



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

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

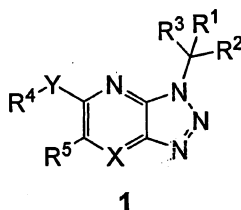
(11) 
1-0021375

(51)⁷ **C07D 487/04, 471/04, A61K 31/4985, (13) B**
31/437, A61P 35/00

(21) 1-2012-02225 (22) 30.12.2010
(86) PCT/CN2010/080499 30.12.2010 (87) WO2011/079804 07.07.2011
(30) PCT/CN2009/076321 31.12.2009 CN
(45) 25.07.2019 376 (43) 27.05.2013 302
(73) HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (CN)
720 Cai Lun Road, Building 4, Pudong, Shanghai 201203, China
(72) SU, Wei-Guo (US), JIA, Hong (CN), DAI, Guangxiu (CN)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **HỢP CHẤT TRIAZOLOPYRIDIN VÀ TRIAZOLOPYRAZIN, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất triazolopyridin và triazolopyrazin, và dược phẩm chứa chúng.**



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

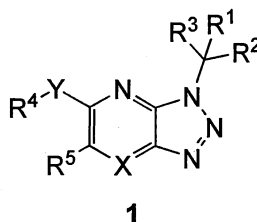
Sáng chế đề cập đến hợp chất triazolopyridin và triazolopyrazin, và được phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein c-Met, cũng được gọi là thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan (hepatocyte growth factor - HGF), là heterodime xuyên màng có khối lượng phân tử bằng 190kDa và hoạt tính tyrosin kinaza, được mã hóa bởi gen gây bệnh ung thư c-met. Đã biết rằng quá trình truyền tín hiệu HGF/c-Met có các đáp ứng tế bào khác nhau, bao gồm các quá trình tạo phân bào, tăng sinh, tạo hình thái và tạo mạch. Hoạt chất ức chế quá trình truyền tín hiệu HGF/c-Met có hiệu quả đáng kể để điều trị bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức 1:



và/hoặc muối được dụng của nó, trong đó

X là N, Y được chọn từ -O-, -S-, và -N(R⁷)- và R¹ được chọn từ aryl và heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, -CF₃, -CF₂H, xycloalkyl, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)N-R¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng -NR¹³R¹⁴, và alkyl mạch ngắn được thế bằng dị vòng; hoặc

X là N, Y là không có mặt và R¹ là heteroaryl hai vòng liên hợp tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, -CF₃, -CF₂H, xycloalkyl, -C(O)R¹¹, -

$C(O)OR^{11}$, $-CN$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng $-NR^{13}R^{14}$, và alkyl mạch ngắn được thế bằng dị vòng; hoặc

X là $C(R^6)$, Y được chọn từ $-O-$, $-S-$, và $-N(R^7)-$ hoặc Y là không có mặt, và R^1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, $-CF_3$, $-CF_2H$, xycloalkyl, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-CN$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng $-NR^{13}R^{14}$, và alkyl mạch ngắn được thế bằng dị vòng;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro và alkyl, hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành vòng được chọn từ xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh và dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh;

R^4 được chọn từ halo, alkyl, xycloalkyl, dị vòng, aryl và heteroaryl, mỗi nhóm này, ngoại trừ halo, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

xycloalkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroxycloalkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryloxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$;

R^5 được chọn từ hydro, halo, OH, NH_2 , CF_3 , $-CF_2H$, alkyl, alkenyl, và alkynyl;

R^6 được chọn từ hydro, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{11}$, halo và alkyl;

R^7 được chọn từ hydro và alkyl mạch ngắn;

mỗi n độc lập bằng 0, 1, hoặc 2;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , và R^{14} độc lập được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và dị vòng, mỗi nhóm này, ngoại trừ hydro, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn, hoặc R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng tạo thành nhân dị vòng, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn và tùy ý còn chứa một hoặc hai dị nguyên tử bổ sung trong nhân dị vòng này, trong đó một hoặc hai dị nguyên tử bổ sung này được chọn từ $-O-$, $-S-$, và $-N(R^{15})-$; và

R^{15} được chọn từ hydro, alkyl mạch ngắn, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$

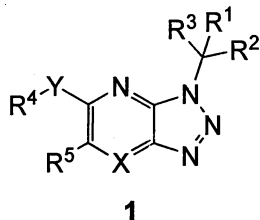
với điều kiện là

R^1 không là phenyl tùy ý được thế hoặc 4-pyridinyl tùy ý được thế;

khi X là N, R^2 là hydro hoặc metyl, R^3 và R^5 là hydro, và Y là không có mặt, thì R^1 không là quinolin-6-yl, 7-floquinolin-6-yl, 3-quinazolin-6-yl, 2-3-dihydro-benzofuran-5-yl, hoặc 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl; và

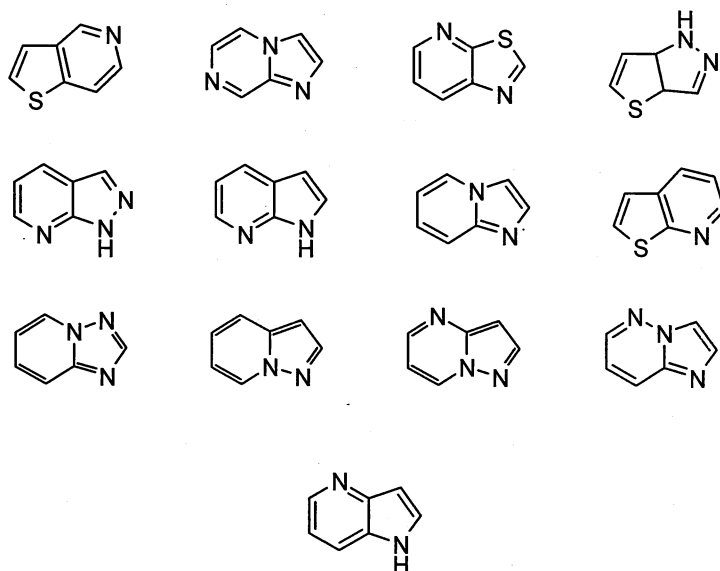
khi X là N, R², R³ và R⁵ là hydro, và Y là -O- hoặc -N(R⁷)-, và R¹ là quinolin-6-yl, 7-floquinolin-6-yl, 3-quinazolin-6-yl, 2-3-dihydro-benzofuran-5-yl, hoặc 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, thì R⁴ là heteroaryl tùy ý được thể.

Theo một khía cạnh ưu tiên hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1:



và/hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là N, Y là vắng mặt và R¹ là heteroaryl hai vòng liên hợp được chọn từ:



tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, -CF₃, -CF₂H, xycloalkyl, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thể bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thể bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thể bằng -NR¹³R¹⁴, và alkyl mạch ngắn được thể bằng dị vòng; R² và R³ độc lập được chọn từ hydro, và alkyl, hoặc R² và R³ cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành vòng được chọn từ xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh và dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh;

R^4 được chọn từ halo, alkyl, xycloalkyl, dị vòng, aryl và heteroaryl, mỗi nhóm này, ngoại trừ halo, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

xycloalkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroxycloalkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryloxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$;

R^5 được chọn từ hydro, halo, OH, NH_2 , CF_3 , $-CF_2H$, alkyl, alkenyl, và alkynyl;

mỗi n độc lập bằng 0, 1, hoặc 2;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , và R^{14} độc lập được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và dị vòng, mỗi nhóm này, ngoại trừ hydro, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn, hoặc R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng tạo thành vòng dị

vòng, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn và còn tùy ý chứa một hoặc hai dị nguyên tử bổ sung trong vòng dị vòng này trong đó một hoặc hai dị nguyên tử bổ sung này được chọn từ -O-, -S-, và -N(R¹⁵)-;

R¹⁵ được chọn từ hydro, alkyl mạch ngắn, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹², và -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các từ, cụm từ và ký hiệu sau đây thường dự định có nghĩa như được nêu dưới đây, ngoại trừ phạm vi ngữ cảnh trong đó chúng được chỉ ra theo cách khác. Các chữ viết tắt và thuật ngữ sau có nghĩa được chỉ ra dưới đây:

Dấu gạch ngang (“-”) không nằm giữa hai chữ cái hoặc hai ký hiệu được sử dụng để chỉ ra vị trí liên kết đối với một phần tử thế. Ví dụ, -CONH₂ được gắn vào qua nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, và *t*-butyl. Thuật ngữ “alkyl mạch ngắn” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon được chỉ rõ được gắn thông qua cầu liên kết oxy, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, pentoxy, 2-pentyloxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, 3-methylpentoxy, và các nhóm tương tự. Các nhóm alkoxy thường chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được gắn thông qua cầu liên kết oxy. Thuật ngữ “alkoxy mạch ngắn” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó mạch alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon C_{2-10} mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa một hoặc nhiều liên kết đôi $C=C$. Ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinyl, 2-propenyl, và 2-butenyl.

Thuật ngữ “alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon C_{2-10} mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa một hoặc nhiều liên kết ba $C\equiv C$. Ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, 2-propynyl, và 2-butylnyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon mạch vòng no và không no một phần chứa từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Vòng này có thể no hoặc có một hoặc nhiều liên kết đôi (nghĩa là không no một phần), nhưng không được liên hợp hoàn toàn.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhân thơm vòng cacbon có 5 và 6 cạnh, ví dụ benzen; hệ nhân hai vòng trong đó ít nhất một vòng là vòng cacbon và thơm, ví dụ naphtalen, indan, và 1,2,3,4-tetrahydroquinolin; và hệ nhân ba vòng trong đó ít nhất một vòng là vòng cacbon và thơm, ví dụ floren.

Ví dụ, aryl bao gồm các nhân thơm vòng cacbon có 5 và 6 cạnh được liên hợp với nhân dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, với điều kiện là vị trí liên kết nằm trên nhân thơm vòng cacbon. Các gốc hoá trị hai được tạo thành từ dẫn xuất benzen được thế và có các hóa trị tự do ở nguyên tử trên vòng được gọi là các gốc phenylen được thế. Các gốc hoá trị hai có nguồn gốc từ các gốc hydrocacbon nhiều vòng hóa trị một có danh pháp kết thúc bằng ký hiệu “-yl” bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro từ nguyên tử cacbon có hóa trị tự do được xác định danh pháp bằng cách bổ sung “-iden” vào danh pháp của gốc hóa trị một tương ứng, ví dụ nhóm naphtyl có hai vị trí liên kết được gọi là naphtyliden. Tuy nhiên, aryl không bao gồm hoặc trùng lặp với heteroaryl, được định nghĩa riêng dưới đây. Do đó, khi một hoặc nhiều nhân thơm vòng cacbon được ngưng tụ với nhân thơm dị vòng, thì hệ vòng thu được là heteroaryl, không phải là aryl, như được xác định trong bản mô tả.

Thuật ngữ “halo” và “halogen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ flo, clo, brom, và iot.

Thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhân thơm, một vòng có từ 5 đến 8 cạnh chứa một hoặc nhiều, ví dụ từ 1 đến 4, hoặc, theo một số phương án, từ 1 đến 3, dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, và các nguyên tử còn lại trên vòng là cacbon; nhân hai vòng có từ 8 đến 12 cạnh chứa một hoặc nhiều, ví dụ từ 1 đến 4, hoặc, theo một số phương án, từ 1 đến 3, dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, và các nguyên tử còn lại trên vòng là cacbon và trong đó ít nhất một dị nguyên tử có mặt trong vòng thơm; và nhân ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh chứa một hoặc nhiều, ví dụ từ 1 đến 4, hoặc theo một số phương án, từ 1 đến 3, dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, và các nguyên tử còn lại trên vòng là cacbon và trong đó ít nhất một dị nguyên tử có mặt trong vòng thơm.

Ví dụ, heteroaryl bao gồm các nhân thơm dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh được liên hợp với vòng xycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh. Đối với hệ vòng heteroaryl hai vòng được ngưng tụ này trong đó chỉ một trong số các vòng này chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử, vị trí liên kết có thể nằm ở vòng thơm khác loại hoặc vòng xycloalkyl.

Khi tổng số nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl vượt quá 1, thì các dị nguyên tử này không liên kết với nhau. Theo một số phương án, tổng số nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl không lớn hơn 2. Theo một số phương án, tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng thơm không lớn hơn 1.

Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (được đánh số từ vị trí liên kết được chỉ định ưu tiên 1), 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2,3-pyrazinyl, 3,4-pyrazinyl, 2,4-pyrimidinyl, 3,5-pyrimidinyl, 1-pyrazolyl, 2,3-pyrazolyl, 2,4-imidazoliny, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothienyl, furyl, benzofuryl, benzoimidazoliny, indoliny, pyridiziny, triazolyl, quinoliny, pyrazolyl, và 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin.

Các gốc hoá trị hai có nguồn gốc từ các gốc heteroaryl hóa trị một có danh pháp của kết thúc bằng ký hiệu “-yl” bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro từ nguyên tử có hóa trị tự do được xác định danh pháp bằng cách bổ sung “-iden” vào danh pháp của gốc hóa trị một tương ứng, ví dụ, nhóm pyridyl có hai vị trí liên kết là pyridylden. Heteroaryl không bao gồm hoặc trùng lặp với aryl như đã xác định nêu trên.

Heteroaryl được thể cũng bao gồm hệ vòng được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể oxit ($-O^-$), như pyridinyl N-oxit.

Thuật ngữ “dị vòng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ vòng béo đơn, thường chứa từ 3 đến 7 nguyên tử trên vòng, chứa ít nhất 2 nguyên tử cacbon cùng với từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ, cũng như tổ hợp bao gồm ít nhất một trong số các dị nguyên tử nêu trên. Thuật ngữ “dị vòng” cũng được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhân dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S được ngưng tụ với nhân thơm vòng cacbon có 5 và 6 cạnh, với điều kiện là vị trí liên kết nằm trên nhân dị vòng. Nhân này có thể no hoặc có một hoặc nhiều liên kết đôi (nghĩa là không no một phần). Dị vòng có thể được thế bằng oxo. Vị trí liên kết có thể là nguyên tử cacbon hoặc dị nguyên tử trên nhân dị vòng.

Dị vòng thích hợp bao gồm, ví dụ (được đánh số từ vị trí liên kết được chỉ định ưu tiên 1), 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 2,4-imidazolidinyl, 2,3-pyrazolidinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, và 2,5-piperazinyl. Các nhóm morpholinyl cũng được tính đến, bao gồm 2-morpholinyl và 3-morpholinyl (được đánh số trong đó oxy là vị trí ưu tiên số 1). Dị vòng được thế cũng bao gồm hệ vòng được thế bằng một hoặc nhiều gốc oxo, như piperidinyl N-oxit, morpholinyl-N-oxit, 1-oxo-1-thiomorpholinyl và 1,1-dioxo-1-thiomorpholinyl.

Thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự việc hoặc tình huống được nêu sau đó có thể xảy ra hoặc không xảy ra, và bản mô tả bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống xảy ra và các trường hợp trong đó nó không xảy ra. Ví dụ, “alkyl tùy ý được thế” bao gồm cả “alkyl” và “alkyl được thế” như được xác định dưới đây. Đối với nhóm bất kỳ chứa một hoặc nhiều phần tử thế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng các nhóm này không được dự định để đưa vào sự thế hoặc kiểu thế không có thực trong không gian, không thể tổng hợp được và/hoặc vốn dĩ không bền.

Thuật ngữ “được thế” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một hoặc nhiều nguyên tử hydro bất kỳ trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ rõ được thay bằng nguyên tử được chọn từ nhóm đã nêu, với điều kiện là hóa trị bình thường của các nguyên tử được chỉ rõ không bị vượt quá. Khi phần tử thế là oxo (nghĩa là, =O) thì 2 hydro trên nguyên tử này được thay thế. Tổ hợp các phần tử thế và/hoặc các biến số chấp nhận được chỉ khi các tổ hợp này tạo ra các hợp chất bền hoặc các hợp chất trung gian hữu ích trong quá trình tổng hợp. Hợp chất bền hoặc cấu trúc bền có nghĩa là hợp chất đủ mạnh để tồn tại riêng rẽ với hỗn hợp phản ứng, và hợp chất sau đó ở dạng chất có ít nhất là tính hữu dụng

trong thực tiễn. Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, phần tử thế được xác định danh pháp theo cấu trúc nhân. Ví dụ, cần hiểu rằng khi (xycloalkyl)alkyl được liệt kê là phần tử thế có thể chấp nhận được, vị trí liên kết của phần tử thế này với cấu trúc nhân là nằm trên mạch alkyl.

Theo một số phương án, thuật ngữ “được thế bằng một hoặc nhiều nhóm” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hai nguyên tử hydro trên nguyên tử hoặc nhóm định rõ độc lập được thay bằng hai phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế được chỉ ra. Theo một số phương án, thuật ngữ “được thế bằng một hoặc nhiều nhóm” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ba nguyên tử hydro trên nguyên tử hoặc nhóm định rõ độc lập được thay bằng ba phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế được chỉ ra. Theo một số phương án, thuật ngữ “được thế bằng một hoặc nhiều nhóm” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ bốn nguyên tử hydro trên nguyên tử hoặc nhóm định rõ độc lập được thay bằng bốn phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế được chỉ ra.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đồng phân quang học, raxemat, và hỗn hợp khác của chúng. Trong các trường hợp này, các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, nghĩa là các dạng có hoạt tính quang học, riêng rẽ có thể thu được bằng cách tổng hợp đồng phân quang học hoặc phân tách raxemat hoặc hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang. Các raxemat hoặc hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang có thể phân tách, ví dụ bằng các phương pháp thông thường như phương pháp kết tinh trong sự có mặt của tác nhân phân tách, hoặc phương pháp sắc ký, bằng cách sử dụng cột sắc lý lỏng hiệu năng cao phân tách đồng phân quang học. Ngoài ra, các hợp chất này bao gồm các chất đồng phân dạng Z và E (hoặc các chất đồng phân dạng *cis* và *trans*) của các hợp chất có liên kết đôi cacbon-cacbon. Khi các hợp chất theo sáng chế tồn tại ở các dạng chất hỗ biến khác nhau, thuật ngữ “hợp chất” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ các dạng chất hỗ biến của hợp chất này. Các hợp chất này cũng bao gồm các dạng tinh thể bao gồm cả dạng đa hình và dạng mất lưới. Tương tự, thuật ngữ “muối” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ các chất đồng phân, raxemat, hỗn hợp khác, dạng đồng phân Z và E, dạng hỗ biến và dạng tinh thể của muối của hợp chất này.

“Muối được dụng” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở muối của các axit vô cơ, như hydroclorat, phosphat, diphosphat, hydrobromat, sulfat, sulfinat, nitrat, và các muối tương tự; cũng như muối của axit hữu cơ, như malat, maleat, fumarat, tartrat, suxinat,

xitrat, axetat, lactat, metansulfonat, p-toluensulfonat, 2-hydroxyetylsulfonat, benzoat, salixylat, stearat, và alkanoat như axetat, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ trong đó n bằng 0-4, và các muối tương tự. Tương tự, các cation được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở natri, kali, canxi, nhôm, lithi, và amoni.

Ngoài ra, khi hợp chất theo sáng chế được tổng hợp ở dạng muối cộng hợp axit, thì có thể thu được bazơ tự do bằng cách bazơ hóa dung dịch chứa muối cộng hợp axit này. Ngược lại, khi hợp chất theo sáng chế ở dạng bazơ tự do, thì muối cộng hợp, đặc biệt là muối cộng hợp được dùng, có thể được tổng hợp bằng cách hòa tan bazơ tự do này trong dung môi hữu cơ thích hợp và xử lý dung dịch này bằng axit theo các quy trình điều chế muối cộng hợp axit từ các hợp chất bazơ thông thường. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết được các phương pháp tổng hợp khác nhau có thể được sử dụng để tổng hợp muối cộng hợp được dùng không độc.

“Solvat” như “hydrat” được tổng hợp bởi tương tác giữa dung môi và hợp chất. Thuật ngữ “hợp chất” cũng được sử dụng trong bản mô tả để chỉ solvat, bao gồm cả hydrat, của các hợp chất. Tương tự, thuật ngữ “muối” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ solvat, như hydrat, của muối. Solvat thích hợp là solvat được dùng, như hydrat, bao gồm monohydrat và hemi-hydrat.

“Chelat” được tổng hợp bằng cách cho hợp chất liên kết phối trí với ion kim loại ở hai hoặc nhiều vị trí liên kết. Thuật ngữ “hợp chất” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ cả chelat của các hợp chất. Tương tự, thuật ngữ “muối” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ cả chelat của muối.

“Phức hợp không cộng hóa trị” được tổng hợp nhờ tương tác giữa hợp chất và phân tử khác trong đó liên kết cộng hóa trị không được tạo ra giữa hợp chất và phân tử khác này. Ví dụ, phản ứng tạo phức có thể xảy ra nhờ các tương tác van der Waals, liên kết hydro, và các tương tác tĩnh điện (cũng được gọi là liên kết ion). Thuật ngữ “hợp chất” cũng được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phức hợp không cộng hóa trị.

Thuật ngữ “liên kết hydro” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dạng liên kết giữa nguyên tử mang điện âm (cũng được gọi là chất nhận liên kết hydro) và nguyên tử hydro gắn vào nguyên tử mang điện âm tương đối thứ hai (cũng được gọi là chất cho liên kết hydro). Chất cho và chất nhận liên kết hydro thích hợp đã được biết rõ trong lĩnh vực hóa được (G. C. Pimentel and A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San

Francisco, 1960; R. Taylor and O. Kennard, “*Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals*”, *Accounts of Chemical Research*, 17, pp. 320-326 (1984)).

Thuật ngữ “nhóm”, “gốc” hoặc “đoạn” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các nhóm chức hoặc đoạn phân tử có khả năng gắn với liên kết hoặc các đoạn khác của phân tử.

Thuật ngữ “hoạt chất” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất có hoạt tính sinh học. Theo một số phương án, “hoạt chất” là hợp chất có hoạt tính được dụng.

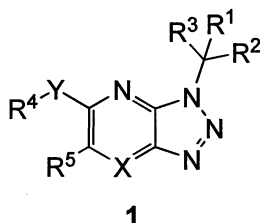
Thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “điều trị” hoặc “làm giảm bớt” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ việc cho đối tượng bị bệnh ung thư, hoặc có triệu chứng bệnh ung thư, hoặc tổ bệnh ung thư, sử dụng hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó nhằm mục đích chữa bệnh, làm lạnh, làm thuyên giảm, làm giảm, làm thay đổi, cứu chữa, cải thiện, cải tiến, hoặc tác động đến bệnh ung thư, các triệu chứng của bệnh ung thư, hoặc nguy cơ bị bệnh ung thư do di truyền bẩm sinh.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó hữu hiệu để “điều trị” bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng. Trong trường hợp bệnh ung thư, lượng hữu hiệu có thể gây ra thay đổi bất kỳ có thể quan sát được hoặc có thể xác định được ở vật chủ như được mô tả trong định nghĩa của thuật ngữ “việc điều trị” “điều trị” và “làm thuyên giảm” ở trên. Ví dụ, lượng hữu hiệu có thể làm giảm số lượng tế bào bệnh ung thư hoặc tế bào khối u; làm giảm kích thước khối u; ức chế hoặc làm ngừng quá trình thâm nhập của tế bào khối u vào cơ quan ngoại biên bao gồm, ví dụ sự lan rộng của khối u vào các mô mềm và xương; ức chế và làm ngừng sự di căn khối u; ức chế và làm ngừng sự phát triển khối u; làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư đến một mức độ nào đó, làm giảm tình trạng bệnh tật và tỷ lệ tử vong; cải thiện chất lượng cuộc sống; hoặc tổ hợp của các tác động trên. Lượng hữu hiệu có thể là lượng đủ để làm giảm các triệu chứng của bệnh có đáp ứng với sự ức chế hoạt tính c-Met. Khi điều trị bệnh ung thư, hiệu quả in vivo có thể được xác định bằng cách đánh giá khoảng thời gian sống sót, thời gian tiến triển bệnh (time to disease progression - TTP), tỷ lệ đáp ứng (response rates - RR), khoảng thời gian đáp ứng, và/hoặc chất lượng cuộc sống chẳng hạn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng lượng hữu hiệu có thể thay đổi tùy thuộc vào

đường đưa thuốc, tá dược được sử dụng, và việc sử dụng đồng thời cùng với các hoạt chất khác.

Thuật ngữ “hoạt tính ức chế” chỉ ra sự giảm hoạt tính đường nền của hoạt tính hoặc quá trình sinh học. Thuật ngữ “hoạt tính ức chế hoạt tính c-Met” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự giảm hoạt tính c-Met ở dạng đáp ứng trực tiếp hoặc gián tiếp trong sự có mặt của hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, tương ứng với hoạt tính của c-Met khi không có mặt ít nhất một hợp chất và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó. Sự giảm hoạt tính có thể là do tương tác trực tiếp giữa hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó và c-Met, hoặc do tương tác giữa hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều yếu tố khác lần lượt ảnh hưởng đến hoạt tính c-Met. Ví dụ, sự có mặt của hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, có thể làm giảm hoạt tính c-Met bằng cách gắn kết trực tiếp với c-Met, bằng cách tạo ra (một cách trực tiếp hoặc gián tiếp) một yếu tố khác làm giảm hoạt tính c-Met, hoặc bằng cách làm giảm (một cách trực tiếp hoặc gián tiếp) lượng c-Met có mặt trong tế bào hoặc cơ quan.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức 1:



và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó, trong đó

X là N, Y được chọn từ -O-, -S-, và -N(R⁷)- và R¹ được chọn từ aryl và heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, -CF₃, -CF₂H, xycloalkyl, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng -NR¹³R¹⁴, và alkyl mạch ngắn được thế bằng dị vòng; hoặc

X là N, Y là không có mặt và R¹ là heteroaryl hai vòng liên hợp tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, -CF₃, -CF₂H, xycloalkyl, -C(O)R¹¹, -

$C(O)OR^{11}$, $-CN$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng $-NR^{13}R^{14}$, và alkyl mạch ngắn được thế bằng dị vòng; hoặc

X là $C(R^6)$, Y được chọn từ $-O-$, $-S-$, và $-N(R^7)-$ hoặc Y là không có mặt, và R^1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, $-CF_3$, $-CF_2H$, xycloalkyl, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-CN$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng $-NR^{13}R^{14}$, và alkyl mạch ngắn được thế bằng dị vòng;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro và alkyl, hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành vòng được chọn từ xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh và dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh;

R^4 được chọn từ halo, alkyl, xycloalkyl, dị vòng, aryl và heteroaryl, mỗi nhóm này, ngoại trừ halo, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

xycloalkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroxycloalkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryloxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$;

R^5 được chọn từ hydro, halo, OH, NH_2 , CF_3 , $-CF_2H$, alkyl, alkenyl, và alkynyl;

R^6 được chọn từ hydro, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{11}$, halo và alkyl;

R^7 được chọn từ hydro và alkyl mạch ngắn;

mỗi n độc lập bằng 0, 1, hoặc 2;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , và R^{14} độc lập được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và dị vòng, mỗi nhóm này, ngoại trừ hydro, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn, hoặc R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng tạo thành nhân dị vòng, nhân này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn và tùy ý còn bao gồm một hoặc hai dị nguyên tử khác nữa trong nhân dị vòng trong đó một hoặc hai dị nguyên tử khác này được chọn từ $O-$, $-S-$, và $-N(R^{15})-$; và

R^{15} được chọn từ hydro, alkyl mạch ngắn, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$

với điều kiện là

R^1 không là phenyl tùy ý được thế hoặc 4-pyridinyl tùy ý được thế;

khi X là N, R^2 là hydro hoặc metyl, R^3 và R^5 là hydro, và Y là không có mặt, thì R^1 không là quinolin-6-yl, 7-floquinolin-6-yl, 3-quinazolin-6-yl, 2-3-dihydro-benzofuran-5-yl, hoặc 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl; và

khi X là N, R^2 , R^3 và R^5 là hydro, và Y là -O- hoặc -N(R^7)-, và R^1 là quinolin-6-yl, 7-floquinolin-6-yl, 3-quinazolin-6-yl, 2-3-dihydro-benzofuran-5-yl, hoặc 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, thì R^4 là heteroaryl tùy ý được thể.

