

R là nguyên tử hydro;

R^1 là nguyên tử hydro; và

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó A không được thế.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó A được thế bằng 1 đến 3 nhóm Q mà giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metyl, và nhóm metoxy.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

- (1) axit 1-(4-xyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (2) axit 1-[4-xyano-5-(4-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (3) axit 1-[4-xyano-5-(2-etoxyphephenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (4) axit 1-[4-xyano-5-(2-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;

- (5) axit 1-[4-xyano-5-(2-flophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (6) axit 1-[4-xyano-5-(2-clophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (7) axit 1-[4-xyano-5-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (8) axit 1-{4-xyano-5-[2-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (9) axit 1-{4-xyano-5-[2-(triflometoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (10) axit 1-[4-xyano-5-(3-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (11) axit 1-[4-xyano-5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (12) axit 1-[4-xyano-5-(3-clophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (13) axit 1-[4-xyano-5-(3-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (14) axit 1-[4-xyano-5-(4-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (15) axit 1-[4-xyano-5-(4-clophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (16) axit 1-[4-xyano-5-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4 cacboxylic;
- (17) axit 1-[4-xyano-5-(2-etoxy-6-flophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (18) axit 1-[4-xyano-5-(2-flo-6-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (19) axit 1-[4-xyano-5-(2-flo-3-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (20) axit 1-[4-xyano-5-(2,3-diflophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (29) axit 1-[4-xyano-5-(4-flophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (30) axit 1-[4-xyano-5-(3-etoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (31) axit 1-[4-xyano-5-(3-propoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (32) axit 1-[4-xyano-5-(2,4-diflophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (33) axit 1-[4-xyano-5-(2-flo-4-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (34) axit 1-[4-xyano-5-(2-flo-5-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (35) axit 1-[4-xyano-5-(2,5-diflophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (36) axit 1-[4-xyano-5-(2-flo-3-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (37) axit 1-[4-xyano-5-(4-flo-3-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (38) axit 1-[4-xyano-5-(2,3-dimetylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;

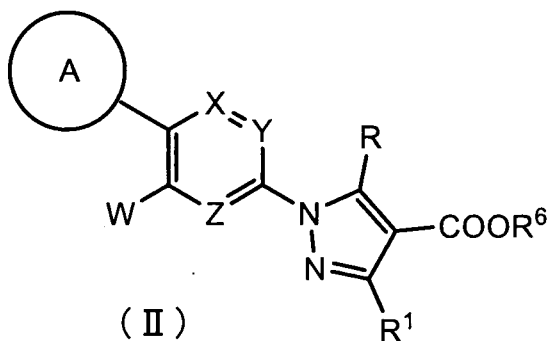
- (39) axit 1-[4-xyano-5-(3-flo-4-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (40) axit 1-[4-xyano-5-(3-clo-4-flophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (43) axit 1-{4-xyano-5-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (44) axit 1-{4-xyano-5-[4-(triflometoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (45) axit 1-{4-xyano-5-[3-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (46) axit 1-{4-xyano-5-[3-(diflometoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (47) axit 1-{4-xyano-5-[4-(propan-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (48) axit 1-{4-xyano-5-[3-(propan-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (49) axit 1-[4-xyano-5-(4-flo-2-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (50) axit 1-[4-xyano-5-(4-flo-2-metoxyphephenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (51) axit 1-[4-xyano-5-(4-clo-3-metylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (52) axit 1-{4-xyano-5-[(4-propan-2-yloxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (53) axit 1-[5-(4-tert-butylphenyl)-4-xyanopyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (54) axit 1-[4-xyano-5-(4-phenoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (55) axit 1-{4-xyano-5-[4-(metoxymetyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic;
- (56) axit 1-{4-xyano-5-[3-(2-metylpropoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic.

5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối dược dụng của nó, và một chất mang dược dụng.

6. Chất ức chế xantin oxidaza chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ

1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, làm thành phần hoạt tính.

7. Hợp chất có công thức (II):



trong đó:

A là nhóm phenyl, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm Q mà giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm C₁₋₆ halogenoalkyl, nhóm phenyl, -O-R², và -O-C₁₋₆ halogenoalkyl;

X và Z là CH, và Y là nguyên tử nitơ;

R là nguyên tử hydro;

R¹ là nguyên tử hydro;

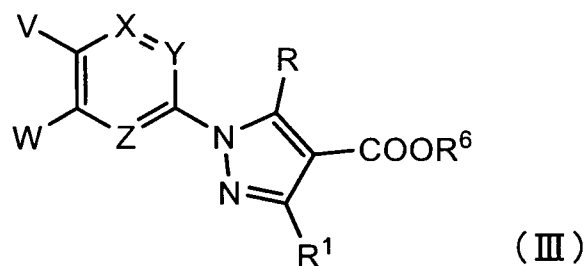
R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R⁶ là nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl; và

W là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, hoặc nhóm xyano,

trong đó nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm heptyl, nhóm t-butyl, nhóm metoxymetyl, nhóm methylthiometyl, nhóm metoxyetoxymetyl, nhóm metoxyetyl, nhóm benzyl, và nhóm t-butyl dimethylsilyl.

8. Hợp chất được biểu thị bởi công thức (III):



trong đó;

X và Z là CH, và Y là nguyên tử nitơ;

R là nguyên tử hydro;

R¹ là nguyên tử hydro;

R⁶ là nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl;

V là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, nhóm hydroxyl, hoặc nhóm benzyloxy; và

W là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflorometansulfonyloxy, hoặc nhóm xyano,

trong đó nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl được chọn từ nhóm bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm isopropyl, nhóm heptyl, nhóm t-butyl, nhóm metoxymethyl, nhóm methylthiomethyl, nhóm metoxyetoxymethyl, nhóm metoxyethyl, nhóm benzyl, và nhóm t-butyl dimethylsilyl.