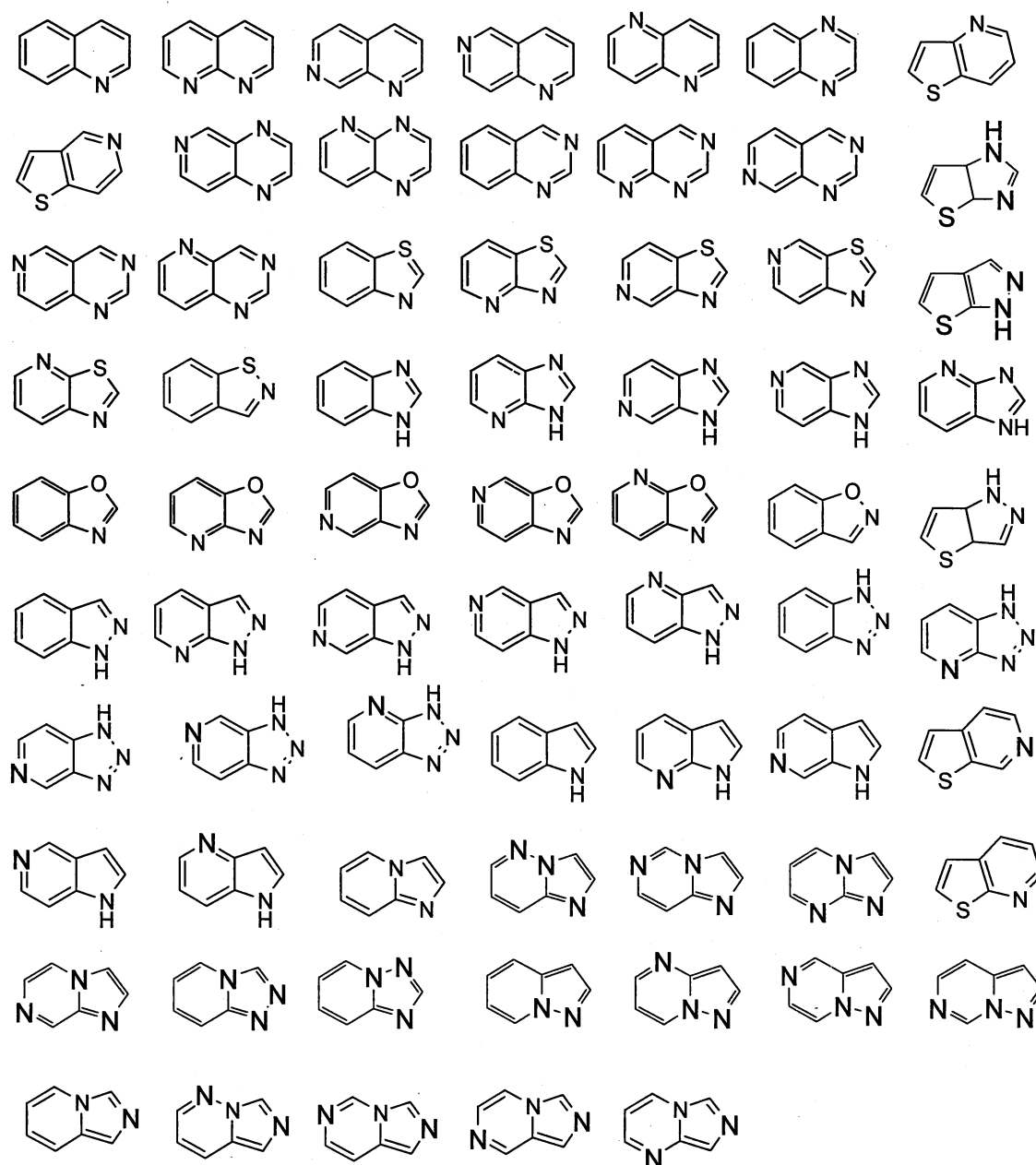
Theo một số phương án, X là N. Theo một số phương án, X là C(R^6). Theo một số phương án, R^6 được chọn từ hydro, halo và alkyl mạch ngắn. Theo một số phương án, R^6 là hydro.

Theo một số phương án, Y là -O-. Theo một số phương án, Y là -S-. Theo một số phương án, Y là -N(R^7)-. Theo một số phương án, R^7 là hydro hoặc methyl. Theo một số phương án, R^7 là hydro. Theo một số phương án, Y là không có mặt.

Theo một số phương án, R^1 là heteroaryl có từ 8 đến 10 cạnh tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, -CF₃, -CF₂H, xycloalkyl, -C(O) R^{11} , -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O) R^{11} , -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thể bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thể bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thể bằng -NR¹³R¹⁴, và alkyl mạch ngắn được thể bằng dị vòng. Theo một số phương án, R^1 là heteroaryl có từ 8 đến 10 cạnh tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thể bằng hydroxy, và alkyl mạch ngắn được thể bằng alkoxy mạch ngắn.

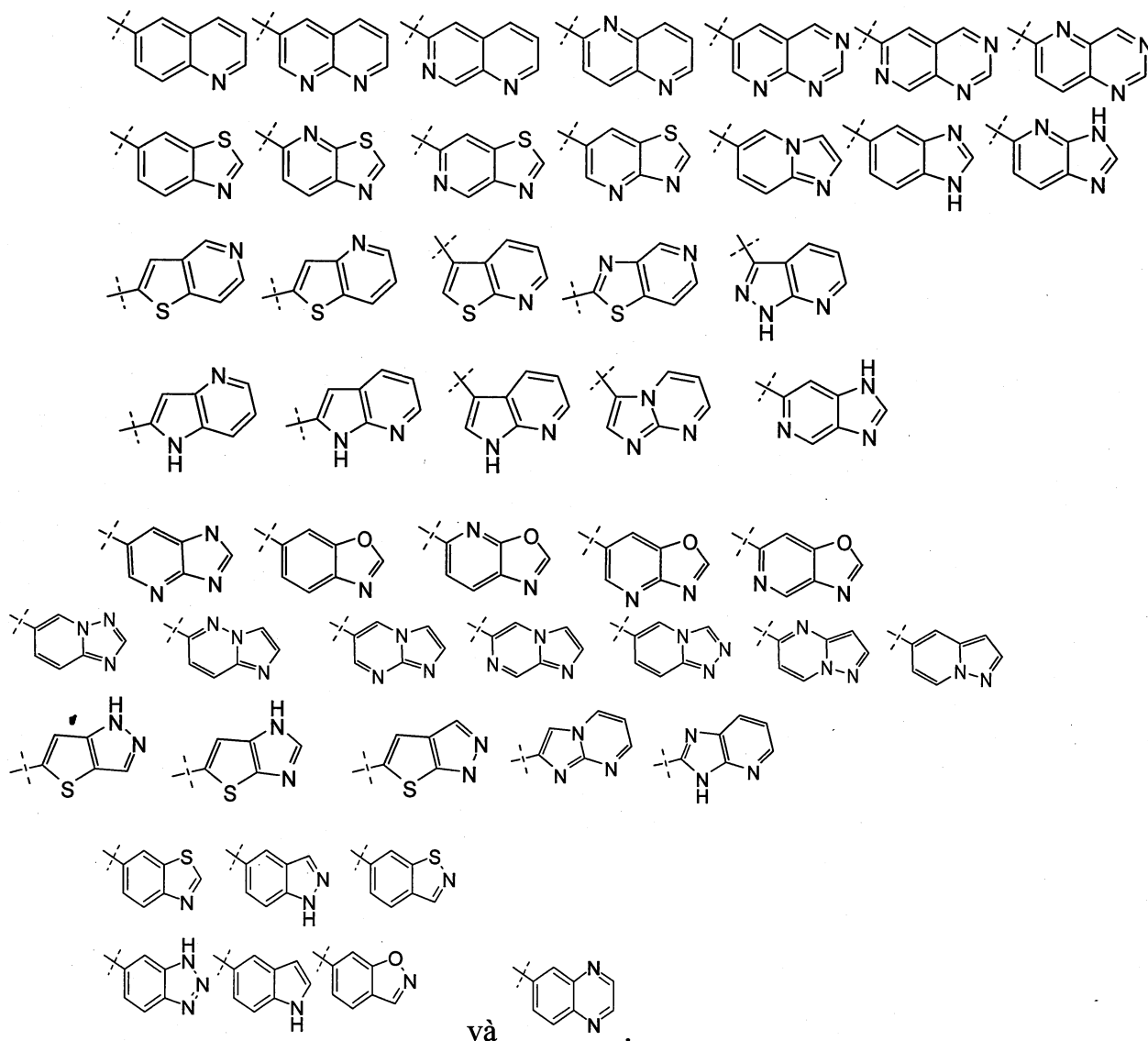
Theo một số phương án, R^1 được chọn từ quinolin-6-yl, thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, benzo[d]thiazol-6-yl, và imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thể bằng hydroxy, và alkyl mạch ngắn được thể bằng alkoxy mạch ngắn. Theo một số phương án, R^1 được chọn từ quinolin-6-yl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thể bằng hydroxy, và alkyl mạch ngắn được thể bằng alkoxy mạch ngắn.

Theo một số phương án, R^1 là hệ vòng được chọn từ



trong đó mỗi hệ vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, CF_3 , $-\text{CF}_2\text{H}$, xycloalkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, và alkyl mạch ngắn được thế bằng dị vòng. Để tránh nghi ngờ, mỗi hệ vòng này có thể được liên kết với R^2 và R^3 chứa nguyên tử cacbon ở hóa trị mở bất kỳ trên một trong số các nhân thuộc hệ vòng.

Theo một số phương án, R^1 là hệ vòng được chọn từ



trong đó mỗi hệ vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, CF_3 , $-\text{CF}_2\text{H}$, xycloalkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, và alkyl mạch ngắn được thế bằng dị vòng. Để tránh nghi ngờ, mỗi hệ vòng này có thể được liên kết với R^2 và R^3 mang nguyên tử cacbon ở vị trí được chỉ ra.

Theo một số phương án, R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành xycloalkyl có 3 cạnh. Theo một số phương án, R^2 là hydro và R^3 được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl. Theo một số phương án, R^2 là hydro và R^3 được chọn từ hydro và metyl. Theo một số phương án,

R^2 và R^3 là hydro. Theo một số phương án, R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành xycloalkyl có 3 cạnh.

Theo một số phương án, R^4 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryloxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

Theo một số phương án, R^4 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkoxy mạch ngắn được thế bằng hydroxy, và alkoxy mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn.

Theo một số phương án, R^4 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkoxy mạch ngắn, alkoxy mạch ngắn được thế bằng hydroxy, và alkoxy mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn.

Theo một số phương án, R^4 là dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, morpholin-4-yl, và 6,7-dihiđrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, morpholin-4-yl, và 6,7-dihiđrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, CF_3 , $-CF_2H$,

hydroxy, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, và alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn.

Theo một số phương án, R^4 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 1H-pyrol-2-yl, 1H-pyrol-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, và pyridin-4-yl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 1H-pyrol-2-yl, 1H-pyrol-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, và pyridin-4-yl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, và

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 1H-pyrol-2-yl, 1H-pyrol-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, và pyridin-4-yl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, và halo.

Theo một số phương án, R^4 là alkyl mạch ngắn.

Theo một số phương án, R^5 là hydro.

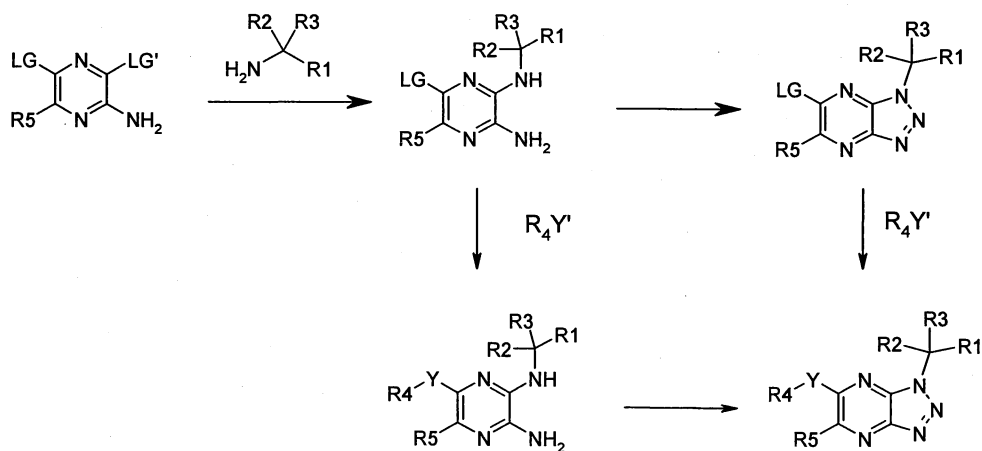
Theo một số phương án, n bằng 0. Theo một số phương án, n bằng 1. Theo một số phương án, n bằng 2.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất được chọn từ các hợp chất từ 1 đến 332 và/hoặc muối được dụng của các hợp chất này.

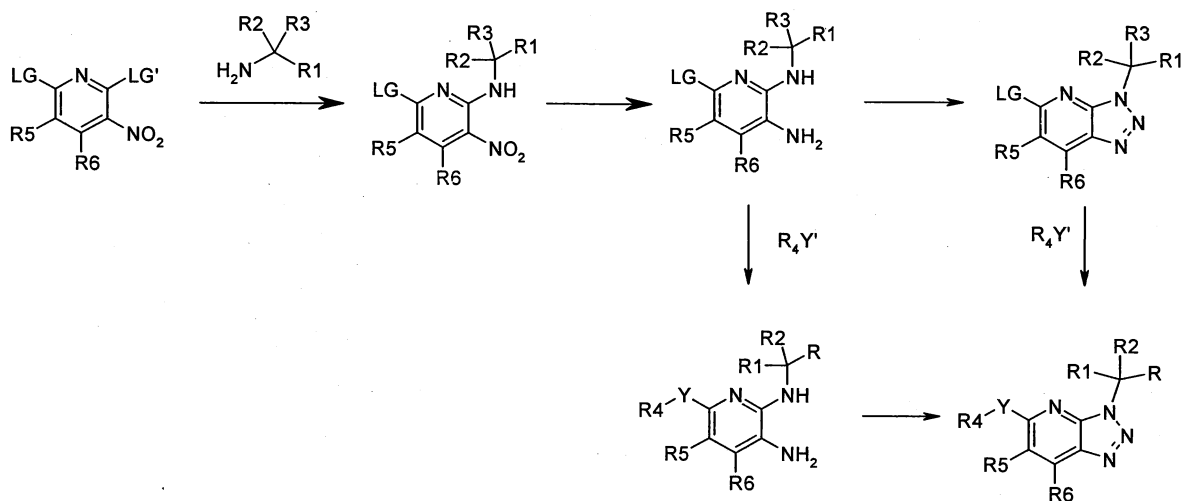
Các hợp chất theo sáng chế, và/hoặc muối được dụng của nó, có thể được tổng hợp từ hợp chất ban đầu có bán trên thị trường theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Các hợp chất này được tổng hợp theo các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ sau. Trong mỗi sơ đồ, LG và LG' là các nhóm rời chuyển có thể giống hoặc khác

nhau. Y' là $-\text{NHR}^7$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, hoặc $\text{B}(\text{OR}')_2$, và $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ và Y là như được xác định trong bản mô tả.

Sơ đồ I



Sơ đồ II



Các hợp chất thu được có thể còn được biến đổi ở các vị trí mạch ngoài của chúng để thu được các hợp chất mong muốn. Các phương pháp tổng hợp hóa học được mô tả, ví dụ trong tài liệu: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); và L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) và các ấn phẩm tiếp theo của chúng.

Trước khi sử dụng, hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, có thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, sắc ký lỏng hiệu năng cao, kết tinh, hoặc các phương pháp thích hợp khác.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng theo nhiều cách khác nhau đã biết, như dùng qua đường miệng, dùng qua đường tiêm, bằng cách phun xịt, hoặc dùng qua nguồn cấy ghép. Thuật ngữ “đường tiêm” được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các đường tiêm dưới da, tiêm trong da, trong tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm trong khớp, tiêm trong động mạch, tiêm trong bao hoạt dịch, tiêm vào xương ức, tiêm vào nội tủy mạch, tiêm vào thương tổn và tiêm vào sọ hoặc tiêm truyền.

Dược phẩm dùng qua đường miệng được bào chế ở dạng thuốc bất kỳ có thể dùng qua đường miệng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén, viên nang, nhũ tương, và hỗn dịch trong nước, thể phân tán và dung dịch. Các chất mang thường được sử dụng cho viên nén bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các tá dược trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung vào viên nén. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, các tá dược pha loãng thông dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô đã sấy khô. Khi hỗn dịch hoặc nhũ tương trong nước được sử dụng qua đường miệng, hoạt chất có thể được tạo hỗn dịch hoặc hoà tan trong pha dầu kết hợp với chất nhũ hóa hoặc chất gây thấm ổn định. Khi cần, các chất làm ngọt, chất thơm, hoặc chất màu nhất định có thể được bổ sung vào.

Dược phẩm dạng thuốc tiêm vô trùng (tức là hỗn dịch trong nước hoặc trong dầu) có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ Tween 80) và chất tạo hỗn dịch thích hợp. Dược phẩm thuốc tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng trong tá dược pha loãng hoặc dung môi không độc có thể dùng qua đường tiêm, ví dụ dung dịch trong 1,3-butandiol. Ví dụ cụ thể về các chất dẫn thuốc và dung môi được dụng có thể được sử dụng bao gồm manitol, nước, dung dịch ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu vô trùng không bay hơi thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch (ví dụ, mono-glyxerit hoặc di-glyxerit tổng hợp). Các axit béo, như axit oleic và dẫn xuất

glyxerit của nó có thể dùng để điều chế thuốc tiêm, chẳng hạn như dầu được dụng có trong tự nhiên, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là các dạng polyoxyetylat hóa của nó. Các dung dịch hoặc hỗn dịch trong dầu này cũng có thể chứa tá dược pha loãng hoặc chất phân tán dạng rượu mạch dài, hoặc carboxymetyl xenluloza hoặc các chất phân tán tương tự.

Dược phẩm dạng thuốc xịt có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực dược phẩm và có thể được bào chế ở dạng dung dịch trong nước muối, bằng cách sử dụng rượu benzylic hoặc các chất bảo quản, chất thúc đẩy hấp thu thích hợp để làm tăng sinh khả dụng, flocacbon, và/hoặc các chất hòa tan hoặc chất phân tán đã biết trong lĩnh vực.

Dược phẩm dùng qua đường khu trú có thể được bào chế ở dạng dầu, kem, nước xức, thuốc mỡ và các dạng tương tự. Các chất mang thích hợp dùng cho dược phẩm bao gồm dầu thực vật hoặc dầu khoáng, vazolin trắng (parafin mềm có màu trắng), chất béo hoặc dầu có mạch nhánh, chất béo động vật và các rượu có phân tử lượng cao (lớn hơn C12). Theo một số phương án, chất mang được dụng là chất mang trong đó hoạt chất được hòa tan. Chất nhũ hóa, chất ổn định, chất làm ẩm và chất chống oxy hoá cũng như chất màu hoặc chất màu cũng có thể có mặt, khi cần. Ngoài ra, chất tăng cường độ thấm qua da có thể được sử dụng trong các dược phẩm dùng qua đường khu trú này. Ví dụ về các chất tăng cường độ thấm qua da được mô tả trong Patent Mỹ số 3,989,816 và 4,444,762.

Kem có thể được bào chế từ hỗn hợp chứa dầu khoáng, sáp ong tự tạo nhũ tương và nước trong đó có trộn hoạt chất, được hoà tan trong một lượng nhỏ dầu, như dầu hạnh nhân. Ví dụ về kem như vậy là kem bao gồm khoảng 40 phần nước, khoảng 20 phần sáp ong, khoảng 40 phần dầu khoáng và khoảng 1 phần dầu hạnh nhân. Thuốc mỡ có thể được bào chế bằng cách trộn dung dịch chứa hoạt chất trong dầu thực vật, như dầu hạnh nhân, với parafin mềm ẩm và để nguội hỗn hợp. Ví dụ về thuốc mỡ như vậy là thuốc mỡ chứa khoảng 30% khối lượng hạnh nhân và khoảng 70% khối lượng parafin mềm trắng.

Thuật ngữ “chất mang được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất mang tương thích với hoạt chất trong hỗn hợp (và theo một số phương án, có khả năng làm ổn định hoạt chất) và không có hại cho đối tượng được điều trị. Ví dụ, các chất hoà tan, như xyclodextrin (tạo thành phức hợp đặc hiệu, dễ tan hơn với hợp chất theo sáng

chế và/hoặc muối được dụng của nó), có thể dùng làm tá dược được dụng để phân phối hoạt chất. Ví dụ về các chất mang khác bao gồm silic đioxit thể keo, magie stearat, xenluloza, natri lauryl sulfat, và chất màu như chất màu vàng D&C Yellow # 10.

Thử nghiệm *in vitro* thích hợp có thể được sử dụng để đánh giá sơ bộ hoạt tính của hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, trong việc ức chế hoạt tính của c-Met. Hoạt tính điều trị bệnh ung thư của hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, cũng có thể được tiếp tục nghiên cứu bằng thử nghiệm *in vivo*. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế, và/hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng cho động vật (ví dụ, chuột nhắt) bị bệnh ung thư và hoạt tính điều trị của nó có thể được đánh giá. Dựa trên kết quả thu được, khoảng liều lượng thích hợp và đường đưa thuốc đối với động vật, như người, cũng có thể được xác định.

Hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng để đạt được hiệu quả trị liệu hoặc phòng ngừa có lợi, ví dụ ở đối tượng bị bệnh ung thư. Thuật ngữ “bệnh ung thư” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ rối loạn tế bào được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào không kiểm soát được hoặc không điều chỉnh được, sự biệt hóa tế bào giảm, khả năng xâm lấn các mô xung quanh là không thích hợp, và/hoặc khả năng thiết lập sự tăng trưởng mới ở vị trí lệch. Thuật ngữ “bệnh ung thư” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u rắn và khối u lây qua đường máu. Thuật ngữ “bệnh ung thư” bao gồm bệnh về da, mô, cơ quan, xương, sụn, máu, và mạch. Thuật ngữ “bệnh ung thư” cũng bao hàm bệnh ung thư khởi phát và bệnh ung thư di căn.

Ví dụ không giới hạn về khối u rắn bao gồm bệnh ung thư tuyến tụy; bệnh ung thư bàng quang; bệnh ung thư kết-trực tràng; bệnh ung thư vú, bao gồm bệnh ung thư vú di căn; bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm bệnh ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen và không phụ thuộc androgen; bệnh ung thư thận, bao gồm, ví dụ bệnh ung thư biểu mô tế bào thận di căn; bệnh ung thư tế bào gan; bệnh ung thư phổi, bao gồm, ví dụ bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô phế quản-phế nang, và bệnh ung thư tuyến phổi; bệnh ung thư buồng trứng, bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư màng bụng sơ cấp hoặc biểu mô tiến triển; bệnh ung thư cổ; bệnh ung thư dạ dày; bệnh ung thư thực quản; bệnh ung thư đầu và cổ, bao gồm, ví dụ bệnh ung thư biểu mô tế bào hình vảy của đầu và cổ; bệnh ung thư da, bao gồm ví dụ u hắc sắc tố ác tính; bệnh ung thư thần kinh-nội tiết, bao gồm khối u thần kinh-nội tiết di căn; khối u não, bao gồm, ví dụ u thần kinh đệm, u tế bào thần kinh đệm ít gai thoái biến, u nguyên bào xốp đa hình ở người

trưởng thành, và u tế bào hình sao thoái biến ở người trưởng thành; bệnh ung thư xương; bệnh ung thư mô liên kết dạng mô mềm; và bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp.

Ví dụ không giới hạn về bệnh ung thư máu ác tính bao gồm bệnh ung thư bạch cầu tủy xương cấp tính; bệnh bạch cầu tủy mãn tính, bao gồm bệnh bạch cầu tủy mãn tính pha tăng tốc và bệnh bạch cầu tủy mãn tính pha bùng nổ; bệnh ung thư bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính; bệnh ung thư bạch cầu lympho bào mãn tính; bệnh Hodgkin; u lympho không phải Hodgkin, bao gồm u lympho có nang và u lympho tế bào vỏ đại não; u lympho tế bào B; u lympho tế bào T; đa u tủy; macroglobulin huyết Waldenstrom; hội chứng loạn sản tủy, bao gồm thiếu máu dai dẳng, thiếu máu dai dẳng tăng nguyên hồng cầu sắt, thiếu máu dai dẳng do nguyên bào, và thiếu máu dai dẳng do nguyên bào đột biến gen; và hội chứng tăng sinh tủy xương.

Theo một số phương án, ví dụ về bệnh ung thư được điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư não, bệnh ung thư xương, và bệnh ung thư bạch cầu.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, được sử dụng kết hợp với một hoạt chất khác. Theo một số phương án, hoạt chất khác là hoạt chất thường được sử dụng cho các bệnh nhân bị bệnh hoặc tình trạng bệnh cần điều trị. Hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với hoạt chất khác ở dạng thuốc duy nhất hoặc dạng thuốc riêng biệt. Khi được sử dụng ở dạng thuốc riêng biệt, hoạt chất khác này có thể được sử dụng trước, cùng lúc, hoặc sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối được dụng của nó, được sử dụng kết hợp với một hoạt chất chống khối u khác. Thuật ngữ “hoạt chất chống khối u” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hoạt chất bất kỳ được sử dụng cho đối tượng bị bệnh ung thư cần điều trị. Ví dụ về hoạt chất chống khối u bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hoạt chất xạ trị; hoạt chất miễn dịch; hoạt chất hóa trị liệu gây tổn thương cấu trúc ADN; và hoạt chất hóa trị liệu ức chế sao chép tế bào.

Ví dụ về hoạt chất hóa trị liệu gây tổn thương cấu trúc ADN bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hoạt chất ức chế topoisomeraza I (ví dụ, irinotecan, topotecan,

camptothecin và các hoạt chất tương tự hoặc các chất chuyển hoá của nó, và doxorubicin); hoạt chất ức chế topoisomerase II (ví dụ, etoposid, teniposid, và daunorubicin); hoạt chất alkyl hoá (ví dụ, melphalan, chlorambucil, busulfan, thiotepa, ifosfamid, carmustin, lomustin, semustin, streptozoxin, decarbazin, methotrexat, mitomycin C, và cyclophosphamid); hoạt chất cài xen vào ADN (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, và carboplatin); hoạt chất cài xen vào ADN và hoạt chất tạo gốc tự do như bleomycin; và hoạt chất có cấu trúc bắt chước nucleosid (ví dụ, 5-fluoraxil, capecitabin, gemcitabin, fludarabin, cytarabin, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin, và hydroxyure).

Hoạt chất hóa trị liệu ức chế sao chép tế bào bao gồm: paclitaxel, docetaxel, và các hoạt chất tương tự; vincristin, vinblastin, và các hoạt chất tương tự; thalidomid và các hoạt chất tương tự (ví dụ, CC-5013 và CC-4047); hoạt chất ức chế protein tyrosin kinaza (ví dụ, imatinib mesylat và gefitinib); hoạt chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib); hoạt chất ức chế NF-kappa B, bao gồm hoạt chất ức chế kappa B kinaza I; kháng thể gắn kết với protein được biểu hiện quá mức ở tế bào ung thư và nhờ đó điều hòa giảm sao chép tế bào (ví dụ, trastuzumab, rituximab, cetuximab, và bevacizumab); và hoạt chất ức chế protein hoặc enzym khác được điều hòa tăng, biểu hiện quá mức hoặc hoạt hóa ở tế bào ung thư, hoạt tính ức chế của nó điều hòa giảm sao chép tế bào.

Ví dụ thực hiện sáng chế

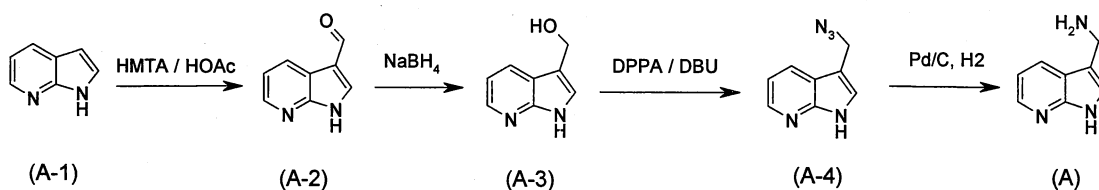
Sáng chế được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Mặc dù các nỗ lực đã được thực hiện để đảm bảo độ chính xác của các trị số được sử dụng (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v..) nhưng vẫn cần tính đến một số sai số và độ lệch thử nghiệm. Trừ khi có quy định khác, các phần có nghĩa là phần khối lượng, nhiệt độ được tính theo °C, và áp suất là ở hoặc gần bằng áp suất khí quyển. Toàn bộ các dữ liệu MS được xác định bằng hệ thống agilent 6120 agilent 1100. Toàn bộ các chất phản ứng, ngoại trừ các hợp chất trung gian, được sử dụng trong sáng chế là có bán trên thị trường. Danh pháp của toàn bộ các hợp chất ngoại trừ các chất phản ứng được xác định bằng phần mềm Chemdraw 8,0.

Trong phần ví dụ sau đây, các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng:

AIBN	a,a'-azo-isobutyronitril
BINAP	2,2'-bis(điphenylphosphin)-1,1'-binaphtyl
Boc	tert-butoxycarbonyl
Boc ₂ O	đi-t-butyl-đicacbonat
i-BuNO ₂	isobutylnitrit
DCM	điclometan
DMF	N,N-đimetylformamit
DMAP	4-đimetylaminopyridin
DPPA	điphenylphosphoryl azit
DBU	1,8-điazabixyclo[5,4,0]undec-7-en
DEA	N,N-đietylamin
ee	lượng dư chất đồng phân đối ánh
Et ₃ N	trietylamin
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-metyluroni hexaflophosphat
HMTA	hexametylentetramin
HOAc	axit axetic
Chất phản ứng Lawesson	2,4-bis(4-metoxypheyl)-2,4-đithioxo-1,3,2,4-đithiadiphosphetan
mL	mililit
min	Phút
MeOH	metanol
MsCl	metansulfonyl clorua
NBS	N-bromosuccinimit
Pd(dppf)Cl ₂	phức hợp 1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen-paladi(II)điclorua điclometan
Pd ₂ (dba) ₃	tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0)
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
PPh ₃	triphenylphosphin
THF	tetrahydrofuran
Ti(i-OPr) ₄	titan(IV) isopropoxit
Xantphos	9-đimetyl-4,5-bis(điphenylphosphin)xanten

Quy trình tổng hợp hợp chất amin (NH₂CR¹R²R³ theo sơ đồ I và II):

Hợp chất trung gian A



1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbaldehyd (A-2)

Bổ sung HMTA (9,42g, 67,3mmol) vào dung dịch chứa 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (A-1) (7,23g, 61,2mmol) trong axit axetic (20mL) và nước (40mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh bằng bể nước đá, và chất kết tủa thu được được thu nhận và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (7,90g) MS (m/z): 147 (M+1)⁺.

(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanol (A-3)

Bổ sung NaBH_4 (1,30g, 34,21mmol) vào dung dịch chứa 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbaldehyt (A-2) (5,0g, 34,21mmol) trong EtOH (150mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (5,0g). MS (m/z): 149 ($\text{M}+1$)⁺.

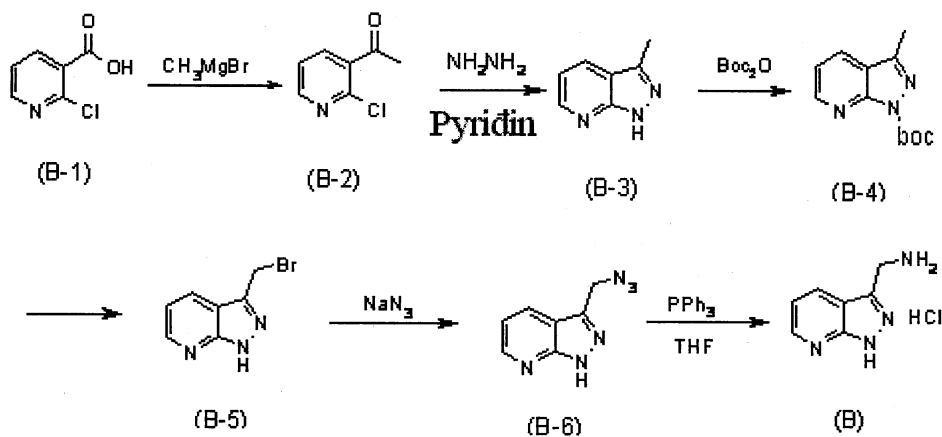
3-(azidomethyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (A-4)

Bổ sung DPPA (3,71g, 13,5mmol) và DBU (0,821g, 5,4mmol) lần lượt vào hỗn hợp chứa 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanol (A-3) (1,0g, 6,75mmol) trong THF khan (50mL). Hỗn hợp này được hồi lưu trong môi trường khí N_2 trong 6 giờ, sau đó cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thu được được hoà tan trong EtOAc (50mL), rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (0,587g). MS (m/z): 174 ($\text{M}+1$)⁺.

(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanamin (A)

Bổ sung Pd/C 10% (1,10g) vào hỗn hợp chứa 3-(azidomethyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (A-4) (1,50g, 8,63mmol) trong EtOAc (150mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong môi trường khí H_2 ở áp suất bằng 1 atm và nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc thu được được cô để thu được hợp chất mong muốn (1,15g).

Hợp chất trung gian B



1-(2-clopyridin-3-yl)etanon (B-2)

Bổ sung từng giọt methyl magie bromua (42mL, dung dịch ethyl ete 3M) vào dung dịch chứa axit 2-clonicotinic (B-1) (7,88g, 50,0mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thu được được bổ sung vào nước đá/nước (150mL), và chiết bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na₂SO₄ và cô để thu được hợp chất mong muốn 1-(2-clopyridin-3-yl)etanon (B-2). MS (m/z): 156 (M+1)⁺.

3-methyl-1H-pyrazolopyrolo[3,4-b]pyridin (B-3)

Dung dịch chứa 1-(2-clopyridin-3-yl)etanon (B-2) (6g, 38,6mmol) và hydrazin (85%, 9,1g, 154,4mmol) trong pyridin (80mL) được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, cô, pha loãng bằng nước (80mL), sau đó chiết bằng ethyl axetat (100mLx3). Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 134 (M+1)⁺.

tert-butyl 3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-carboxylat (B-4)

Bổ sung (Boc)₂O (16,4g, 75mmol), DMAP (610mg, 5mmol), và Et₃N (10g, 100mmol) vào dung dịch chứa 3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (B-3) trong EtOAc (300mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (5,3g, 45,5% theo hai bước). MS (m/z): 134.

3-(bromomethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (B-5)

Bổ sung NBS (641mg, 3,6mmol) và AIBN (70mg, 0,3mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-carboxylat (B-4) (699mg, 3mmol) trong CCl₄ (15mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm, sau đó lọc. Dịch lọc thu được được rửa bằng dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa (15mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 212 (M+1)⁺.

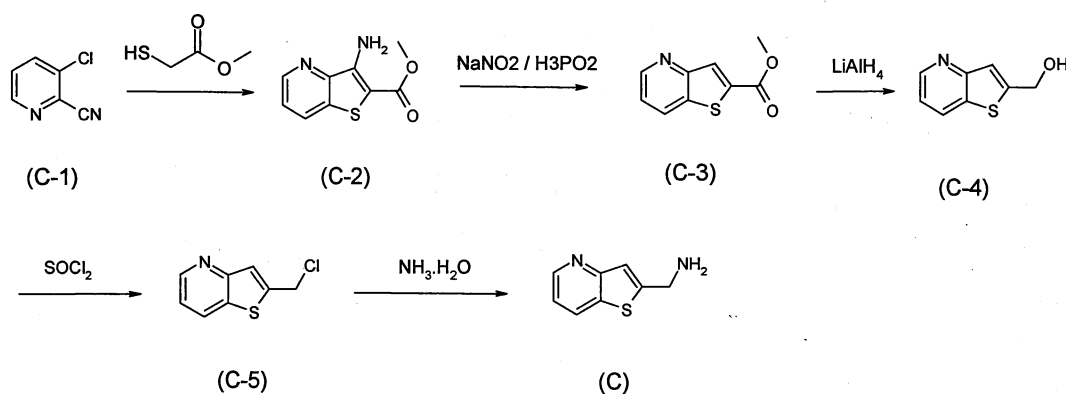
3-(azidomethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (B-6)

Hỗn hợp chứa 3-(bromomethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (B-5) và NaN_3 (390mg, 6mmol) trong DMF (6mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ. Sau khi hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, nước (25mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (40mLx3). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (40mL) và làm khô trên Na_2SO_4 . Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn ở dạng rắn (152mg, 29,1% theo hai bước).

(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metanamin clorua (B)

Hỗn hợp chứa 3-(azidomethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (B-6) (152mg, 0,87mmol), PPh_3 (465mg, 1,74mmol) và NH_4OH (1mL) trong THF (20mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch thu được được cô, và phần cặn thu được được hoà tan trong ethyl axetat. Dung dịch thu được được xử lý bằng dung dịch HCl 2M để thu được chất kết tủa. Chất kết tủa thu được được thu nhận bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn (121mg). MS (m/z): 149 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất trung gian C



Metyl 3-aminothieno[3,2-b]pyridin-2-carboxylat (C-2)

Bổ sung từng giọt metyl thioglycolat (0,709mL, 7,93mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clopyridin-2-carbonitril (C-1) (1,01g, 7,29mmol) và K_2CO_3 (1,10g, 7,96mmol) trong DMF (10mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được dừng phản ứng bằng nước lạnh (70mL) và đặt trên nước đá để tăng cường kết tủa. Chất kết tủa thu được được thu nhận bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 209 ($\text{M}+1$)⁺.

Metyl thieno[3,2-b]pyridin-2-carboxylat (C-3)

Bổ sung natri nitrit (620mg, 8,98mmol) trong lượng rất nhỏ của nước vào dung dịch chứa metyl 3-aminothieno[3,2-b]pyridin-2-carboxylat (C-2) (930mg, 4,47mmol) trong axit hypophosphorơ (35mL) được làm lạnh trong bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 3 giờ trong bể nước đá, sau đó độ pH được điều chỉnh đến độ pH khoảng 7,0 bằng dung dịch nước natri hydroxit 30%. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô và cô để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 194 (M+1)⁺.

Thieno[3,2-b]pyridin-2-ylmetanol (C-4)

Bổ sung từng giọt LiAlH₄ (472mg, 12,4mmol) trong THF khan (25mL) vào dung dịch chứa metyl thieno[3,2-b]pyridin-2-carboxylat (C-3) (600mg, 3,1mmol) trong 30mL THF khan ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. MeOH được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 166 (M+1)⁺.

2-(clometyl)thieno[3,2-b]pyridin (C-5)

Bổ sung SOCl₂ (120mg) vào dung dịch chứa thieno[3,2-b]pyridin-2-ylmetanol (C-4) (17mg, 0,1mmol) trong điclotetan khan (10mL). Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp này được cô và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 184 (M+1)⁺.

Thieno[3,2-b]pyridin-2-ylmetanamin (C)

2-(clometyl)thieno[3,2-b]pyridin (C-5) (183mg, 1mmol) được hoà tan trong NH₃/metanol (7N, 10mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký. MS (m/z): 165 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian D và hợp chất trung gian D'

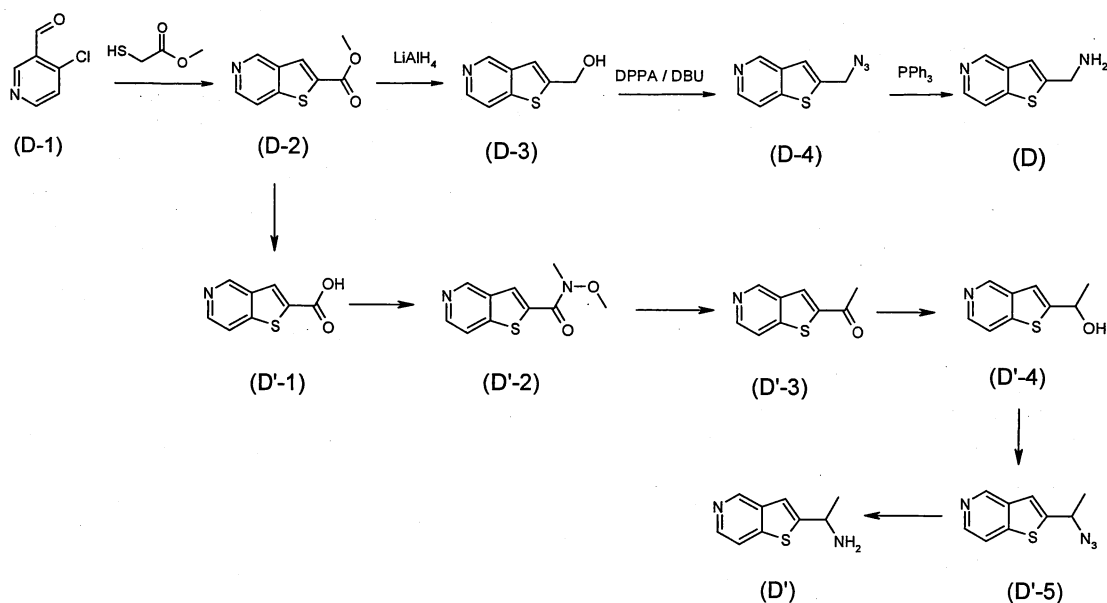
Metyl thieno[3,2-c]pyridin-2-carboxylat (D-2)

Bổ sung từng phần K₂CO₃ (1,66g, 12mmol) và metyl thioglycolat (1,07mL, 12mmol) vào dung dịch chứa 4-clopyridin-3-carboxaldehyt (D-1) (1,4g, 10mmol) được hoà tan trong DMF (10mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 45°C qua đêm, sau đó dừng phản ứng bằng nước lạnh. Bình này được đặt trên

nước đá để tăng cường kết tủa. Chất kết tủa thu được được thu nhận bằng cách lọc và làm khô bằng không khí để thu được hợp chất mong muốn (1,23g). MS (m/z): 194 (M+1)⁺.

Thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmetanol (D-3)

Bổ sung LiAlH₄ (4,42g, 116,4mmol) từng phần vào dung dịch chứa methyl thieno[3,2-c]pyridin-2-carboxylat (D-2) (15g, 77,6mmol) trong THF khan (250mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH₄Cl bão hoà và lọc. Dịch lọc thu được được rửa bằng nước muối và cô. Phần cặn thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (10,3g).



2-(azidomethyl)thieno[3,2-c]pyridin (D-4)

Bổ sung DPPA (8g, 6,26mL, 29,1mmol) trong THF (50mL) vào bình đáy tròn được làm khô bằng ngọn lửa chứa thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmetanol (D-3) (3,2g, 19,4mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 5 phút và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung DBU (4,43g, 4mL, 29,1mmol) bằng bơm tiêm. Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng thu được được phân lớp giữa nước và etyl ete. Lớp nước được chiết bằng etyl ete. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (3,27g). MS (m/z): 191 (M+1)⁺.

Thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmetanamin hydroclorua (D)

Bổ sung Ph_3P (8,27g, 31,5mmol), tiếp theo là NH_4OH (2mL) vào dung dịch chứa 2-(azidomethyl)thieno[3,2-c]pyridin (D-4) (3g, 15,8mmol) trong THF khan (50mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (2,5g).

Thieno[3,2-c]pyridin-2-axit carboxylic (D'-1)

Bổ sung $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5,2g, 124,2mmol) vào dung dịch chứa methyl thieno[3,2-c]pyridin-2-carboxylat (D-2) (12g, 62,1mmol) trong MeOH (150mL) và H_2O (15mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó axit hóa bằng dung dịch dung dịch nước HCl 1N. Chất kết tủa màu trắng thu được được thu nhận bằng cách lọc và làm khô bằng không khí để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 179 (M)⁺.

N-metox-N-methylthieno[3,2-c]pyridin-2-carboxamit (D'-2)

Bổ sung Et_3N (19,5g, 26,6mL, 192,6mmol) tiếp theo là HATU (36,6g, 96,3mmol) vào dung dịch chứa axit thieno[3,2-c]pyridin-2-carboxylic (D'-1) (11,5g, 64,2mmol) trong DCM (200mL) và DMF (50mL). Dung dịch phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, sau đó xử lý bằng N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (6,9g, 70,6mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được tiếp tục khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ. Phần cặn thu được được hoà tan trong EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 223 (M+1)⁺.

1-(thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)etanon (D'-3)

Bổ sung MeMgBr (3M trong etyl ete, 25mL, 75mmol) vào dung dịch chứa N-metox-N-methylthieno[3,2-c]pyridin-2-carboxamit (D'-2) (11,1g, 50mmol) trong THF khan (150mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng thu được được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Dung dịch nước NH_4Cl bão hoà được bổ sung vào để dừng phản ứng. Sau đó, hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 178 (M+1)⁺.

1-(thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)etanol (D'-4)

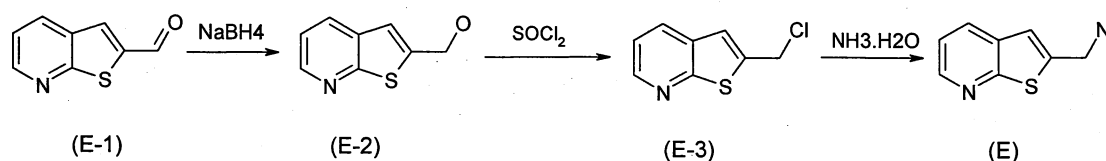
Bổ sung LiAlH_4 (1,13g, 1,5mmol) từng phần vào dung dịch chứa 1-(thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)etanon (D'-3) (3,5g, 1mmol) trong THF khan (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn

dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được dừng phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hoà và lọc. Dịch lọc thu được được rửa bằng nước muối, cô, và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1-(thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)etanamin (D')

Hợp chất trung gian D' được tổng hợp từ 1-(thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)etanol (D'-4) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian A từ hợp chất trung gian A-3, như nêu trên.

Hợp chất trung gian E



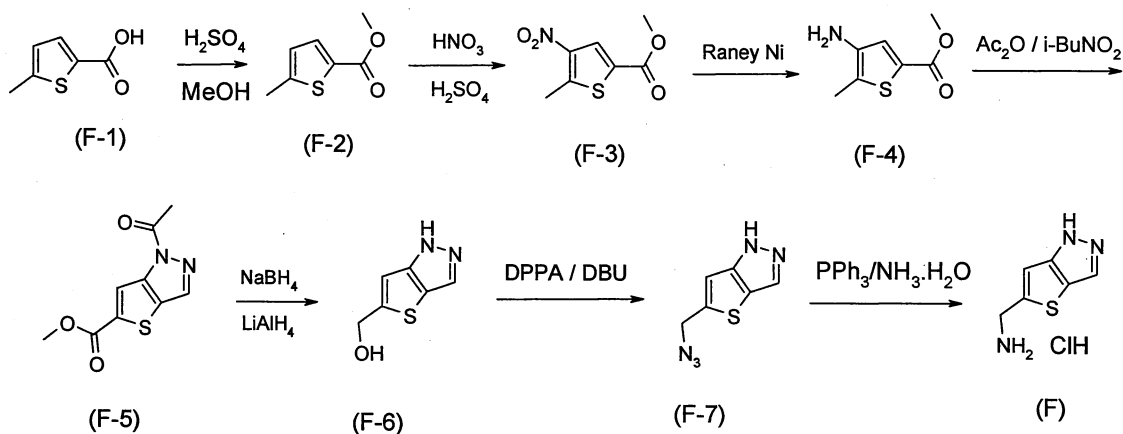
Thieno[2,3-b]pyridin-2-ylmetanol (E-2)

Hợp chất trung gian E-2 được tổng hợp từ thieno[2,3-b]pyridin-2-carbaldehyt (E-1) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian A-3 từ hợp chất trung gian A-2, như nêu trên. MS (m/z): 166 ($\text{M}+1$)⁺.

Thieno[2,3-b]pyridin-2-ylmetanamin (E)

Hợp chất trung gian E được tổng hợp từ thieno[2,3-b]pyridin-2-ylmetanol (E-2) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian C từ hợp chất trung gian C-4, như nêu trên. MS (m/z): 165 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất trung gian F



Metyl 5-metylthiophen-2-carboxylat (F-2)

Bổ sung H_2SO_4 đậm đặc (2,0mL) vào dung dịch chứa axit 5-methylthiophen-2-carboxylic (F-1) (14,0g, 0,1mol) trong MeOH (250mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 60 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không. Etyl axetat được bổ sung vào để pha loãng hỗn hợp phản ứng. Sau đó, dung dịch hữu cơ này được rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hoà, và làm khô trên Na_2SO_4 . Dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất mong muốn (13,4g).

Metyl 5-metyl-4-nitrothiophen-2-carboxylat (F-3)

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa HNO_3 đậm đặc (7,2mL, 111,5mmol) trong H_2SO_4 đậm đặc (20mL) vào dung dịch chứa metyl 5-methylthiophen-2-carboxylat (F-2) (13,4g, 86,0mmol) trong H_2SO_4 đậm đặc (30mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và rót vào nước đá. Chất kết tủa thu được được lọc và rửa bằng nước để thu được hợp chất mong muốn ở dạng rắn (14,8g).

Metyl 4-amino-5-methylthiophen-2-carboxylat (F-4)

Bổ sung Raney Ni vào dung dịch chứa metyl 5-metyl-4-nitrothiophen-2-carboxylat (F-3) (14,8g, 73,6mmol) trong MeOH/THF (1:1, 300mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được loại khí và nạp hydro 3 lần, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ trong điều kiện khí hydro ở áp suất bằng 1 atm. Raney Ni được lọc, và dịch lọc thu được được cô. Phần cặn thu được được xử lý bằng dung dịch nước HCl (1N, 150mL) và lọc. Dịch lọc thu được được xử lý bằng dung dịch nước NaOH (1N) để điều chỉnh độ pH đến trị số nằm trong khoảng từ 8 đến 9. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 , và dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất mong muốn (8,1g).

Metyl 1-axetyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (F-5)

Bổ sung axetic anhydrit (16,0g, 0,12mol) và kali axetat (1,5g, 15,1mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-amino-5-methylthiophen-2-carboxylat (F-4) (5,1g, 30mmol) trong toluen (120mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng thu được được xử lý bằng isobutyl nitrit (10,5g, 90,0mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Nước được bổ sung vào, sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Phần cặn thu được được tinh chế

bằng phương pháp sắc ký rửa giải bằng Pet/EtOAc=10/1 để thu được hợp chất mong muốn (5,3g).

(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)metanol (F-6)

Bổ sung từ từ NaBH_4 (836mg, 22,0mmol) vào dung dịch chứa methyl 1-axetyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (F-5) (4,5g, 20,0mmol) trong MeOH (30mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó cô. Phần cặn thu được được hoà tan trong THF khan (80mL), sau đó LiAlH_4 (1,5g, 40,0mmol) được bổ sung vào từ từ ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dung dịch nước NH_4Cl được bổ sung vào từng giọt để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được lọc, và dịch lọc thu được được chiết bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn (2,9g).

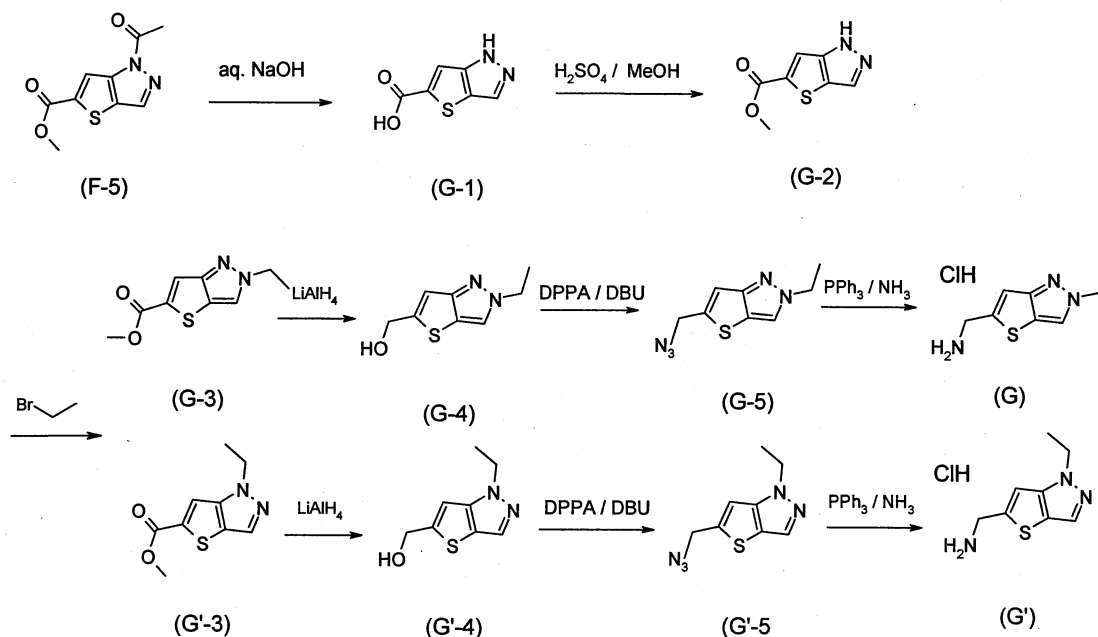
(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)metanamin clorua (F)

Hợp chất trung gian F được tổng hợp từ (1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)metanol (F-6) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-3, như nêu trên.

Hợp chất trung gian G và hợp chất trung gian G'

Axit 1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylic (G-1)

Bổ sung dung dịch nước KOH (6N, 10mL) vào dung dịch chứa methyl 1-axetyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (F-5) (4,9g, 21,8mmol) trong MeOH (15mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó cô trong điều kiện chân không. Dung dịch dung dịch nước HCl (6N) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến trị số nằm trong khoảng từ 5 đến 6. Chất kết tủa thu được được thu nhận bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn (3,0g).



Metyl 1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (G-2)

Bổ sung H_2SO_4 đậm đặc (0,3mL) vào dung dịch chứa axit 1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylic (G-1) (3,0g, 17,9mmol) trong MeOH (50mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 60 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không. Etyl axetat được bổ sung vào để pha loãng hỗn hợp. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 , làm khô trên Na_2SO_4 , và cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn (2,4g).

Metyl 2-etyl-2H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (G-3) và metyl 1-etyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (G'-3)

Bổ sung bromoetan (915mg, 8,3mmol) và K_2CO_3 (1,7g, 12,6mmol) vào dung dịch chứa metyl 1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (G-2) (760mg, 4,2mmol) trong DMF (4mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 3 giờ trong ống kín. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hai hợp chất:

Metyl 2-etyl-2H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (351mg) (G-3). MS (m/z): 211 ($\text{M}+1$)⁺.

Metyl 1-etyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (272 mg) (G'-3). MS (m/z): 211 ($\text{M}+1$)⁺.

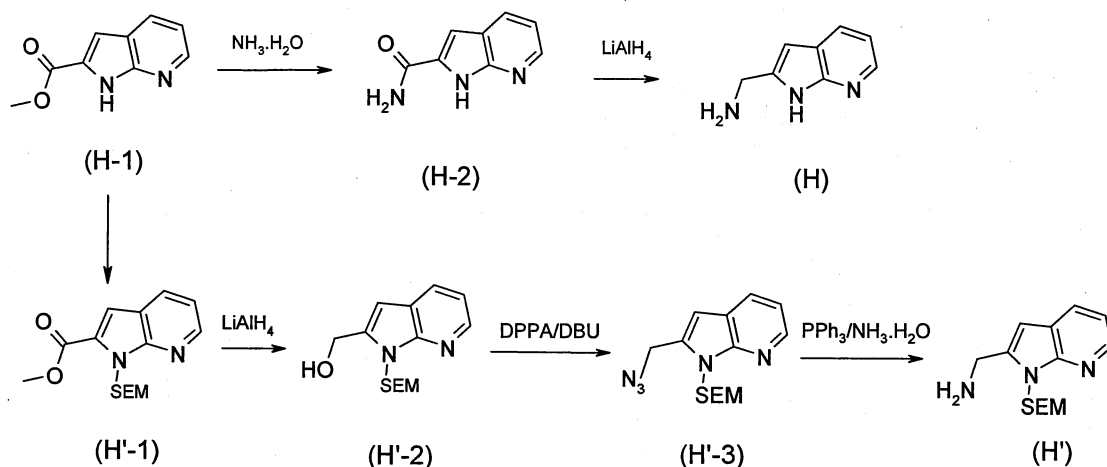
(2-etyl-2H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)metanamin clorua (G)

Hợp chất trung gian G được tổng hợp từ methyl 2-ethyl-2H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (G-3) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-2, như nêu trên. MS (m/z): 182 (M+1)⁺.

(1-ethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)metanamin clorua (G')

Hợp chất trung gian G' được tổng hợp từ methyl 1-ethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (G'-3) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-2, như nêu trên. MS (m/z): 182 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian H và hợp chất trung gian H'



1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-2-carboxamit (H-2)

Bổ sung NH₃.H₂O (6mL) vào dung dịch chứa methyl 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (H-1) (880mg, 5,0mmol) trong MeOH (2mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn (805mg) ở dạng chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 162 (M+1)⁺.

(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)metanamin (H)

Bổ sung từ từ LiAlH₄ (570mg, 15mmol) vào dung dịch chứa 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-2-carboxamit (H-2) (805mg, 5,0mmol) trong THF khan (10mL) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí nitơ ở áp suất bằng 1 atm. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và cô, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (720mg). MS (m/z): 148 (M+1)⁺.

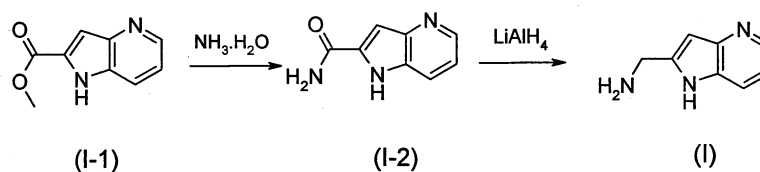
Metyl 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-¹H-pyrolo[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (H'-1)

Bổ sung NaH (240mg, 6mmol) vào dung dịch chứa metyl 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (H-1) (528mg, 3mmol) trong THF khan (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 0,5 giờ trong môi trường khí N₂, sau đó SEMCl (526mg, 3mmol) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. H₂O được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, và cô để thu được hợp chất mong muốn (750mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 307 (M+1)⁺.

(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)metanamin (H')

Hợp chất trung gian H' được tổng hợp từ metyl 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-¹H-pyrolo[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (H'-1) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-2, như nêu trên. MS (m/z): 278 (M+1)⁺.

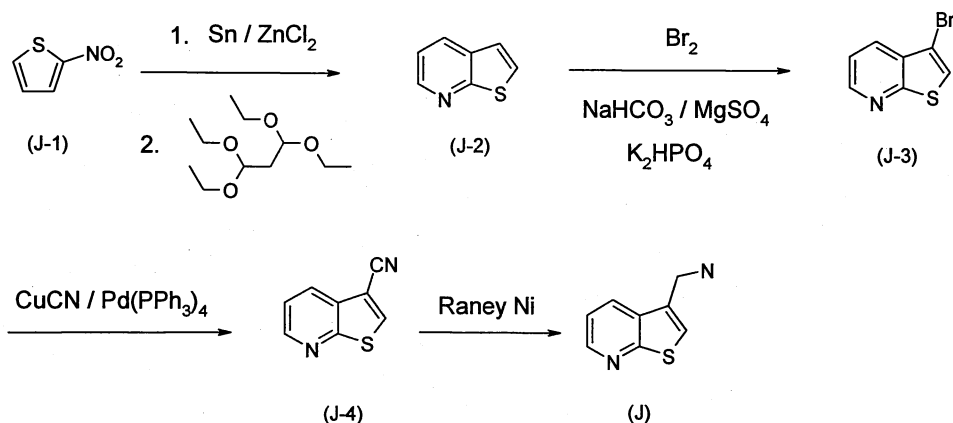
Hợp chất trung gian I



(1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metanamin (I)

Hợp chất trung gian I được tổng hợp từ metyl 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-carboxylat (I-1) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian H, như nêu trên. MS (m/z): 148 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian J



Thieno[2,3-b]pyridin (J-2)

Bổ sung thiếc (25g) vào hỗn hợp này được khuấy mãnh liệt gồm 2-nitrothiophen (J-1) (13g, 0,1mol) và axit clohydric đậm đặc (195mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi hầu hết thiếc được hòa tan, EtOH (70mL) và ZnCl₂ khan (6g) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C, và sau đó xử lý bằng malonaldehyt bis(diethyl axetal) (17,2g, 0,078mol) trong EtOH (30mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được duy trì ở nhiệt độ 85°C trong 1 giờ, sau đó rót vào nước đá (100g), bazơ hóa bằng NH₃.H₂O, và chiết bằng DCM (75mLx3). Pha hữu cơ thu gom được được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 135 (M)⁺.

3-bromothieno[2,3-b]pyridin (J-3)

Bromin (2,08g, 13mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp chứa thieno[2,3-b]pyridin (J-2) (1,35g, 10mmol), dikali monohydro orthophosphat (940mg, 5,4mmol), natri bicacbonat (840mg, 10mmol), và magie sulfat (2,0g, 16,7mmol) trong cloroform (40mL) đã được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, sau đó hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ, sau đó lọc và rửa bằng DCM. Dịch lọc thu được được cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký. MS (m/z): 214 (M+1)⁺.

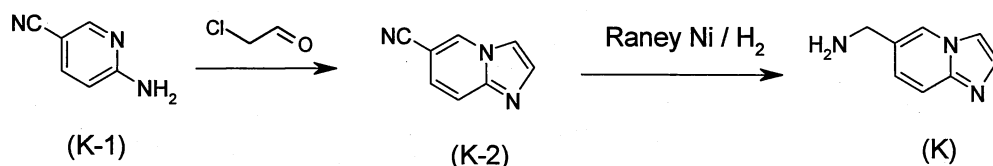
Thieno[2,3-b]pyridin-3-carbonitril (J-4)

Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (57mg, 0,05mmol) vào dung dịch thu được được khuấy chứa 3-bromothieno[2,3-b]pyridin (J-3) (107mg, 0,5mmol) và CuCN (60mg, 0,67mmol) trong DMF khan (4mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được loại khí bằng nitơ và khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp đã làm lạnh được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 161 (M+1)⁺.

Thieno[2,3-b]pyridin-3-ylmetanamin (J)

Bổ sung Raney/Ni (khoảng 300mg) vào dung dịch chứa thieno[2,3-b]pyridin-3-carbonitril (J-4) (320mg, 2mmol) trong $\text{NH}_3\cdot\text{EtOH}$ (25mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được loại khí bằng hydro và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc thu được được cô để thu được hợp chất mong muốn, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 165 ($M+1$)⁺.

Hợp chất trung gian K



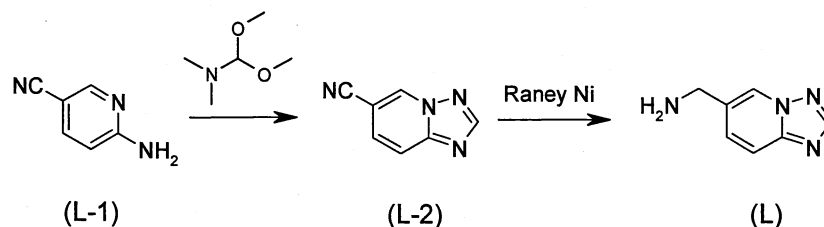
H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril (K-2)

Bổ sung 2-cloaxetaldehyt (40% trong H_2O , 27,5mL, 168mmol) vào dung dịch chứa 6-aminonicotinonitril (K-1) (4,0g, 33,6mmol) trong EtOH khan (160mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu trong 4 giờ, sau đó cô. Phần cặn thu được được hòa tan trong nước và điều chỉnh đến độ pH > 7 bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Chất kết tủa thu được được thu nhận và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (4,80g).

(H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanamin (K)

Hợp chất trung gian K được tổng hợp từ H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril (K-2) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian J từ hợp chất trung gian J-4, như nêu trên.

Hợp chất trung gian L



[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-carbonitril (L-2)

Bổ sung *N,N*-dimetylformamit dimetyl axetal (35mL, 294mmol) vào dung dịch thu được được khuấy chứa 6-aminonicotinonitril (L-1) (8,7g, 73mmol) trong DMF (35mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C qua đêm. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất

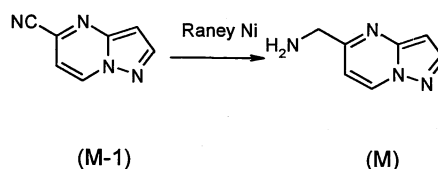
giảm để thu được hợp chất trung gian mong muốn *N*-(5-xyanopyridin-2-yl)-*N,N*-dimethylformamidin.

Bổ sung hydroxylamin-O-axit sulfonic (11,3g, 100mmol) vào dung dịch thu được được khuấy và làm lạnh trong nước đá chứa hợp chất nêu trên trong metanol (200mL) và pyridin (11,5mL, 143mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Sau đó, các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được phân lớp giữa dung dịch nước natri bicacbonat và etyl axetat. Tiếp theo, lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (5,5g). MS (m/z): 145 ($\text{M}+1$)⁺.

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-ylmetanamin (L)

Hợp chất trung gian L được tổng hợp từ [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-carbonitril (L-2) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian J từ hợp chất trung gian J-4, như nêu trên.

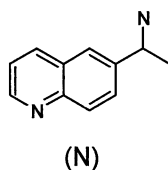
Hợp chất trung gian M



Pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-ylmetanamin (M)

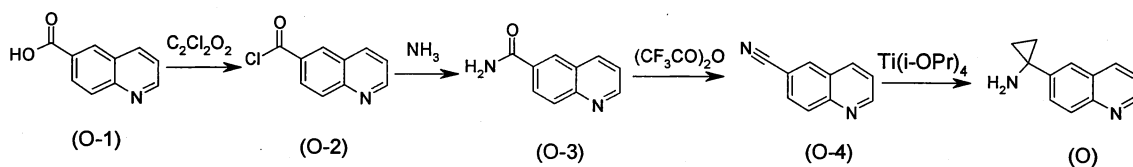
Hợp chất trung gian M được tổng hợp từ pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonitril (M-1) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian J từ hợp chất trung gian J-4, như nêu trên. MS (m/z): 149 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất trung gian N



Hợp chất trung gian N được tổng hợp từ axit quinolin-6-carboxylic như được mô tả trong US2007/0265272.

Hợp chất trung gian O



Quinolin-6-carbonyl clorua (O-2)

Bổ sung giọt DMF vào hỗn hợp chứa axit quinolin-6-carboxylic (O-1) (2,0g, 11,5mmol) trong CH_2Cl_2 (250mL) ở nhiệt độ 0°C , sau đó bổ sung từng giọt oxalyl clorua vào (7,3g, 57,5mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (2,2g).

Quinolin-6-carboxamit (O-3)

Bổ sung amoniac (5mL) vào dung dịch chứa quinolin-6-carbonyl clorua (O-2) (2,2g, 10,5mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô và rửa bằng nước (15mL) để thu được hợp chất mong muốn (1,5g). MS (m/z): 173 ($\text{M}+1$)⁺.

Quinolin-6-carbonitril (O-4)

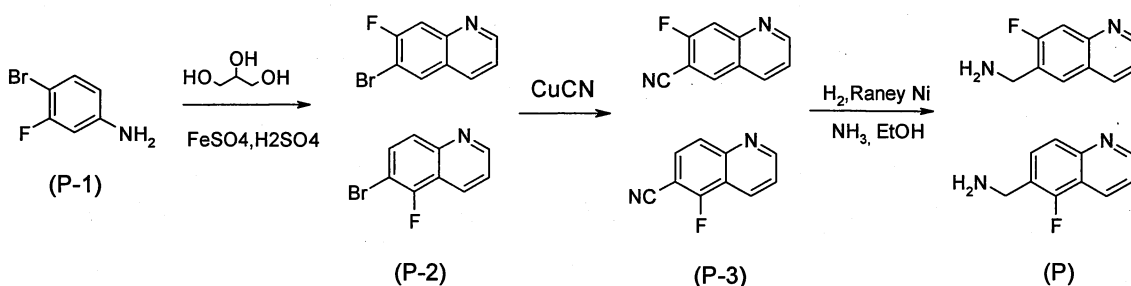
Bổ sung anhydrit trifloaxetic (1,9g, 8,9mmol) vào hỗn hợp chứa quinolin-6-carboxamit (O-3) (1,2g, 7,2mmol) và trietylamin (2,2g, 21,8mmol) trong DCM (50mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C , sau đó dừng phản ứng bằng nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên khan Na_2SO_4 , và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,0g). MS (m/z): 154 (M)⁺.

1-(quinolin-6-yl)cyclopropanamin (O)

Etylmagie bromua (7,7mmol, 3M trong etyl ete) được bổ sung vào dung dịch chứa quinolin-6-carbonitril (O-4) (540mg, 3,5mmol) và $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (3,9mmol, 1,16mL) trong Et_2O (15mL) ở nhiệt độ -70°C . Dung dịch màu vàng thu được được khuấy trong 10 phút, làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, sau đó xử lý bằng $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (7mmol, 0,88mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch dung dịch nước HCl 1N (11mL) và etyl ete (40mL) được bổ sung vào, tiếp theo là NaOH (dung dịch nước 10%, 30mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl ete. Lớp etyl ete thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất thô mong

muốn, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 185 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian P



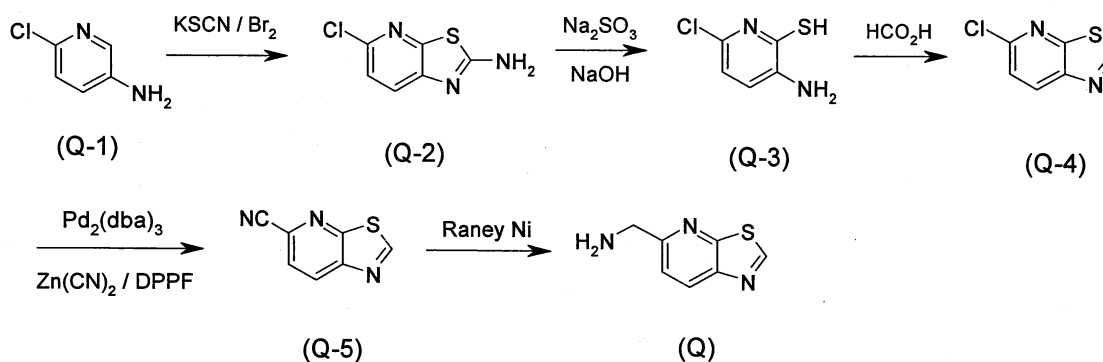
6-bromo-7-floquinolin và 6-bromo-5-floquinolin (P-2)

Hỗn hợp chứa 4-bromo-3-floanilin (P-1) (5,7g, 30mmol), propan-1,2,3-triol (11,04g, 120mmol), FeSO₄·7H₂O (1,92g, 6,9mmol), và nitrobenzen (2,22g, 18mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, sau đó H₂SO₄ đậm đặc (9,7g, 9,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 7 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng thu được được rót vào nước, bazơ hóa bằng NH₃·H₂O đến độ pH khoảng 8, và chiết bằng DCM. Lóp hữu cơ cô đặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (được rửa giải bằng Pet/EtOAc=15/1) để thu được hỗn hợp hợp chất mong muốn. 6,78g. MS (m/z): 226 (M+1)⁺.

(7-floquinolin-6-yl)metanamin và (5-floquinolin-6-yl)metanamin (P)

Các hợp chất này được tổng hợp từ 6-bromo-7-floquinolin và 6-bromo-5-floquinolin (P-2) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian J từ hợp chất trung gian J-3, như nêu trên. MS (m/z): 177 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian Q



5-clothiazolo[5,4-b]pyridin-2-amin (Q-2)

Bổ sung kali thioxyanat (93g, 961mmol) và 6-clopyridin-3-amin (Q-1) (15g, 117mmol) vào axit axetic băng (125mL) đã được làm lạnh trước đến 5°C. Hỗn hợp này được đặt trong hỗn hợp làm lạnh chứa nước đá và muối và khuấy, đồng thời brom (10mL) trong axit axetic băng (30mL) được bổ sung vào qua phễu tiếp liệu ở tốc độ sao cho nhiệt độ không bao giờ vượt quá 0°C. Sau khi toàn bộ brom được bổ sung vào, dung dịch thu được được khuấy trong 2h nữa ở nhiệt độ 0°C và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước (60mL) được bổ sung nhanh vào, và hỗn dịch đặc được duy trì ở nhiệt độ 90°C và lọc nóng. Bánh lọc màu cam được đưa vào bình phản ứng. Axit axetic băng (60mL) được bổ sung vào bình này. Hỗn hợp trong bình được duy trì ở nhiệt độ 85°C được lọc nóng lại một lần nữa. Dịch lọc thu gom được được làm nguội và trung hoà bằng dung dịch amoniac đậm đặc đến độ pH = 6. Chất kết tủa thu được được thu nhận để thu được hợp chất mong muốn (19g). MS (m/z): 186 (M+1)⁺.

3-amino-6-clopyridin-2-thiol (Q-3)

5-clothiazolo[5,4-b]pyridin-2-amin (Q-2) (19g, 103mmol) chứa natri sulfit (2 g) được hồi lưu trong dung dịch nước natri hydroxit 20% (150mL) qua đêm. Các chất rắn này được hòa tan hoàn toàn sau 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được trung hoà bằng axit formic. Chất kết tủa thu được được thu nhận bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn (16,4g).

5-clothiazolo[5,4-b]pyridin (Q-4)

3-amino-6-clopyridin-2-thiol (Q-3) (16,4g, 103mmol) trong axit formic (80mL) được hồi lưu ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh và trung hoà bằng amoniac đậm đặc đến độ pH = 7. Chất kết tủa thu được được thu nhận bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn (14,5g). MS (m/z): 171 (M+1)⁺.

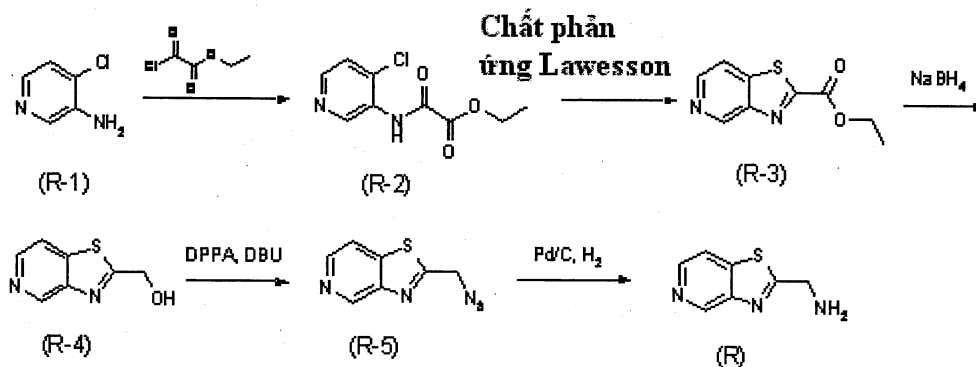
Thiazolo[5,4-b]pyridin-5-carbonitril (Q-5)

Bổ sung 5-clothiazolo[5,4-b]pyridin (Q-4) (460mg, 2,7mmol), Zn(CN)₂ (316mg, 2,7mmol), Pd₂(dba)₃ (123mg, 0,13mmol), DPPF (150mg, 0,27mmol) và DMF (5mL, ướt, chứa 1% H₂O) vào bình dung tích 8mL có nắp xoáy và được trang bị thanh khuấy từ. Bình này được sục với khí nitơ, sau đó đậy kín bằng nắp xoáy. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 120°C, sau đó cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (151mg).

Thiazolo[5,4-b]pyridin-5-ylmetanamin (Q)

Hợp chất trung gian Q được tổng hợp từ thiazolo[5,4-b]pyridin-5-carbonitril (Q-5) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian J từ hợp chất trung gian J-4, như nêu trên. MS (m/z): 166 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian R



Etyl 2-(4-clopyridin-3-ylamino)-2-oxoaxetat (R-2)

Bổ sung Et₃N (4,72g, 6,5mL, 46,7mmol) vào dung dịch chứa 4-clopyridin-3-amin (R-1) (5g, 38,9mmol) trong THF (100mL), sau đó bổ sung từng giọt etyl 2-clo-2-oxoaxetat (5,84g, 4,78mL, 42,8mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thu được được hoà tan trong EtOAc, và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà. Lốp hữu cơ được phân tách, làm khô trên Na₂SO₄, và cô để thu được hợp chất mong muốn, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 229 (M+1)⁺.

Etyl thiazolo[4,5-c]pyridin-2-carboxylat (R-3)

Dung dịch chứa etyl 2-(4-clopyridin-3-ylamino)-2-oxoaxetat (R-2) (8g, 35mmol) và chất phản ứng Lawesson (8,5g, 21mmol) trong toluen (100mL) được hồi lưu trong 2 giờ, sau đó cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 209 (M+1)⁺.

Thiazolo[4,5-c]pyridin-2-ylmetanol (R-4)

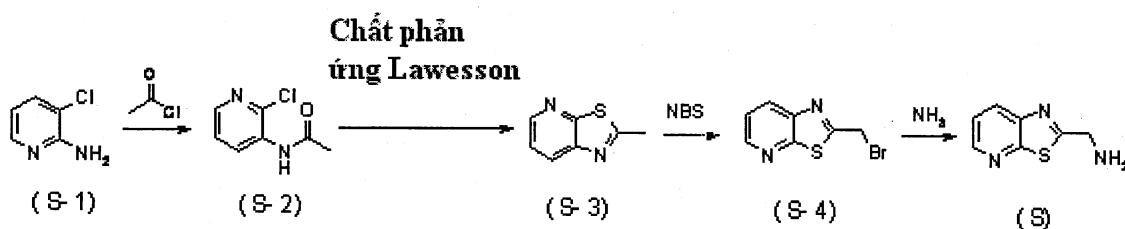
Bổ sung NaBH₄ (0,9g, 24mmol) từng phần vào dung dịch chứa etyl thiazolo[4,5-c]pyridin-2-carboxylat (R-3) (5g, 24mmol) trong etanol (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô. Phần cặn thu được

được hoà tan trong EtOAc, rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được phân tách, làm khô trên Na_2SO_4 , cô trong điều kiện chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 167 ($M+1$)⁺.

Thiazolo[4,5-c]pyridin-2-ylmetanamin (R)

Hợp chất trung gian R được tổng hợp từ thiazolo[4,5-c]pyridin-2-ylmetanol (R-4) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian A từ hợp chất trung gian A-3, như nêu trên. MS (m/z): 165 (M)⁺.

Hợp chất trung gian S



N-(2-clopyridin-3-yl)axetamit (S-2)

Bổ sung từng giọt axetyl clorua (8mL) vào hỗn hợp chứa 3-clopyridin-2-amin (S-1) (12,8g, 100mmol) và Et_3N (3mL) trong DCM khan (50mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó điều chỉnh đến độ pH bằng khoảng 7 bằng dung dịch nước NaHCO_3 , và chiết bằng DCM. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô để thu được hợp chất mong muốn (17,1g). MS (m/z): 171,6 ($M+1$)⁺.

2-metylthiazolo[5,4-b]pyridin (S-3)

Hợp chất trung gian S-3 được tổng hợp từ N-(2-clopyridin-3-yl)axetamit (S-2) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian R-3 từ hợp chất trung gian R-2, như nêu trên. MS (m/z): 151,6 ($M+1$)⁺.

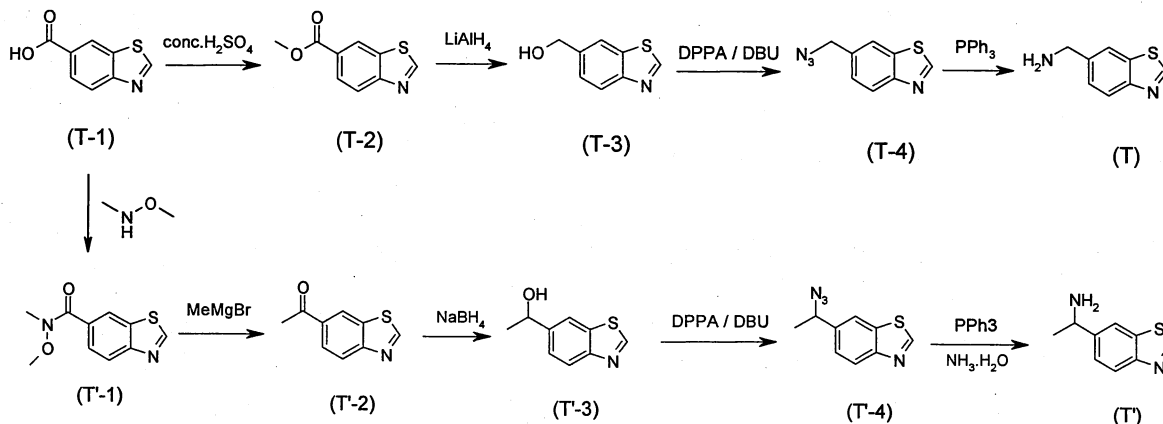
2-(bromometyl)thiazolo[5,4-b]pyridin (S-4)

Hợp chất trung gian S-4 được tổng hợp từ 2-metylthiazolo[5,4-b]pyridin (S-3) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian B-5 từ hợp chất trung gian B-4, như nêu trên.

Thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylmetanamin (S)

Hợp chất trung gian S được tổng hợp từ 2-(bromometyl)thiazolo[5,4-b]pyridin (S-4) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian C từ hợp chất trung gian C-5, như nêu trên. MS (m/z): 166 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian T và hợp chất trung gian T'



Metyl benzo[d]thiazol-6-carboxylat (T-2)

Hợp chất trung gian T2 được tổng hợp từ axit benzo[d]thiazol-6-carboxylic (T-1) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian F-2 từ hợp chất trung gian F-1, như nêu trên.

Benzo[d]thiazol-6-ylmetanamin (T)

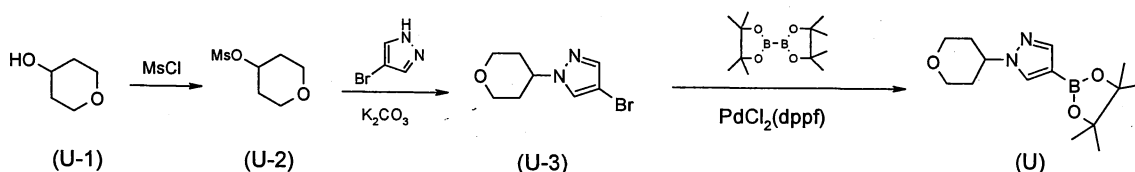
Hợp chất trung gian T được tổng hợp từ metyl benzo[d]thiazol-6-carboxylat (T-2) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-2, như nêu trên. MS (m/z): 165 (M+1)⁺.

1-(benzo[d]thiazol-6-yl)etanamin (T')

Hợp chất trung gian T' được tổng hợp từ axit benzo[d]thiazol-6-carboxylic (T-1) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian D'-5 từ D'-1, như nêu trên, và hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-4 như nêu trên. MS (m/z): 179(M+1)⁺.

Quy trình tổng hợp hợp chất trung gian axit boric hoặc este của axit boric:

Hợp chất trung gian U



Tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (U-2)

Bổ sung từng giọt MsCl (2mL) vào hỗn hợp chứa tetrahydro-2H-pyran-4-ol (U-1) (1,02g, 10mmol) và Et_3N (1mL) trong DCM khan (20mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,8g).

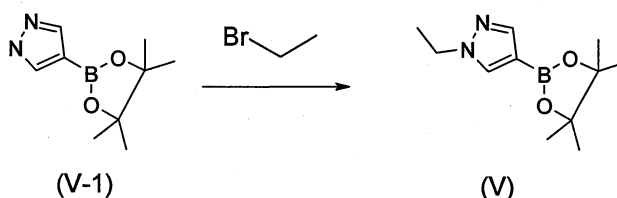
4-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol (U-3)

Hỗn hợp chứa tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (U-2) (1,8g, 10mmol), 4-bromo-1H-pyrazol (1,46g, 10mmol) và K_2CO_3 (1,4g, 10mmol) trong DMF (10mmol) được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (861mg). MS (m/z): 231 ($\text{M}+1$)⁺.

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (U)

Bổ sung $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (172mg, 0,21mmol) vào hỗn hợp chứa 4-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol (U-3) (1,13g, 4,48mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (861mg, 3,73mmol) và KOAc (12,43g, 12,68mmol) trong DMSO (5mL) trong môi trường khí N_2 . Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường khí N_2 . Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng thu được được rót vào nước, và chiết bằng EtOAc . Pha hữu cơ được phân tách, cô trong điều kiện chân không, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (170mg). MS (m/z): 279 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất trung gian V



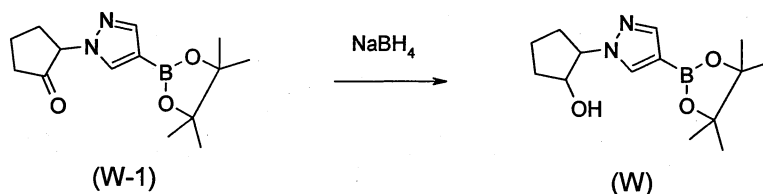
1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (V)

Bổ sung bromoetan (3,24g, 30mmol) và K_2CO_3 (4,26g, 30mmol) vào dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (V-1) (3g, 15mmol) trong DMF (6mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm, sau đó pha loãng bằng EtOAc , rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được

phân tách, sau đó làm khô trên Na_2SO_4 , và cô để thu được hợp chất mong muốn (3,40g).

MS (m/z): 223 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất trung gian W



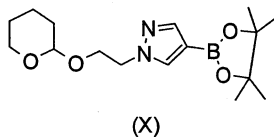
2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclopentanone
(W-1)

Hợp chất trung gian W-1 được tổng hợp từ 2-cyclopentanone (1,06g, 9mmol) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian (V), như nêu trên. MS (m/z): 277 ($\text{M}+1$)⁺.

2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclopentanol
(W)

Bổ sung NaBH_4 (150mg, 4mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclopentanone (W-1) (550mg, 2mmol) trong metanol (5mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không, và phần cặn được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (200mg). MS (m/z): 279 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất trung gian X



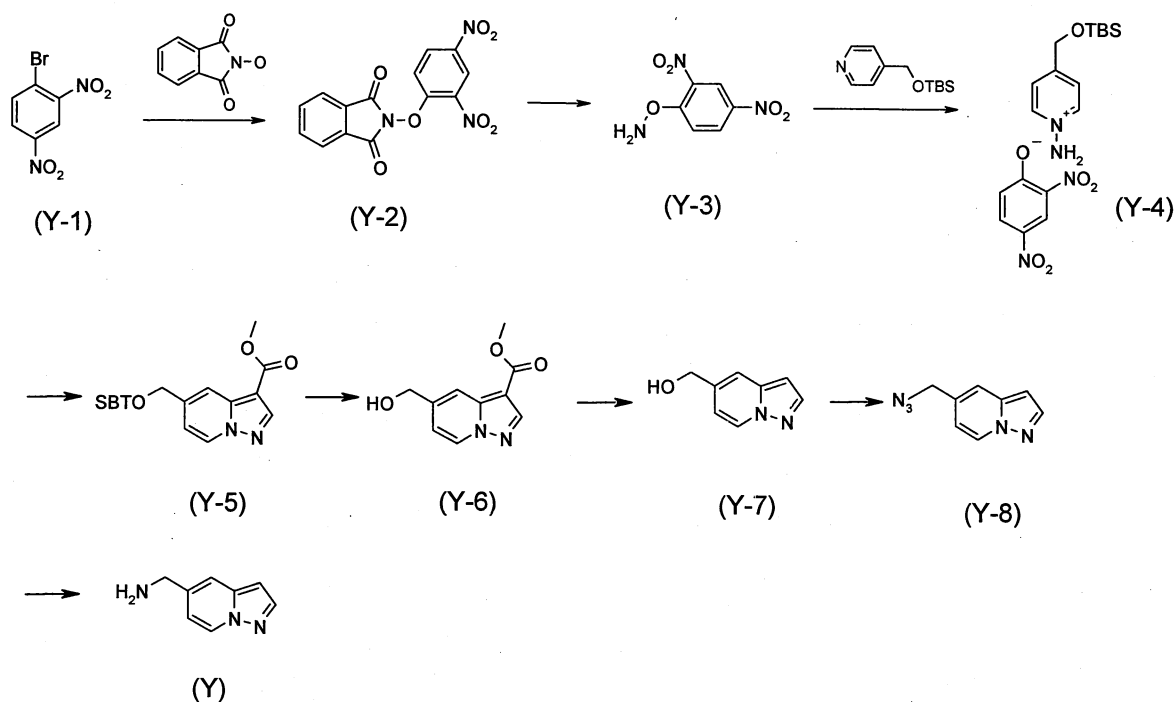
Hợp chất trung gian X được tổng hợp từ 4-bromo-1H-pyrazol như được mô tả trong US2007/0265272.

Các axit hoặc este của axit pyrazol boric khác được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất trung gian (U-X)

Hợp chất trung gian Y

2-(2,4-dinitrophenoxy)isoindolin-1,3-dione (Y-2)

Bổ sung Et₃N (14,9g, 0,15mol) vào hỗn dịch chứa 2-hydroxyisoindolin-1,3-dion (20,0g, 0,12mol) trong axeton (400mL), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi nó trở thành dung dịch đồng nhất, sau đó 1-bromo-2,4-đinitrobenzen Y-1 (30,2g, 0,12mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó rót vào nước đá, chất kết tủa thu được được lọc và rửa ba lần bằng MeOH lạnh, làm khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn (38,1g).



2-(2,4-đinitrophenyl)hydroxylamin (Y-3)

Bổ sung dung dịch chứa hydrazin hydrat (10,0mL, 85%, 177mmol) trong MeOH (60ml) vào dung dịch chứa 2-(2,4-đinitrophenoxy)isoindolin-1,3-dion Y-2 (20,0g, 60,7mmol) trong CH₂Cl₂ (400ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 6 giờ, sau đó xử lý bằng dung dịch dung dịch nước HCl lạnh (1N, 400ml). Hỗn hợp thu được được lọc nhanh và rửa bằng MeCN. Dịch lọc thu được được chuyển vào phễu chiết. Pha hữu cơ được phân tách. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na₂SO₄ khan, sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (7,9g). MS (m/z): 183(M-16)⁻.

1-amino-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)metyl)pyridin 2,4-đinitrophenolat (Y-4)

Bổ sung Et₃N (30,0g, 0,30mmol) và TBSCl (45,0g, 0,30mmol) vào dung dịch chứa pyridin-4-ylmetanol (21,8g, 0,20mol) trong CH₂Cl₂ (200mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn

hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, sau đó dùng phản ứng bằng nước. Pha hữu cơ được phân tách, và pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 . Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Phần cần thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 4-((*tert*-butylđimetylsilyloxy)metyl)-pyridin.

Hỗn hợp chứa 4-((*tert*-butylđimetylsilyloxy)metyl)pyridin (8,9g, 39,7mmol) và O-(2,4-đinitrophenyl)hydroxylamin Y-3 (7,9g, 39,7mmol) trong MeCN (27 ml) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ, sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (17,1g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 239(M-183)⁺.

Metyl 5-((*tert*-butylđimetylsilyloxy)metyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (Y-5)

Bổ sung methyl propiolat (2,7g, 31,6mmol) và K_2CO_3 (6,5g, 47,4mmol) vào dung dịch chứa 1-amino-4-((*tert*-butylđimetylsilyloxy)metyl)pyridin 2,4-đinitrophenolat Y-4 (13,4g, 31,6mmol) trong DMF (60mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, sau đó xử lý bằng nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (100ml x 3), pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 , sau đó cô trong điều kiện chân không, phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (2,9g). MS (m/z): 321(M+1)⁺.

Metyl 5-(hydroxymetyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (Y-6)

Bổ sung TBAF (3,5g, 13,7mmol) vào dung dịch chứa methyl 5-((*tert*-butylđimetylsilyloxy)metyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat Y-5 (2,9g, 9,1mmol) trong THF khan (20mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, sau đó xử lý bằng ethyl axetat. Hỗn hợp thu được được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,9g).

Pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmetanol (Y-7)

Hỗn dịch chứa methyl 5-(hydroxymetyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat Y-6 (1,9g, 9,1mmol) trong H_2SO_4 40% được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ, sau đó trung hoà bằng dung dịch NaOH 3N đến độ pH = 7-8. Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô.

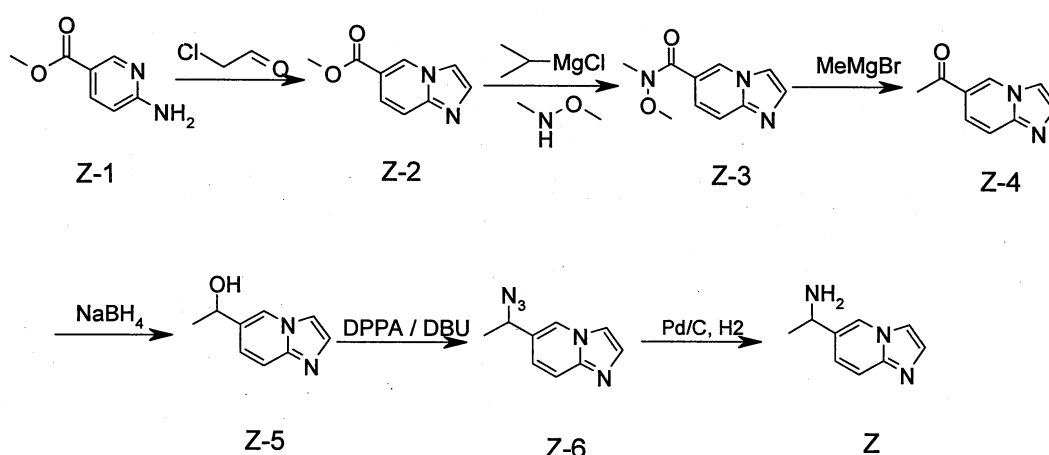
Phần cần thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (1,1g). MS (m/z): 149(M+1)⁺.

Hợp chất trung gian Y

Hợp chất trung gian Y được tổng hợp từ pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmetanol (Y-7) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-3.

Hợp chất trung gian Z

Metyl H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (Z-2)



Bổ sung cloaxetalđehyt (40% trong H₂O, 48,6mL, 296mmol) vào dung dịch chứa Z-1 (9,0g, 59,21mmol) trong EtOH khan (160ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu trong 4 giờ, sau đó cô. Phần cần thu được được hòa tan trong nước và điều chỉnh đến độ pH>7 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà, chiết bằng EtOAc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (6,60g). MS (m/z): 177 (M+1)⁺.

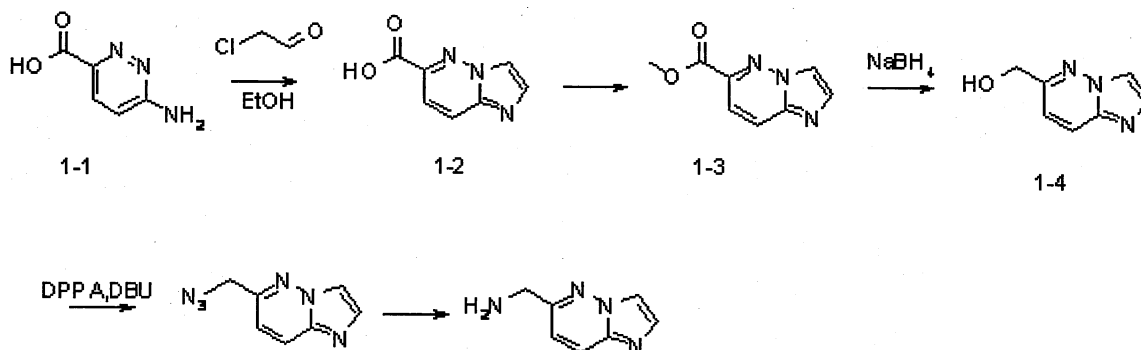
N-metoxymetylH-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid (Z-3)

Bổ sung isopropylmagie clorua (56,8mL, 113,6mmol) vào hỗn hợp chứa Z-2 (5,0g, 28,4mmol) và N-metoxymetanamin (5,54g, 56,8mmol) trong THF khan (50ml) ở nhiệt độ -20°C trong môi trường khí N₂ trong hơn 30 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 30 phút, sau đó dừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl 20%, và chiết bằng EtOAc (50mL x 3). Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na₂SO₄, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (3,0g). MS (m/z): 206 (M+1)⁺.

1-(H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)etanamin (Z)

Hợp chất trung gian Z được tổng hợp từ hợp chất Z-3 theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian D' từ hợp chất trung gian D'-2.

Hợp chất trung gian 1



Hợp chất trung gian 1

Axit imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylic (1-2)

Bổ sung 2-cloaxetaldehyt(4mL, dung dịch nước 40%) vào hỗn hợp chứa axit 6-aminopyridazin-3-carboxylic (1-1) (1,39g, 10mmol) trong ethanol trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, sau đó gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất mong muốn (1,63g). MS (m/z): 164 (M+1)⁺

Metyl imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (1-3)

Bổ sung 10 giọt DMF vào hỗn hợp chứa axit imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylic (1-2) (1,63g, 10mmol) trong SOCl₂ (15mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng thu được được cô, và chất rắn thu được được hoà tan trong metanol, và khuấy một lúc, sau đó xử lý bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà đến độ pH = 7. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (891mg). MS (m/z): 178 (M+1)⁺

Imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylmetanol (1-4)

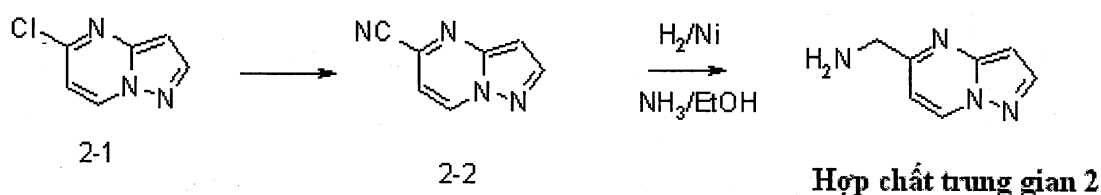
Bổ sung NaBH₄ (420mg, 11,1mmol) vào dung dịch chứa metyl imidazo[1,2-b]pyridazin-6-carboxylat (1-3) (891mg, 5,03mmol) trong ethanol (25mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng

thu được được cô trong điều kiện chân không. Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (630mg). MS (m/z): 150 (M+1)⁺

Imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylmetanamin (hợp chất trung gian 1)

Hợp chất trung gian 1 được tổng hợp từ imidazo[1,2-b]pyridazin-6-ylmetanol(1-4) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-3. MS (m/z): 149 (M+1)⁺

Hợp chất trung gian 2



Pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonitril (2-2)

Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (400mg, 3,46mmol) vào hỗn hợp chứa 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin (2-1) (1,0g, 6,45mmol) và Zn(CN)₂ (770mg, 6,58mmol) trong DMF khan (20mL) đã được trao đổi bằng N₂. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, dung dịch thu được được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (620mg)

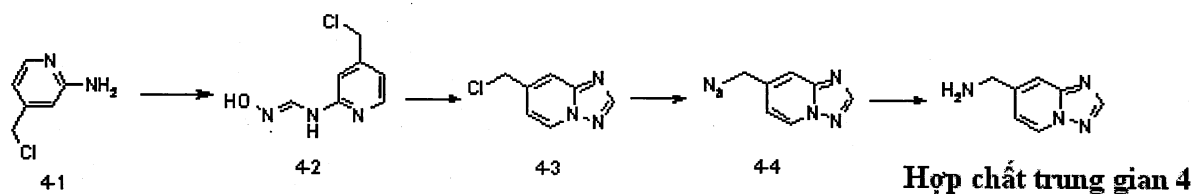
Pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-ylmetanamin(hợp chất trung gian 2)

Bổ sung Raney Ni (100mg) vào dung dịch chứa pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonitril (2-2) (620mg, 4,31mmol) trong NH₃ trong MeOH (5mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trong môi trường khí H₂. Hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc thu được được cô để thu được hợp chất mong muốn (600mg). MS (m/z): 149(M+1)⁺.

Hợp chất trung gian 3

Hợp chất trung gian (3-1)

Bổ sung hợp chất Y-3 (180mg, 0,9mmol) vào dung dịch chứa 1-(pyridin-4-yl)etanon (100mg, 0,82mmol) được hoà tan trong CH₃CN (3mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C và khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ. Dung môi



N-(4-(clometyl)pyridin-2-yl)-*N'*-hydroxyformimidamit (4-2)

Bổ sung DMF-DMA (1,56mL, 11,3mmol) vào dung dịch chứa 4-(clometyl)pyridin-2-amin (4-1) (1,56g, 8,7mmol) trong propan-2-ol (15mL) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến 50°C, hỗn hợp này được xử lý bằng NH₂OH.HCl (0,781g, 11,3mmol), sau đó được khuấy ở 50°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (820mg). MS (m/z): 186 (M+1)⁺.

7-(clometyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin(4-3)

Bổ sung từng giọt TFAA (1,1g, 5,28mmol) vào dung dịch chứa *N*-(4-(clometyl)pyridin-2-yl)-*N'*-hydroxyformimidamit (4-2) (820mg, 4,4mmol) trong THF khan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO₃ đến độ pH = 8, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (400mg). MS (m/z): 168 (M+1)⁺.

7-(azidometyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin(4-4)

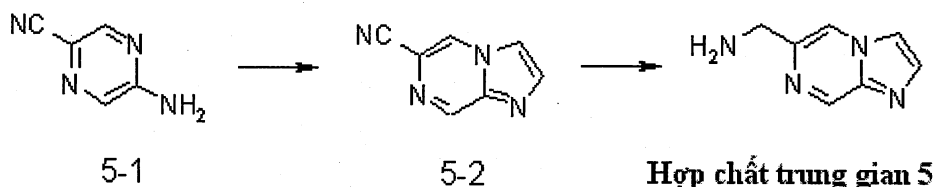
Bổ sung NaN₃ (250mg, 3,6mmol) vào dung dịch chứa 7-(clometyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (4-3) (400mg, 2,4mmol) trong DMF khan (5mL) trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ, sau đó dừng phản ứng bằng dung dịch nước Na₂S₂O₃. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc, làm khô trên Na₂SO₄, và cô để thu được hợp chất mong muốn (340mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 175 (M+1)⁺.

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-ylmetanamin (hợp chất trung gian 4)

Bổ sung Pd/C (30mg) vào dung dịch chứa 7-(azidometyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (4-4) (340mg, 1,9mmol) trong metanol (20mL). Hỗn hợp phản ứng thu được

được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H_2 (1 atm) trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ Pd/C. Dịch lọc thu được được cô để thu được hợp chất mong muốn (300mg) MS (m/z): 149(M+1)⁺.

Hợp chất trung gian 5



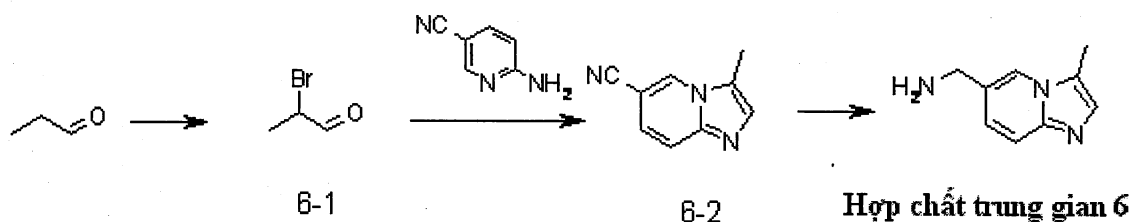
Imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carbonitril (5-2)

Bổ sung 2-cloaxetalđehyt (4mL, 40% trong nước) vào dung dịch chứa 5-aminopyrazin-2-carbonitril (5-1) (350mg, 2,92mmol) trong ethanol (15mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Dung dịch thu được được cô, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (280mg). MS (m/z): 145,1 (M+H)⁺.

Imidazo[1,2-a]pyrazin-6-ylmetanamin (hợp chất trung gian 5)

Bổ sung Raney nikel (hỗn dịch đặc trong nước, 150mg) và amoniac 1N vào dung dịch chứa imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carbonitril (5-1) (180mg, 1,25mmol) trong metanol (15mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong môi trường khí H_2 (1 atm) trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc thu được được cô để thu được hợp chất mong muốn (160mg). MS (m/z): 149,1 (M+H)⁺

Hợp chất trung gian 6



2-bromopropional (6-1)

Bổ sung brom (13,5mL, 265mmol) vào dung dịch chứa propionalđehyt (20mL, 265mmol) trong 25mL đioxan ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được tiếp tục khuấy trong 10 phút nữa cho đến khi hỗn hợp phản ứng trở nên không màu.

Hỗn hợp này được pha loãng bằng ete (200mL), và rửa bằng nước NaHSO_4 , NaHCO_3 và nước muối. Pha nước được chiết bằng ete. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Dầu thu được được tinh chế tiếp bằng cách cất trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn (8,5g).

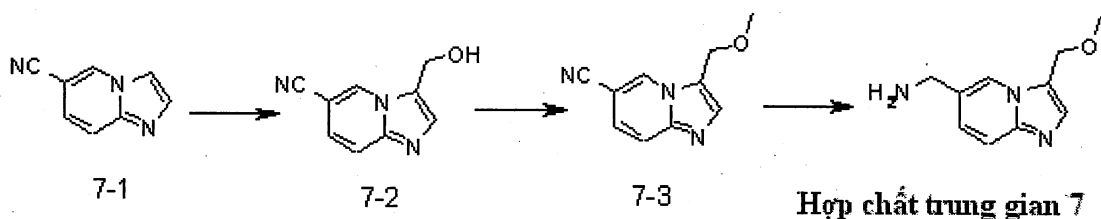
3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril (6-2)

Bổ sung 2-bromopropanal (6-1) (6,9g, 50,5mmol) vào dung dịch chứa 6-aminonicotinonitril (1,2g, 10,1mmol) trong etanol (80mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Dung dịch thu được được cô, pha loãng bằng nước (20mL) và điều chỉnh đến độ $\text{pH} > 7$ bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà. Chất kết tủa thu được được thu nhận để thu được hợp chất mong muốn (430mg). MS (m/z): 158 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanamin (hợp chất trung gian 6)

Bổ sung Raney nikel (hỗn dịch đặc trong nước, 100mg) và amoniac 1N vào dung dịch chứa 3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril (6-2) (200mg, 1,27mmol) trong metanol (30mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong môi trường khí H_2 trong 2 giờ, sau đó lọc và cô để thu được hợp chất mong muốn (200mg). MS (m/z): 162 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Hợp chất trung gian 7



3-(hydroxymetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril (7-2)

Bổ sung natri axetat (3,03g, 37mmol), sau đó là formaldehyt (6mL, dung dịch nước 37%) vào dung dịch chứa imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril(7-1) (1,43g, 10mmol) trong 3mL axit axetic. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ $\text{pH} > 7$ bằng dung dịch nước Na_2CO_3 . Chất kết tủa thu được được thu nhận để thu được hợp chất mong muốn (1,4g). MS (m/z): 174,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

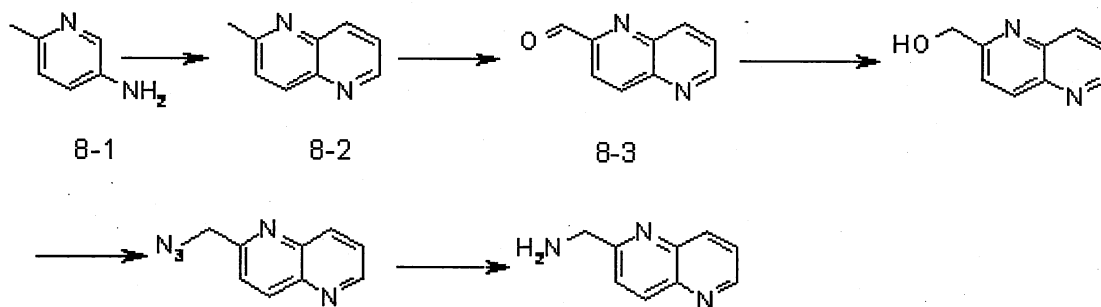
3-(metoxymetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril (7-3)

Bổ sung natri hydrua (240mg, 60% trong dầu) vào dung dịch chứa 3-(hydroxymetyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril (7-2) (346mg, 2mmol) trong 20mL THF ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó metyl iodua (615mg, 4,3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước Na₂CO₃, sau đó cô. Phần cặn thu được được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Chất hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na₂SO₄ và cô để thu được hợp chất mong muốn (300mg). MS (m/z): 188,0 (M+H)⁺

(3-(metoxymetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanamin (hợp chất trung gian 7)

Bổ sung Raney nikel (hỗn dịch đặc trong nước, 150mg) và amoniac 1N vào dung dịch chứa 3-(metoxymetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril (7-3) (300mg, 1,6mmol) trong metanol (30mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong môi trường khí H₂ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc. Dịch lọc thu được được cô để thu được hợp chất mong muốn (300mg). MS (m/z): 192,0 (M+H)⁺

Hợp chất trung gian 8



Hợp chất trung gian 8

2-metyl-1,5-naphthyridin (8-2)

Hỗn hợp chứa 6-metylpyridin-3-amin (8-1) (4,8g, 44,4mmol) và propan-1,2,3-triol (20g, 222mmol) trong nước (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, sau đó H₂SO₄ đậm đặc (47g, 488mmol) được bổ sung từng giọt vào trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được rót vào nước, điều chỉnh bằng NaOH 6N đến độ pH = 13, sau đó chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom

được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (2,9g). MS: $145(\text{M}+1)^+$.

1,5-naphthyridin-2-carbaldehyt (8-3)

Hỗn hợp chứa 2-metyl-1,5-naphthyridin (8-2) (2,9g, 20,1mmol) và SeO_2 (2,2g, 20,1mmol) trong 40mL đioxan được hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng thu được được cô. Phần cặn thu được được xử lý bằng nước muối và chiết bằng $\text{DCM}/i\text{-PrOH}=4/1$. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (1,81g).

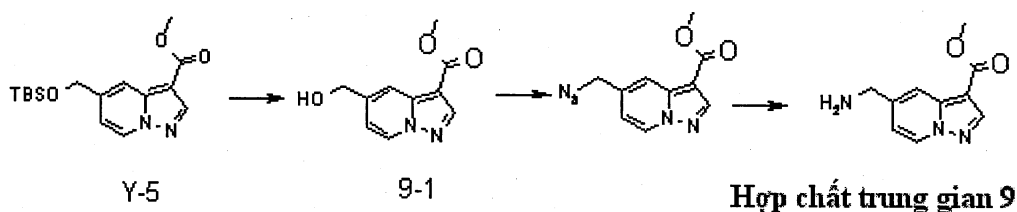
(1,5-naphthyridin-2-yl)metanol (8-4)

Bổ sung NaBH_4 (84mg, 2,21mmol) vào dung dịch chứa 1,5-naphthyridin-2-carbaldehyt (8-3) (1,0g, 6,32mmol) trong MeOH (15mL) và THF (15mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (790mg).

(1,5-naphthyridin-2-yl)metanamin (hợp chất trung gian 8)

Hợp chất trung gian 8 được tổng hợp từ (1,5-naphthyridin-2-yl)metanol (8-4) theo quy trình tương tự như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-3. MS (m/z): $160(\text{M}+1)^+$.

Hợp chất trung gian 9



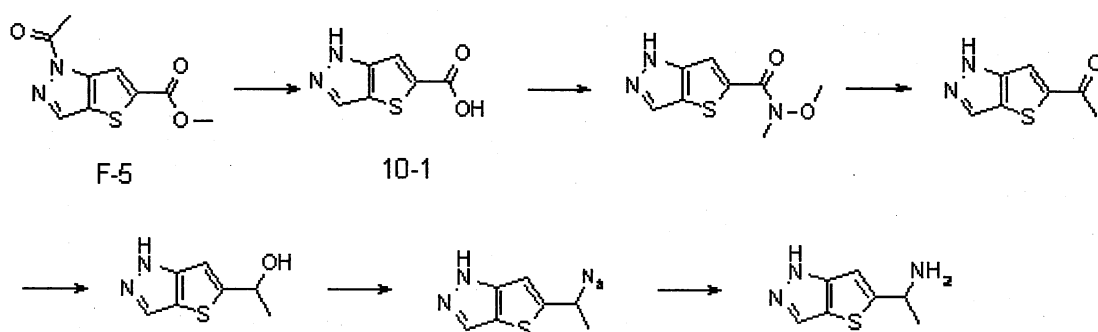
Metyl 5-(hydroxymetyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (9-1)

Bổ sung TBAF (3,5g, 13,7mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-((tert-butylđimetylsilyloxy)metyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (Y-5) (2,9g, 9,1mmol) trong THF khan (20mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, sau đó xử lý bằng etyl axetat (50mL). Hỗn hợp thu được được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,9g).

Metyl 5-(aminometyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (hợp chất trung gian 9)

Hợp chất trung gian 9 được tổng hợp từ metyl 5-(hydroxymetyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (9-1) theo quy trình tương tự như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian D từ hợp chất trung gian D-3. MS (m/z): 148 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian 10



Hợp chất trung gian 10

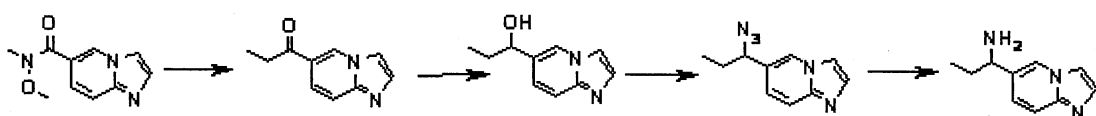
Axit 1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylic (10-1)

Bổ sung dung dịch chứa LiOH.H₂O (3,1g, 74,8mmol) trong nước (5mL) vào dung dịch chứa metyl 1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-carboxylat (F-5) (4,2g, 18,7mmol) trong MeOH (50mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tiếp theo dung dịch HCl 1N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến pH khoảng 5, chất kết tủa thu được được thu nhận và làm khô để thu được hợp chất mong muốn.

1-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)etanamin (hợp chất trung gian 10)

Hợp chất trung gian 10 được tổng hợp từ 1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-axit carboxylic (10-1) theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian T' từ hợp chất trung gian T-1. MS (m/z): 168 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian 11



Hợp chất trung gian 11

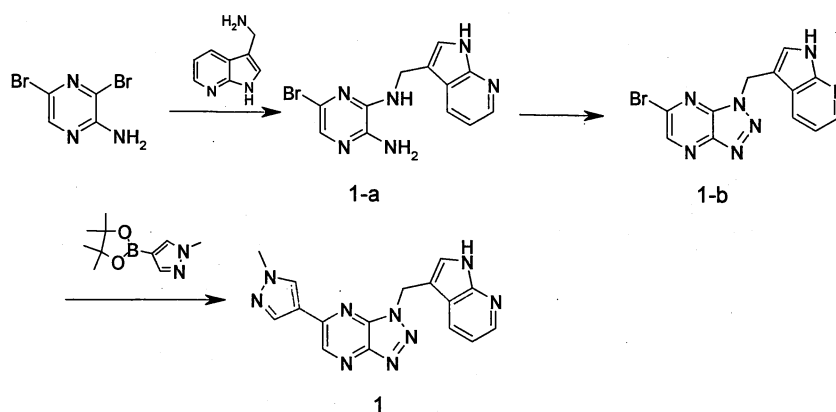
1-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)propan-1-amin

Hợp chất trung gian 11 được tổng hợp từ Z-3 theo các quy trình tương tự để tổng hợp hợp chất trung gian Z từ hợp chất trung gian Z-3.

Ví dụ 1. Quy trình tổng hợp các hợp chất 1-332

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp theo các ví dụ sau. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng phạm vi sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Ví dụ, có thể thay đổi các dung môi, các điều kiện, lượng yêu cầu, hoặc sử dụng các chất phản ứng tương đương và hợp chất trung gian với nhóm bảo vệ thích hợp.

Hợp chất 1, 1-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pyrazin



N^2 -((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl)-6-bromopyrazin-2,3-điamin

Hỗn hợp chứa (1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanamin (hợp chất trung gian A) (442mg, 3,0mmol), 3,5-đibromopyrazin-2-amin (758mg, 3,0mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (1160mg, 9,0mmol) trong EtOH (70mL) được khuấy ở nhiệt độ 150°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (70mg) MS (m/z): 319 (M+1)⁺.

1-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl)-6-bromo-1H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]pyrazin

Bổ sung NaNO₂ (31mg, 0,45mmol) vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng nước đá chứa N^2 -((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl)-6-bromopyrazin-2,3-điamin (48mg, 0,15mmol) trong HOAc/H₂O (1,5mL/1,5mL) trong nước (0,2mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 1,5 giờ trong bể nước đá, sau đó dung dịch nước H₂SO₄ (49%,

0,1mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm, sau đó điều chỉnh đến độ pH > 8 bằng dung dịch dung dịch nước NaOH 3N, và chiết bằng EtOAc. Chất hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để thu được hợp chất mong muốn (46mg) MS (m/z): 332 (M+1)⁺.

1-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pyrazin

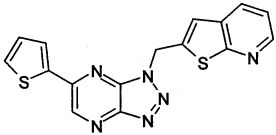
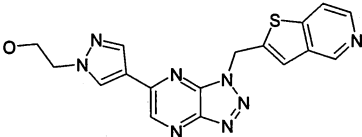
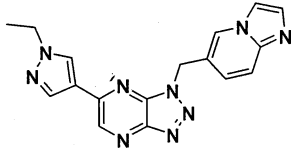
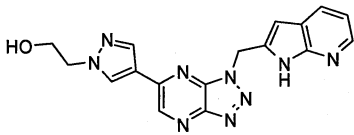
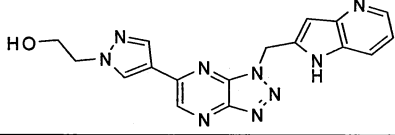
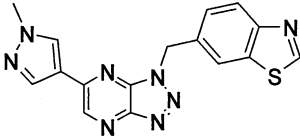
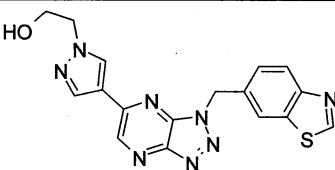
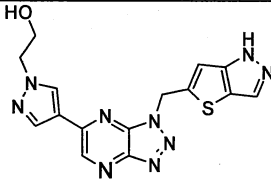
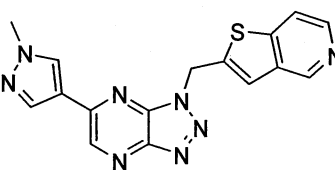
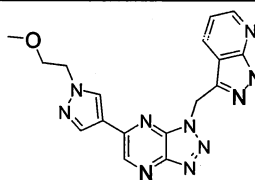
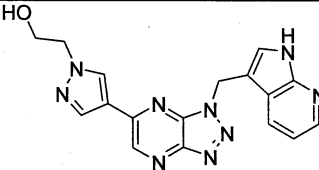
Hỗn hợp chứa 1-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl)-6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo-[4,5-b]pyrazin (46mg, 0,14mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (77mg, 0,35mmol), PdCl₂(dppf) (12mg, 0,014mmol) và Cs₂CO₃ (137mg, 0,42mmol) trong dioxan/H₂O (10:1, 8mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (18mg) MS (m/z): 332 (M+H).

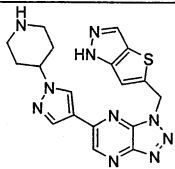
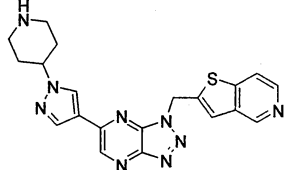
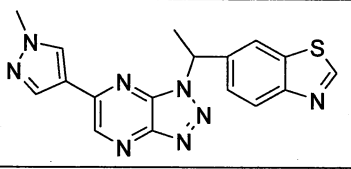
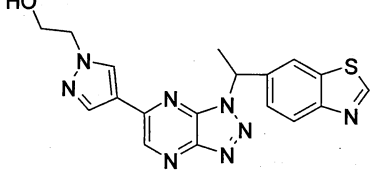
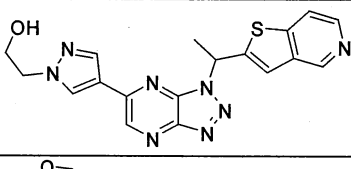
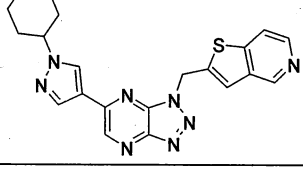
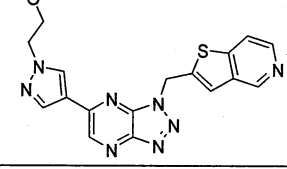
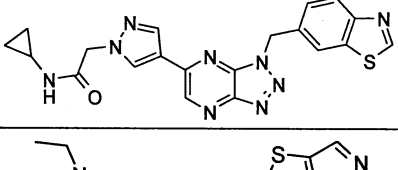
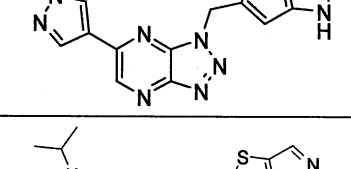
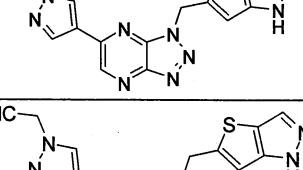
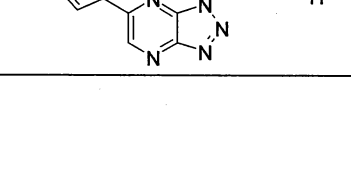
Các hợp chất 2-59, 265-269, 272, 274-277, 279-290, 293-296, 298-299, 301-305, 308-310, 316-317, 326, 328-329, và 331

Các hợp chất 2-59, 265-269, 272, 274-277, 279-290, 293-296, 298-299, 301-305, 308-310, 316-317, 326, 328-329, và 331 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian và axit hoặc este của axit boronic tương ứng trong các điều kiện thích hợp đã biết đến trong lĩnh vực này.

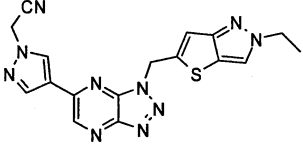
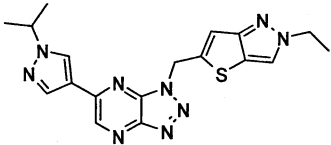
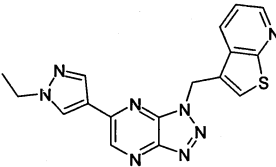
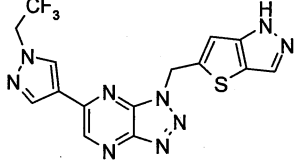
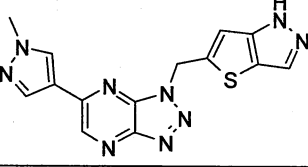
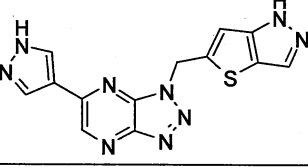
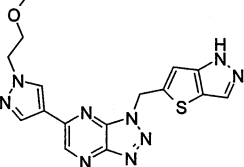
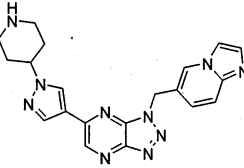
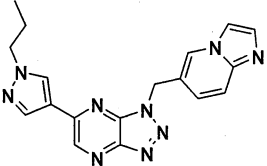
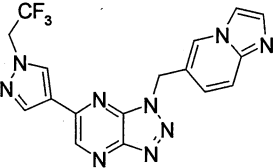
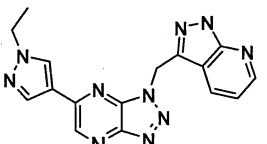
Bảng 1

Hợp chất	Công thức cấu tạo	Dữ liệu LC/MS
2		349 (M+1) ⁺
3		332 (M+1) ⁺
4		358 (M+1) ⁺
5		379 (M+1) ⁺

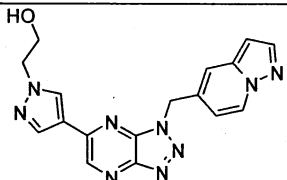
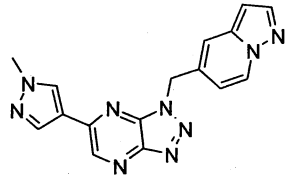
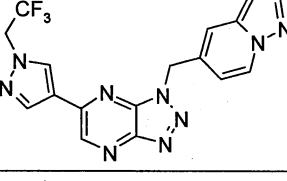
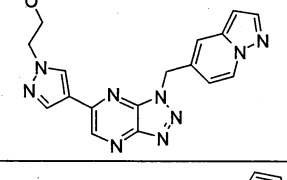
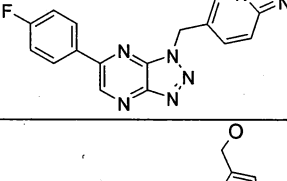
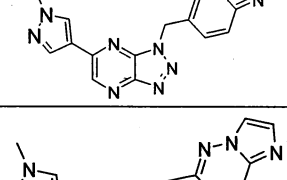
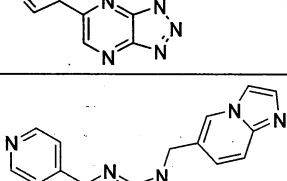
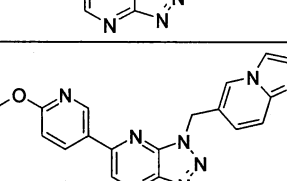
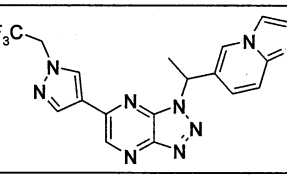
6		351 (M+1) ⁺
7		379 (M+1) ⁺
8		346 (M+1) ⁺
9		362 (M+1) ⁺
10		362 (M+1) ⁺
11		349 (M+1) ⁺
12		379 (M+1) ⁺
13		367,4 (M) ⁺
14		348 (M) ⁺
15		377 (M+1) ⁺
16		362 (M+1) ⁺

17		407 (M+1) ⁺
18		418 (M+1) ⁺
19		363 (M+1) ⁺
20		393 (M+1) ⁺
21		393 (M+1) ⁺
22		419 (M+1) ⁺
23		393 (M+1) ⁺
24		432 (M+1) ⁺
25		352 (M+1) ⁺
26		366 (M+1) ⁺
27		363 (M+1) ⁺

28		349 (M+1) ⁺
29		377 (M+1) ⁺
30		379 (M+1) ⁺
31		366 (M+1) ⁺
32		396,7 (M+1) ⁺
33		332 (M+1) ⁺
34		360 (M+1) ⁺
35		357 (M+1) ⁺
36		362 (M+1) ⁺
37		380 (M+1) ⁺
38		396 (M+1) ⁺

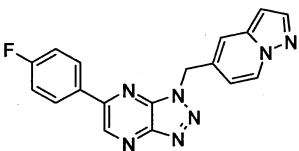
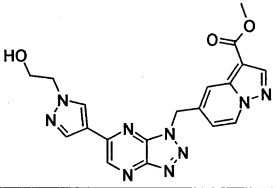
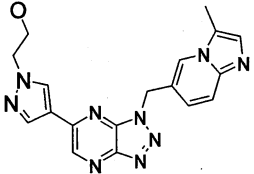
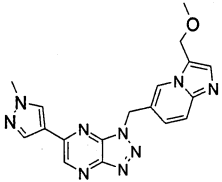
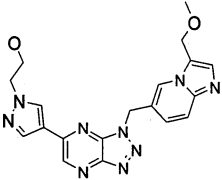
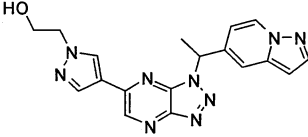
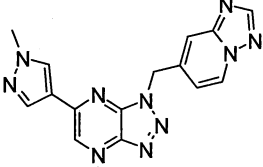
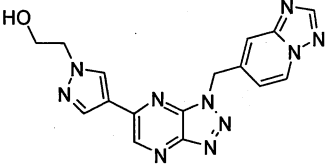
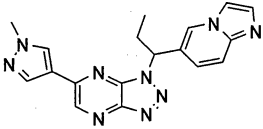
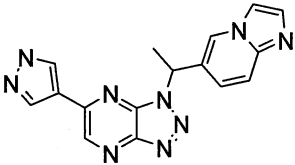
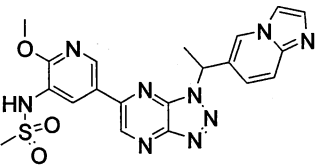
39		391,7 (M+1) ⁺
40		394,5 (M+1) ⁺
41		363 (M+1) ⁺
42		406,9 (M+1) ⁺
43		338 (M+1) ⁺
44		324 (M+1) ⁺
45		382 (M+1) ⁺
46		401 (M+1) ⁺
47		360 (M+1) ⁺
48		400 (M+1) ⁺
49		347 (M+1) ⁺

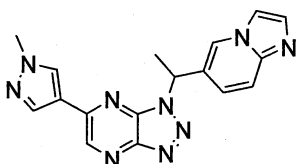
50		363 (M+1) ⁺
51		333 (M+1) ⁺
52		401 (M+1) ⁺
53		377 (M+1) ⁺
54		363 (M+1) ⁺
55		403 (M+1) ⁺
56		354 (M+1) ⁺
57		358 (M+1) ⁺
58		376 (M+1) ⁺
59		359 (M+1) ⁺

265		362 (M+1) ⁺
266		332 (M+1) ⁺
267		400 (M+1) ⁺
268		376 (M+1) ⁺
269		346 (M+1) ⁺
272*		362 (M+1) ⁺
274		333,1 (M+1) ⁺
275		329,1 (M+1) ⁺
276		359 (M+1) ⁺
277		413,9 (M+1) ⁺

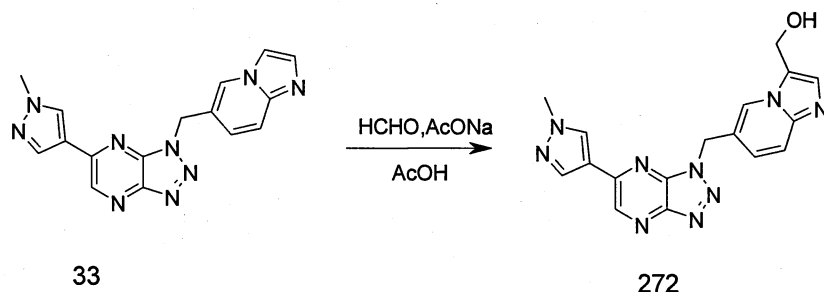
279		333 (M+1) ⁺
280		401 (M+1) ⁺
281		363,1 (M+1) ⁺
282		360,1 (M+1) ⁺
283		379,0 (M+1) ⁺
284		332,9 (M+1) ⁺
285		333 (M+1) ⁺
286		374,1 (M+1) ⁺
287		400,9 (M+1) ⁺
288		363,0 (M+1) ⁺

289		350 (M+1) ⁺
290		373 (M+1) ⁺
293		401 (M+1) ⁺
294		333 (M+1) ⁺
295		335,9 (M+1) ⁺
296		380,0 (M+1) ⁺
298		346 (M+1) ⁺
299		351,9 (M+1) ⁺
301		357,0 (M+1) ⁺
302		354,1 (M+1) ⁺

303		346,1 (M+1) ⁺
304		420,0 (M+1) ⁺
305		376,0 (M+1) ⁺
308		376,0 (M+1) ⁺
309		405,9 (M+1) ⁺
310		375,9 (M+1) ⁺
316		333,0 (M+1) ⁺
317		362,9 (M+1) ⁺
326		360,1 (M+1) ⁺
328		332,1 (M+1) ⁺
329		466,1 (M+1) ⁺

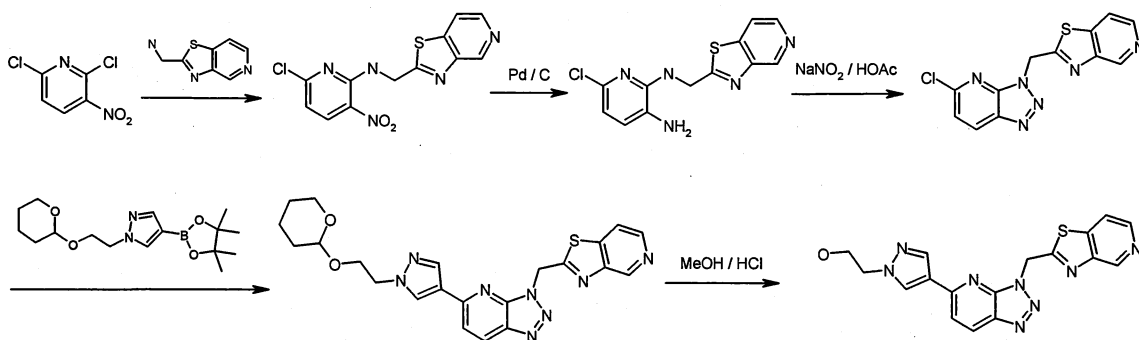
331		346 (M+1) ⁺
-----	---	------------------------

*Hợp chất 272 được tổng hợp từ hợp chất 33 theo quy trình sau:



Bổ sung natri axetat (60mg, 0,73mmol) và dung dịch nước formalđehyt (37%, 0,2mL, 2,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 33 (66mg, 0,2mmol) trong axit axetic (0,1mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng thu được được pha loãng bằng nước và bazơ hóa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hoà. Chất kết tủa thu được được lọc. Dịch lọc thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất 272 (30mg).

Hợp chất 60



3-nitro-6-clo-N-(thiazolo[4,5-c]pyridin-2-ylmetyl)pyridin-2-amin

Bổ sung lần lượt Na₂CO₃ (116mg, 1,1mmol) và hợp chất trung gian R (100mg, 0,61mmol) vào dung dịch chứa 3-nitro-2,6-điclipyridin (106mg, 0,55mmol) trong isopropanol (3mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó cô. Phần cặn thu được được chiết bằng EtOAc. Lọc hữu cơ được phân tách, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 322 (M)⁺.

6-clo-*N*²-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylmetyl)pyridin-2,3-điamin

Bổ sung Pd/C 10% (20mg) vào dung dịch chứa 3-nitro-6-clo-*N*-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylmetyl)pyridin-2-amin (100mg, 0,31mmol) trong MeOH (2mL) và THF (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H₂ ở áp suất bằng 1 atm trong 1 giờ, sau đó lọc. Dịch lọc thu được được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 292 (M+1)⁺.

5-clo-3-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin

Dung dịch chứa NaNO₂ (42,5mg, 0,62mmol) trong H₂O (0,5mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 6-clo-*N*²-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylmetyl)pyridin-2,3-điamin (90mg, 0,31mmol) trong AcOH (1mL) và H₂O (1mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó bazơ hóa bằng dung dịch dung dịch nước NaOH 30% đến độ pH khoảng 9. Chất kết tủa thu được được thu nhận bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 303 (M+1)⁺.

5-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin

Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (32,7mg, 0,04mmol) và Cs₂CO₃ (98mg, 0,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian X (75mg, 0,23mmol), 5-clo-3-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin (64mg, 0,21mmol) trong dioxan (1,5mL) và H₂O (0,15mL) trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm trong môi trường khí N₂, sau đó cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 463 (M+1)⁺.

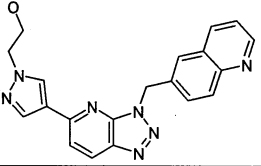
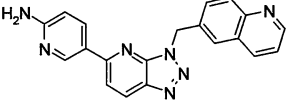
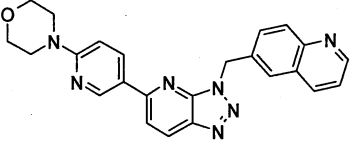
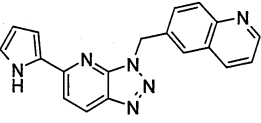
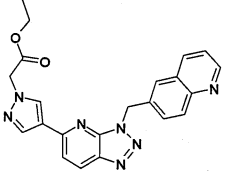
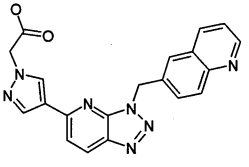
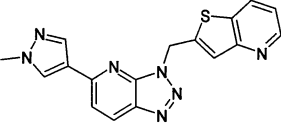
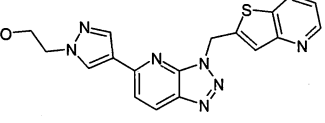
2-(4-(3-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

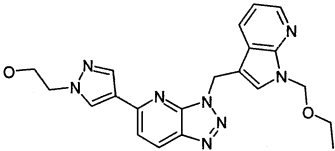
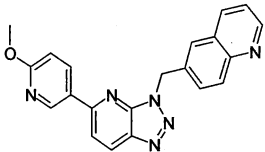
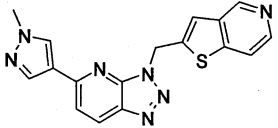
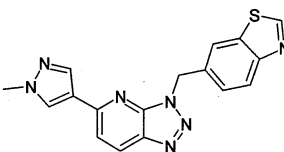
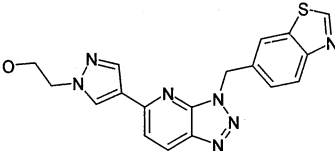
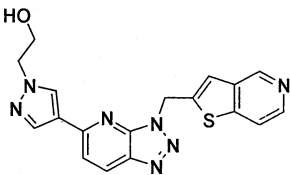
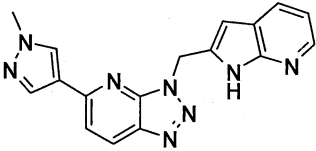
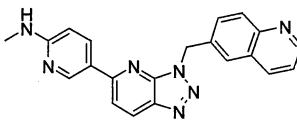
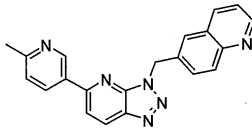
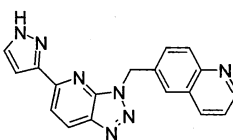
5-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin (20mg, 0,04mmol) được hoà tan trong MeOH/HCl (2mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 379 (M+1)⁺.

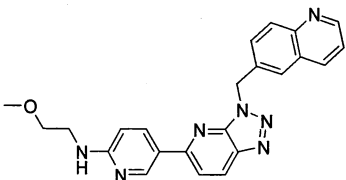
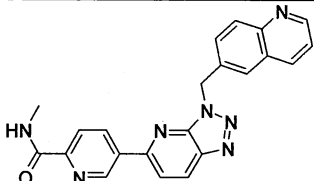
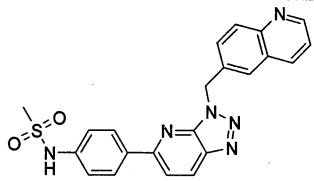
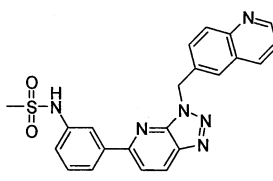
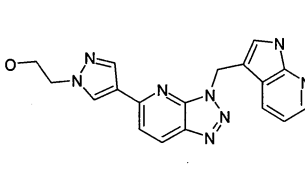
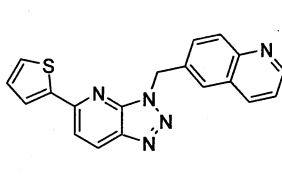
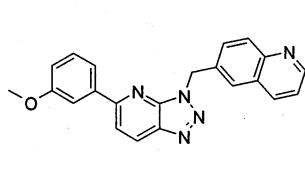
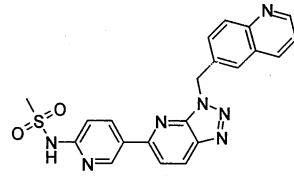
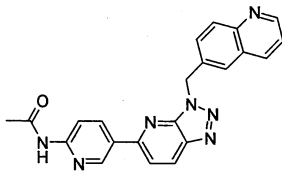
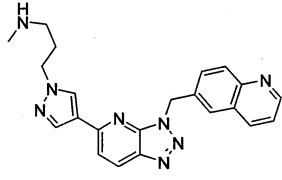
Các hợp chất 61-76, 79, 81-151, 273, 291, 292, 297, và 332

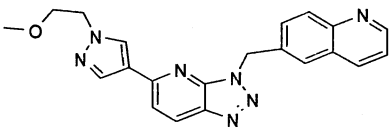
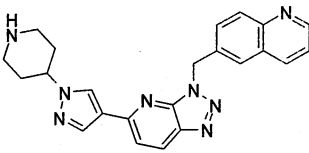
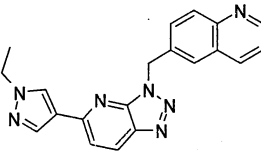
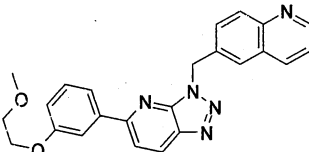
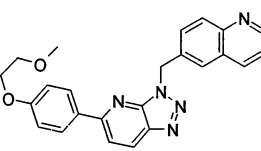
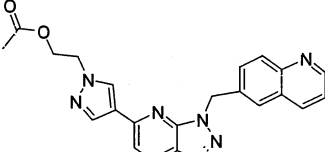
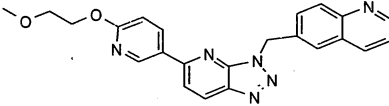
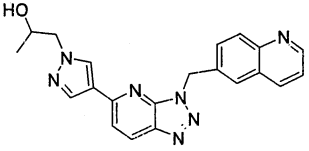
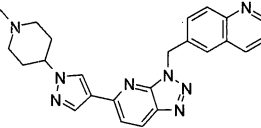
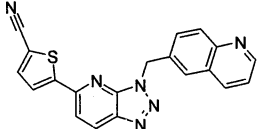
Các hợp chất 61-76, 79, 81--151, 273, 291, 292, 297, và 332 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 60 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian và axit boronic hoặc este của axit boronic tương ứng trong các điều kiện thích hợp đã biết đến trong lĩnh vực này.

Bảng 2

Hợp chất	Công thức cấu tạo	Dữ liệu LC/MS
61		372 (M+1) ⁺
62		354 (M+1) ⁺
63		424 (M+1) ⁺
64		327 (M+1) ⁺
65		414 (M+1) ⁺
66		386 (M+1) ⁺
67		348 (M+1) ⁺
68		378 (M+1) ⁺

69		419 (M+1) ⁺
70		369 (M+1) ⁺
71		348 (M+1) ⁺
72		348 (M+1) ⁺
73		378 (M+1) ⁺
74		378 (M+1) ⁺
75		331 (M+1) ⁺
76		368 (M+1) ⁺
79		353 (M+1) ⁺
81		328 (M+1) ⁺

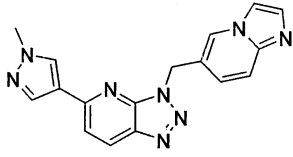
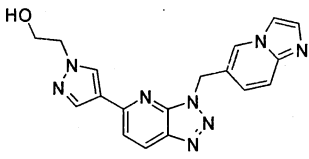
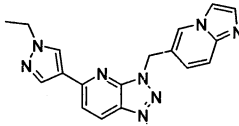
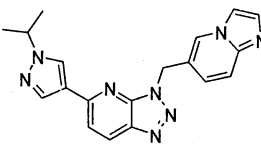
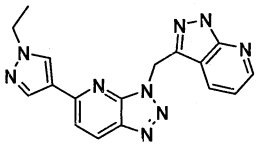
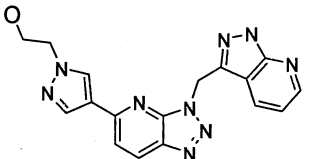
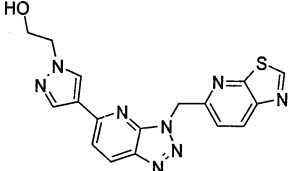
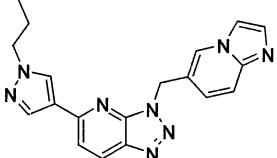
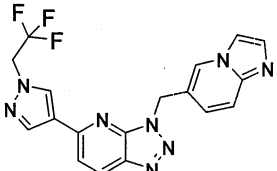
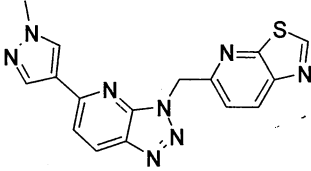
82		412 (M+1) ⁺
83		396 (M+1) ⁺
84		431 (M+1) ⁺
85		431 (M+1) ⁺
86		361 (M+1) ⁺
87		344 (M+1) ⁺
88		368 (M+1) ⁺
90		432 (M+1) ⁺
91		396 (M+1) ⁺
92		399 (M+1) ⁺

93		386 (M+1) ⁺
94 ¹		411 (M+1) ⁺
95		356 (M+1) ⁺
96		412 (M+1) ⁺
97		412 (M+1) ⁺
98 ²		414 (M+1) ⁺
99		413 (M+1) ⁺
100		386 (M+1) ⁺
101 ³		425 (M+1) ⁺
102		369 (M+1) ⁺

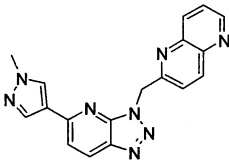
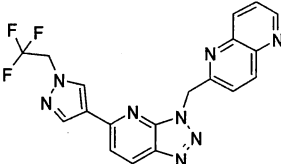
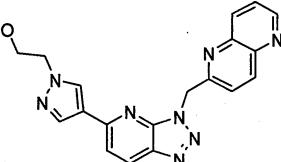
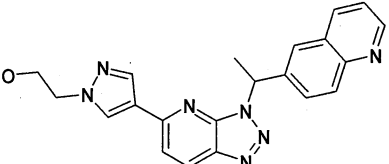
103		364 (M+1) ⁺
104 ⁴		374 (M+1) ⁺
105 ⁵		401 (M+1) ⁺
106		375 (M+1) ⁺
107		413 (M+1) ⁺
108 ⁶		342 (M+1) ⁺
109 ⁶		372 (M+1) ⁺
110		412 (M+1) ⁺
111		375 (M+1) ⁺
112		357 (M+1) ⁺

113		375 (M+1) ⁺
114		376 (M+1) ⁺
115		385 (M+1) ⁺
116 ⁷		400 (M+1) ⁺
117		367 (M+1) ⁺
118		412 (M+1) ⁺
119		412 (M+1) ⁺
120		332 (M+1) ⁺
121		400 (M+1) ⁺
122		368 (M+1) ⁺

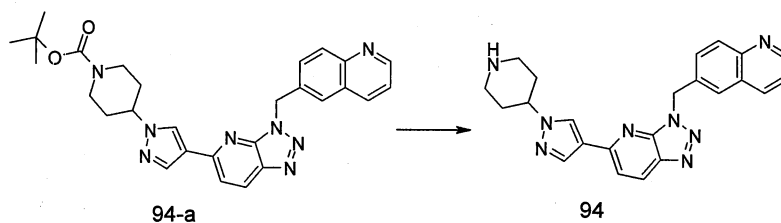
123		398 (M+1) ⁺
124		378 (M+1) ⁺
125		348 (M+1) ⁺
126		362 (M+1) ⁺
127		360 (M+1) ⁺
128		390 (M+1) ⁺
129		360 (M+1) ⁺
130		390 (M+1) ⁺
131		356 (M+1) ⁺
132		337 (M+1) ⁺

133		331 (M+1) ⁺
134		361 (M+1) ⁺
135		345 (M+1) ⁺
136		359 (M+1) ⁺
137		346 (M+1) ⁺
138 ⁸		362 (M+1) ⁺
139		379 (M+1) ⁺
140		359 (M+1) ⁺
141		399 (M+1) ⁺
142		349 (M+1) ⁺

143		401 (M+1) ⁺
144		370 (M+1) ⁺
145		328 (M+1) ⁺
146		370 (M+1) ⁺
147		410 (M+1) ⁺
148 ⁹		379 (M+1) ⁺
149 ⁹		349 (M+1) ⁺
150		406 (M+1) ⁺
151		332 (M+1) ⁺
273		362,1 (M+1) ⁺

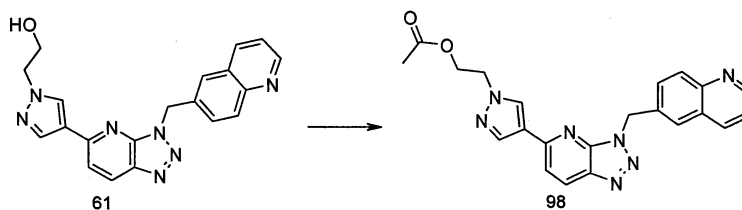
291		343,1 (M+1) ⁺
292		411 (M+1) ⁺
297		373,1 (M+1) ⁺
332		386 (M+1) ⁺

¹Hợp chất 94 được tổng hợp từ hợp chất trung gian 94-a được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 60 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian và axit boronic hoặc este của axit boronic tương ứng trong các điều kiện thích hợp đã biết đến trong lĩnh vực này, theo quy trình sau.



Dung dịch chứa hợp chất 94-a (30mg, 0,06mmol) trong TFA (2mL) và DCM (2mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó cô. Phần cặn thu được được hoà tan trong dung dịch nước natri bicacbonat và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế trên silicagel để thu được hợp chất 94.

²Hợp chất 98 được tổng hợp từ hợp chất 61 theo quy trình sau:

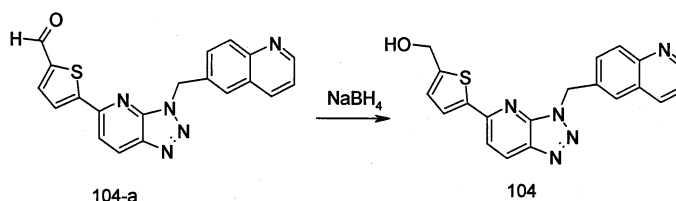


Dung dịch chứa hợp chất 61 trong DCM được xử lý bằng Et_3N và axetyl clorua ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng nước và chiết bằng DCM (15mL x 2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô, cô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit để thu được hợp chất 98.

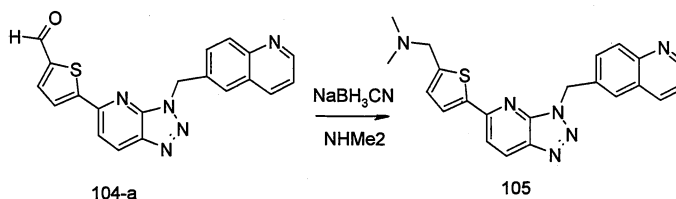
³Hợp chất 101 được tổng hợp từ hợp chất 94 theo quy trình sau:

Bổ sung Et_3N (12,2 uL, 0,088mmol), sau đó là CH_3I (2,4uL, 0,048mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 94 (18mg, 0,044mmol) trong DCM khan (2mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và khuấy trong hơn 1 giờ. Dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được phân tách, và pha nước được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Phần cặn thu được được tinh chế trên silic oxit để thu được hợp chất 101.

⁴Hợp chất 104 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp các hợp chất trung gian từ W-1 đến W bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 104-a được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 60.

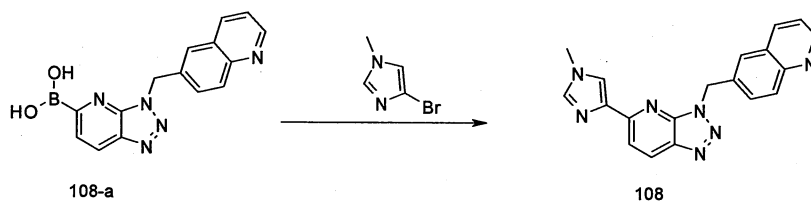


⁵Hợp chất 105 được tổng hợp từ hợp chất trung gian 104-a theo quy trình sau:



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 104-a (37mg, 0,1mmol) và lượng dư dimethylamin trong metanol (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Natri xyano bohđrua (12mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó cô. Phần cặn thu được được xử lý bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và DCM. Lớp hữu cơ được phân tách, cô. Phần cặn thu được được tinh chế trên silic oxit để thu được hợp chất 105 (8mg).

⁶Hợp chất 60, hợp chất 108 được tổng hợp trong các điều kiện tương tự bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 108-a được tổng hợp theo quy trình tổng hợp các hợp chất trung gian từ U-3 đến U

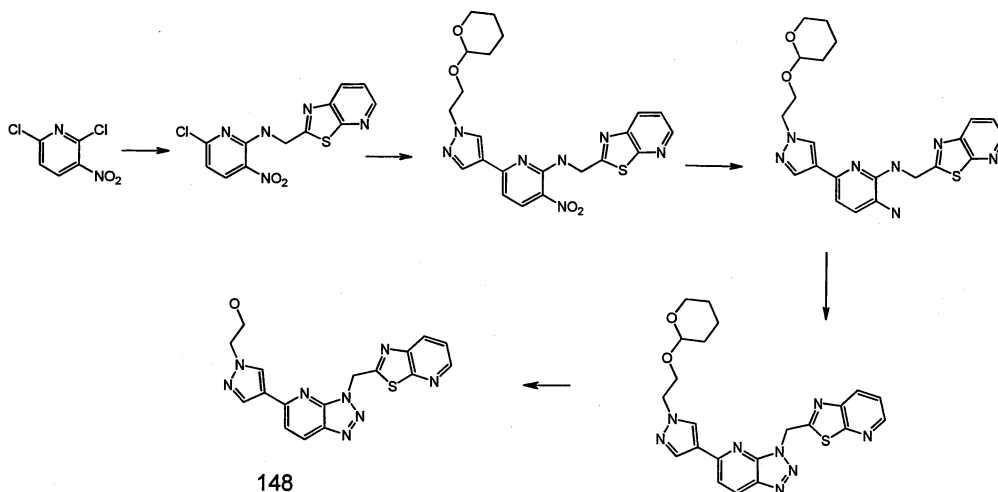


Hợp chất 109 được tổng hợp tương tự như hợp chất 108

⁷Hợp chất 116 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 94.

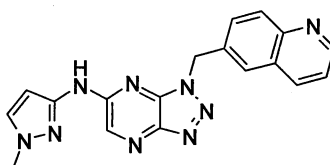
⁸ $P(t-Bu)_3HBF_4$ và $Pd_2(dba)_3$ được sử dụng thay cho $Pd(dppf)Cl_2$ trong quy trình tổng hợp hợp chất 138.

⁹Hợp chất 148 được tổng hợp theo quy trình sau bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như quy trình tổng hợp hợp chất 60.



Hợp chất 149 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 148 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng và chất phản ứng trong các điều kiện thích hợp đã biết đến trong lĩnh vực này.

Hợp chất 152: *N*-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(quinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo-[4,5-*b*]pyrazin-6-amin

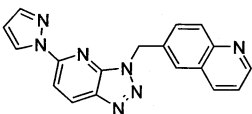
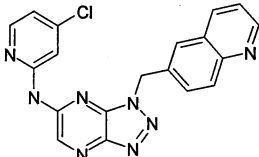
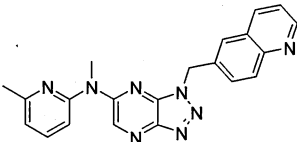
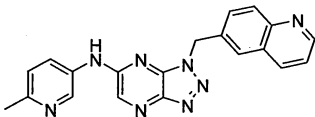
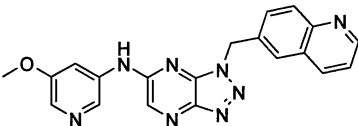
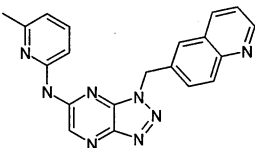


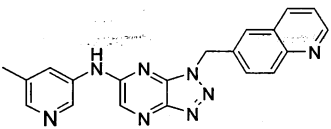
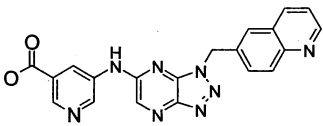
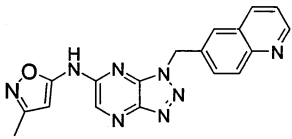
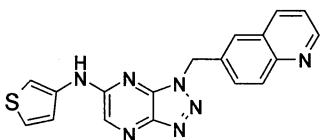
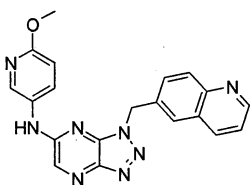
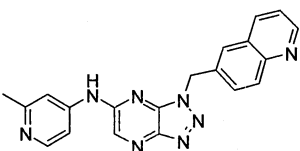
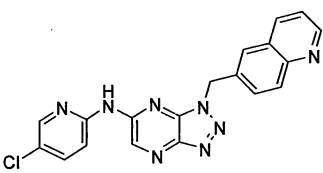
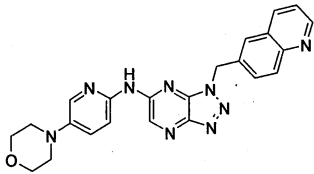
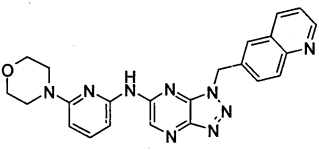
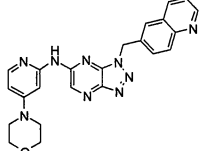
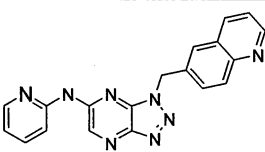
Bổ sung Cs_2CO_3 (72mg, 0,22mmol) và H_2O (0,5mL) vào hỗn dịch chứa 6-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)quinolin (68mg, 0,2mmol) (được tổng hợp từ quinolin-6-ylmetanamin theo quy trình tổng hợp hợp chất 1) và 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin (20mg, 0,22mmol) trong đioxan (5mL). Hỗn hợp này được loại khí và sục ba lần bằng N_2 , sau đó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,02mmol, 18mg) và xantphos (0,04mmol, 23mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong môi trường khí N_2 ở áp suất bằng 1atm qua đêm, sau đó cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (10mg). MS (m/z): 358 ($\text{M}+1$)⁺.

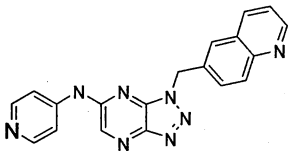
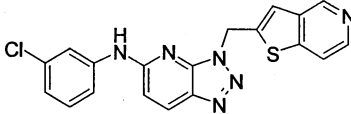
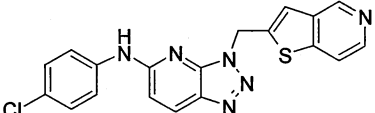
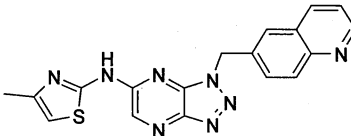
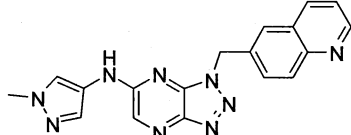
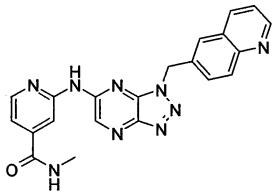
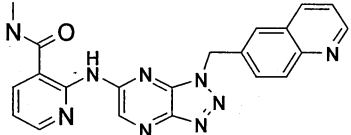
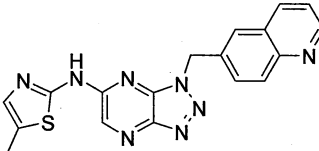
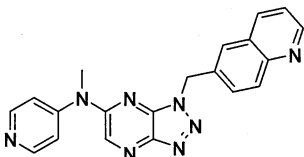
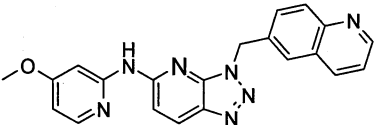
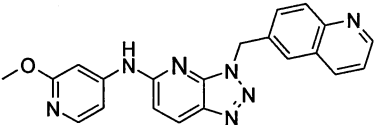
Các hợp chất 80, và 153-240

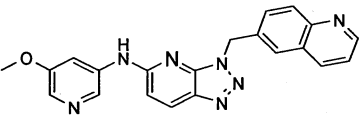
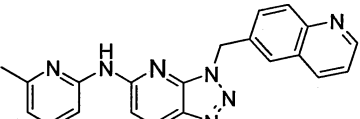
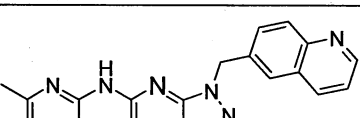
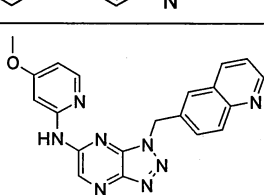
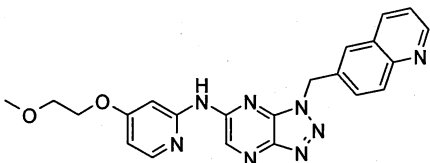
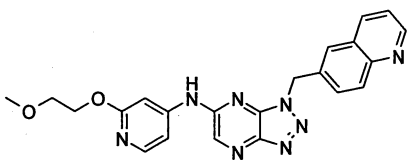
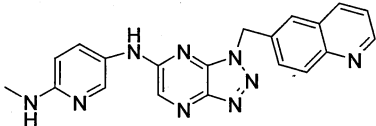
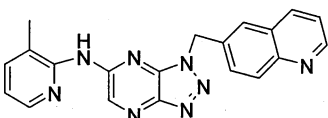
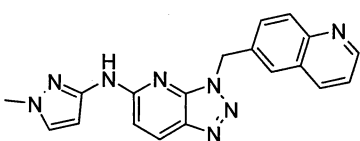
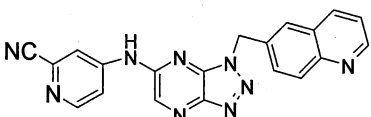
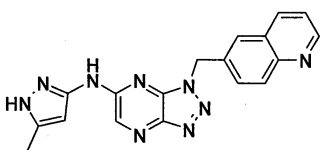
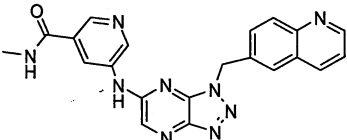
Các hợp chất 80, và 153-240 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 152 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian và amin tương ứng trong các điều kiện thích hợp đã biết đến trong lĩnh vực này.

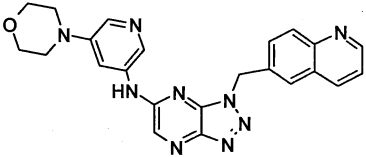
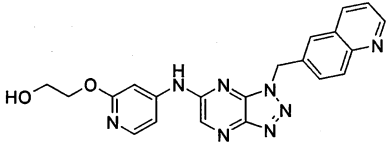
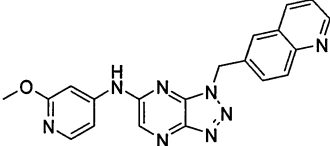
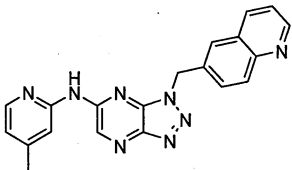
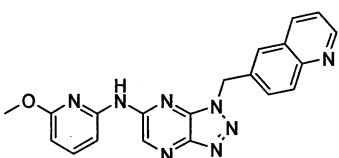
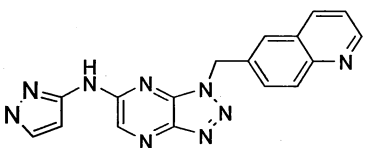
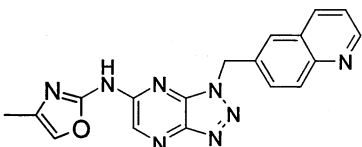
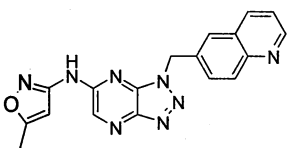
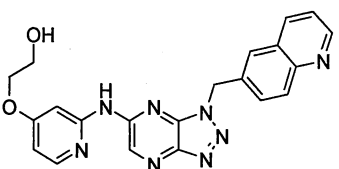
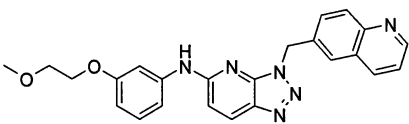
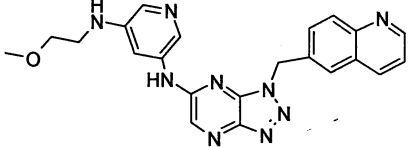
Bảng 3

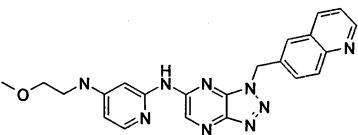
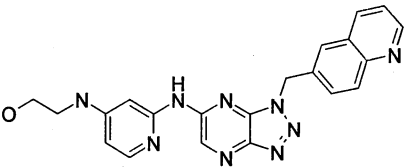
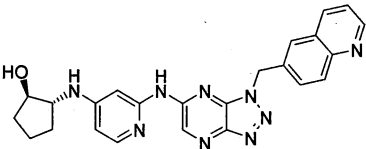
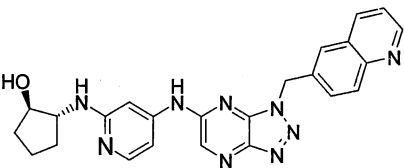
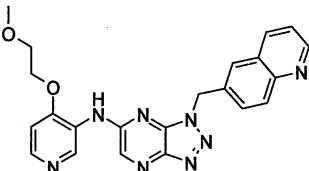
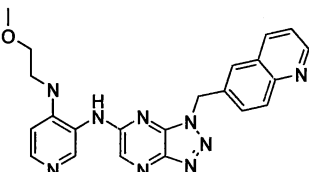
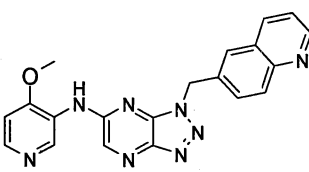
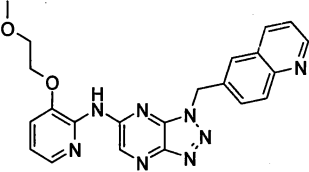
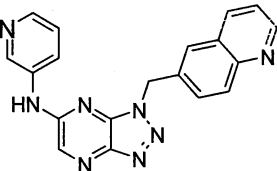
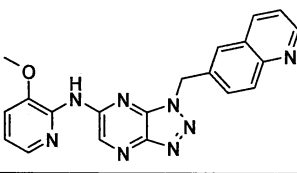
Hợp chất	Công thức cấu tạo	Dữ liệu LC/MS
80		328 ($\text{M}+1$) ⁺
153		389 ($\text{M}+1$) ⁺
154 ¹⁰		383 ($\text{M}+1$) ⁺
155		369 ($\text{M}+1$) ⁺
156		385 ($\text{M}+1$) ⁺
157		369 ($\text{M}+1$) ⁺

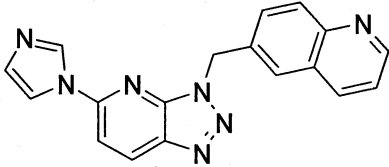
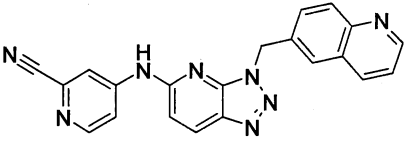
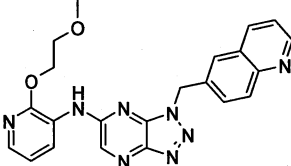
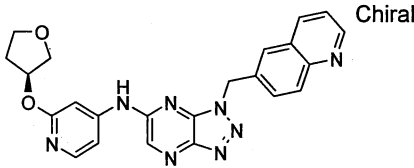
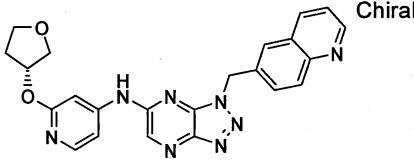
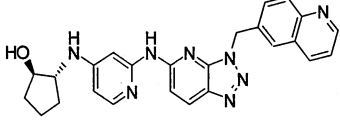
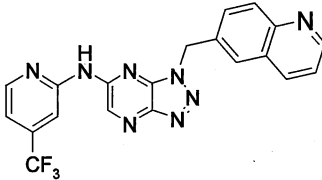
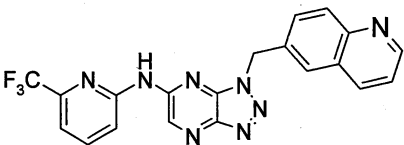
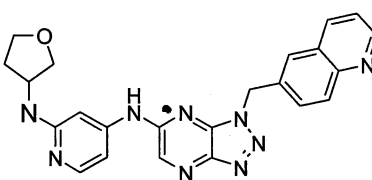
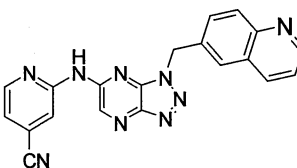
158		369 (M+1) ⁺
159		399 (M+1) ⁺
160		359 (M+1) ⁺
161		360 (M+1) ⁺
162		385 (M+1) ⁺
163		369 (M+1) ⁺
164		389 (M+1) ⁺
165		440 (M+1) ⁺
166		440 (M+1) ⁺
167		440 (M+1) ⁺
168		355 (M+1) ⁺

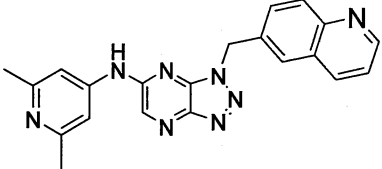
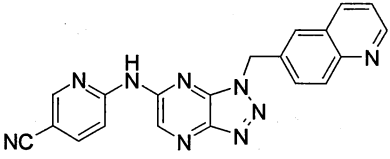
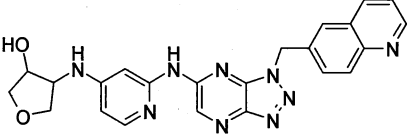
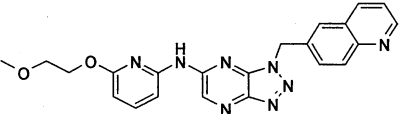
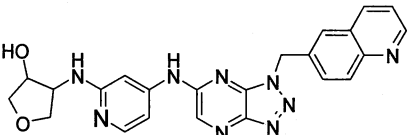
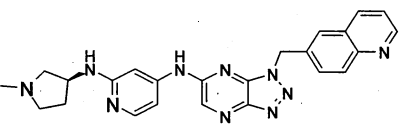
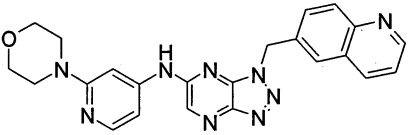
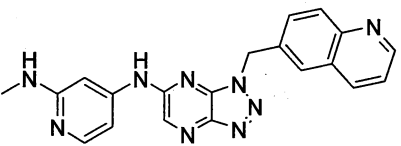
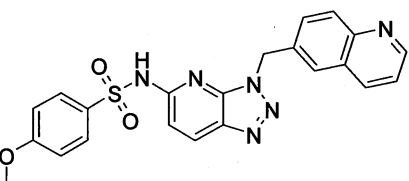
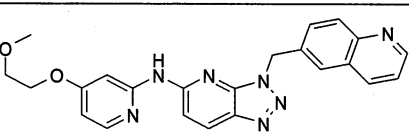
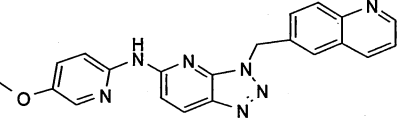
169		355(M+1) ⁺
170		393 (M+1) ⁺
171		393 (M+1) ⁺
172		375 (M+1) ⁺
173		358 (M+1) ⁺
174		412 (M+1) ⁺
175		412 (M+1) ⁺
176		375 (M+1) ⁺
177 ¹⁰		369 (M+1) ⁺
178		384 (M+1) ⁺
179		384 (M+1) ⁺

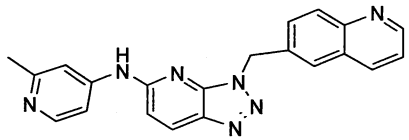
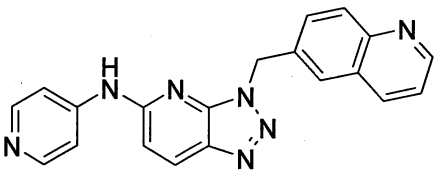
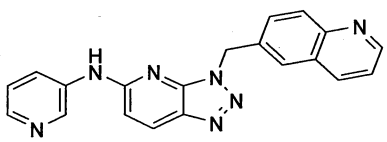
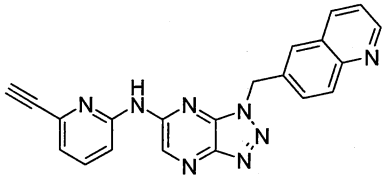
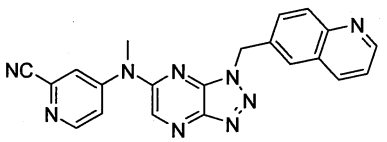
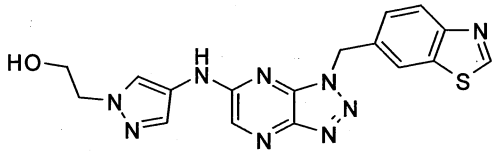
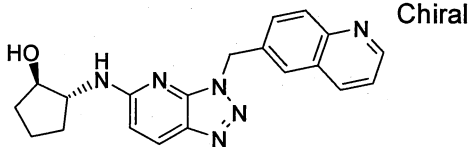
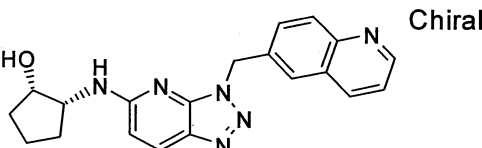
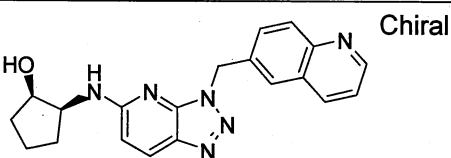
180		384 (M+1) ⁺
181		368(M+1)+
182		368 (M+1) ⁺
183		385 (M+1) ⁺
185		429 (M+1) ⁺
186		429 (M+1) ⁺
187		384 (M+1) ⁺
188		369 (M+1) ⁺
189		357(M+1)+
190		380 (M+1) ⁺
191		358 (M+1) ⁺
192		412 (M+1) ⁺

193		440 (M+1) ⁺
194		415 (M+1) ⁺
195		385 (M+1) ⁺
196		369 (M+1) ⁺
197		385 (M+1) ⁺
198		344 (M+1) ⁺
199		359 (M+1) ⁺
200		359 (M+1) ⁺
201		415 (M+1) ⁺
202		427 (M+1) ⁺
203		428 (M+1) ⁺

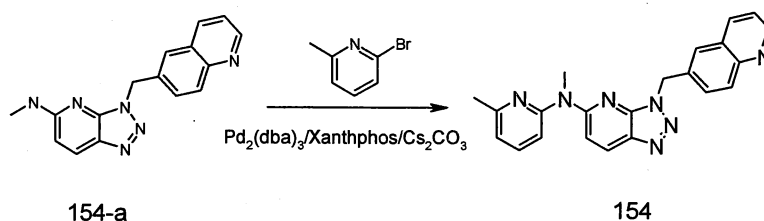
204		428 (M+1) ⁺
205		414 (M+1) ⁺
206		454 (M+1) ⁺
207		454 (M+1) ⁺
208		429 (M+1) ⁺
209		428(M+1)+
210		385 (M+1) ⁺
211		429 (M+1) ⁺
212		355 (M+1) ⁺
213		385 (M+1) ⁺

214		328 (M+1) ⁺
215		379 (M+1) ⁺
216		429 (M+1) ⁺
217	 Chiral	441 (M+1) ⁺
218	 Chiral	441 (M+1) ⁺
219		453 (M+1) ⁺
220		423 (M+1) ⁺
221		423 (M+1) ⁺
222		440 (M+1) ⁺
223		380 (M+1) ⁺

224		383 (M+) ⁺
225		379 (M) ⁺
226		455 (M+) ⁺
227		428 (M) ⁺
228		456 (M+) ⁺
229		453 (M+) ⁺
230		440 (M+) ⁺
231		384 (M+) ⁺
232		447 (M+) ⁺
233		427 (M) ⁺
234		384 (M+) ⁺

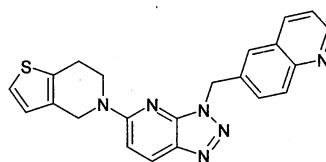
235		368 (M+1) ⁺
236		354 (M+1) ⁺
237		354 (M+1) ⁺
238		379 (M+1) ⁺
239 ¹⁰		394 (M+1) ⁺
240		394 (M+1) ⁺
241		361 (M+1) ⁺
242		361 (M+1) ⁺
243		361 (M+1) ⁺

¹⁰Hợp chất 154 được tổng hợp theo các điều kiện tương tự được mô tả trong quy trình tổng hợp hợp chất 152, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 154-a được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 244 trong các điều kiện thích hợp đã biết trong lĩnh vực này.



Hợp chất 177 và hợp chất 239 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 154 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian và chất phản ứng tương ứng trong các điều kiện thích hợp đã biết trong lĩnh vực này.

Hợp chất 244: 6-((6-(pyridin-4-ylthio)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)-quinolin



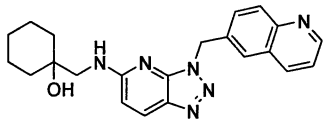
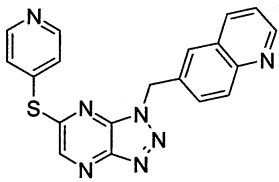
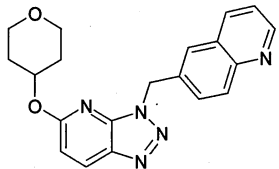
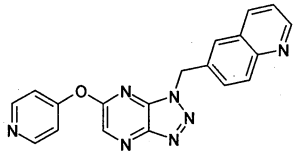
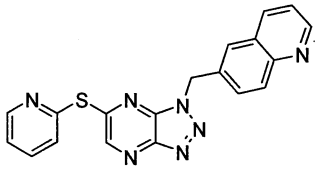
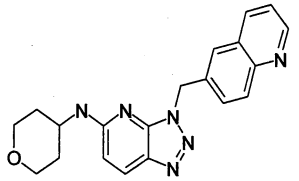
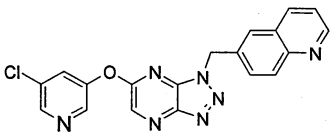
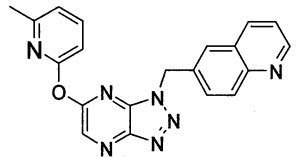
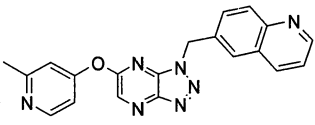
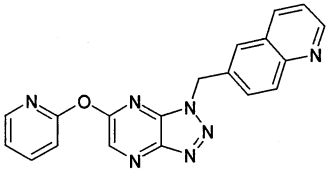
Hỗn hợp chứa 6-((5-clo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)methyl)quinolin (60mg, 0,2mmol) (được tổng hợp theo hợp chất 60), Cs₂CO₃ (195mg, 0,6mmol) và 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin hydroclorua (52mg, 0,3mmol) trong DMF (1,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm, sau đó cô. Phần rắn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn MS (m/z): 399 (M+1)⁺.

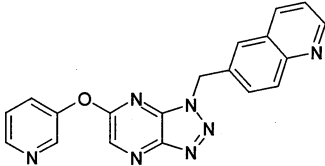
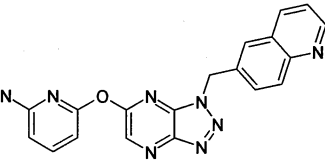
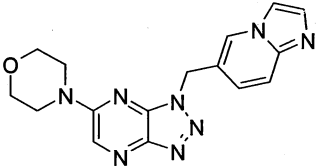
Các hợp chất 245-260

Các hợp chất 245-260 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 244 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng trong các điều kiện tương tự đã biết trong lĩnh vực này.

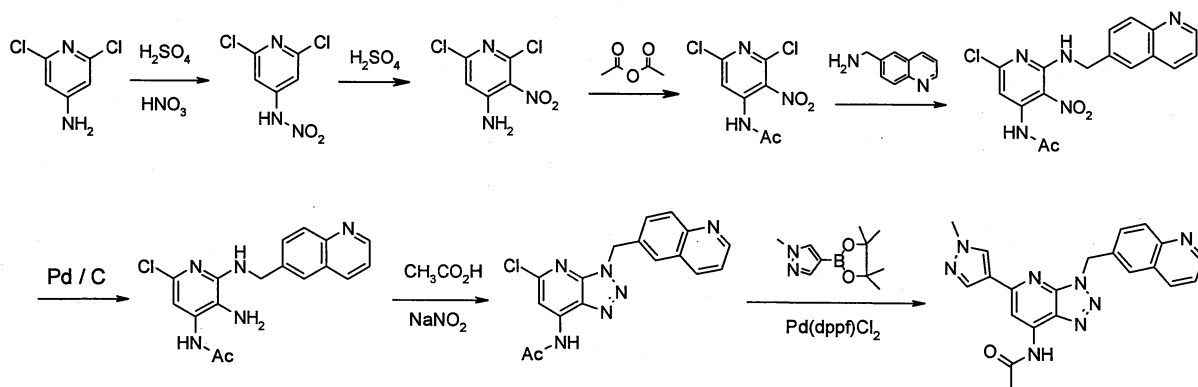
Bảng 4

Hợp chất	Công thức cấu tạo	Dữ liệu LC/MS
245		375 (M+1) ⁺
246		347 (M+1) ⁺

247		389 (M+1) ⁺
248		372 (M+1) ⁺
249		362 (M+1) ⁺
250		356 (M+1) ⁺
252		372 (M+1) ⁺
253		361 (M+1) ⁺
254		389 (M) ⁺
255		370 (M+1) ⁺
256		370 (M+1) ⁺
257		356 (M+1) ⁺

258		356 (M+1) ⁺
259		371 (M+1) ⁺
260		337 (M+1) ⁺

Hợp chất 261: *N*-(5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(quinolin-6-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)axetamit



N-(2,6-điclopyridin-4-yl)nitramit

Bổ sung từ từ 2,6-điclopyridin-4-amin (3,0g, 18mmol) vào axit sulfuric đậm đặc (20mL). Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể nước đá, và axit nitric bốc khói (2,6mL) được bổ sung từng giọt vào bằng pipet. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ, sau đó rót vào nước đá được nghiền để thu được chất kết tủa màu trắng. Chất kết tủa màu trắng được thu nhận bằng cách lọc, rửa bằng nước lạnh, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (3,7g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2,6-điclo-3-nitropyridin-4-amin

Bổ sung *N*-(2,6-điclopyridin-4-yl)nitramit (3,7g, 18mmol) vào axit sulfuric đậm đặc (5mL), và hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng thu được được rót vào nước đá

được nghiền, và amoni hydroxit đậm đặc được bổ sung vào cho đến khi độ pH = 7. Chất kết tủa thu được được thu nhận bằng cách lọc, rửa bằng nước đá lạnh, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (2,5g). MS (m/z): 208 (M+1)⁺.

N-(2,6-điclo-3-nitropyridin-4-yl)axetamit

Bổ sung 2,6-điclo-3-nitropyridin-4-amin (208mg, 1mmol) vào anhydrit axetic (2mL), và hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng thu được được bazơ hóa bằng nước Na₂CO₃ cho đến khi độ pH = 8. Sau đó, hỗn hợp thu được được chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô trên Na₂SO₄, và cô để thu được hợp chất mong muốn (240mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 250 (M+1)⁺.

N-(6-clo-3-nitro-2-(quinolin-6-ylmetylamino) pyridin-4-yl)axetamit

Bổ sung Et₃N (0,5mL) vào hỗn hợp chứa *N*-(2,6-điclo-3-nitropyridin-4-yl)axetamit (240mg, 0,96mmol) và quinolin-6-ylmetanamin (150mg, 0,96mmol) trong CH₃CN (10mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel và rửa giải bằng DCM/MeOH = 50/1 để thu được hợp chất mong muốn (220mg). MS (m/z): 372 (M+1)⁺.

N-(3-amino-6-clo-2-(quinolin-6-ylmetylamino)pyridin-4-yl)axetamit

Bổ sung lượng chất xúc tác Pd/C 10% vào dung dịch chứa *N*-(6-clo-3-nitro-2-(quinolin-6-ylmetylamino)pyridin-4-yl)axetamit (220mg, 0,593mmol) trong metanol (5mL) và CH₂Cl₂(5mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H₂ ở áp suất bằng 1atm trong 1 giờ, sau đó lọc. Dịch lọc thu được được cô để thu được hợp chất mong muốn, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 342 (M+1)⁺.

N-(5-clo-3-(quinolin-6-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)axetamit

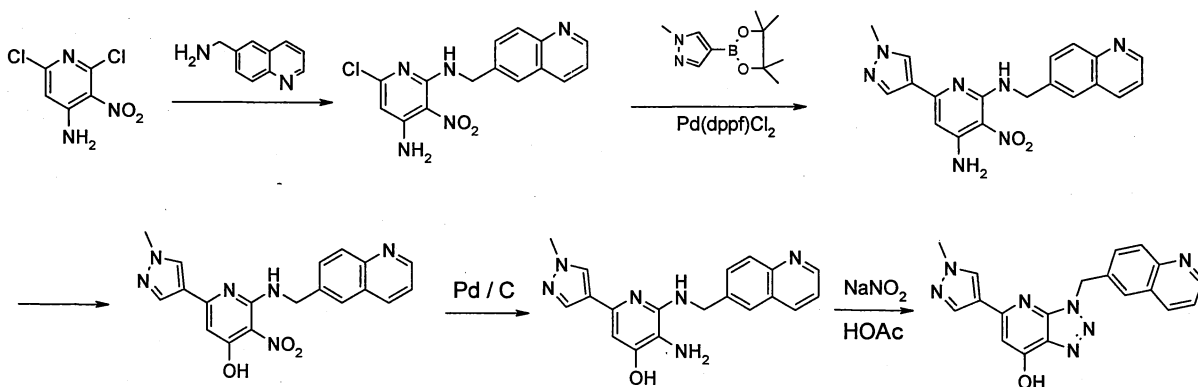
Bổ sung *N*-(3-amino-6-clo-2-(quinolin-6-ylmetylamino)pyridin-4-yl)axetamit vào dung dịch chứa axit axetic (2mL) và nước (2mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung NaNO₂ (180mg, 2,6mmol) trong H₂O (0,2mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 30% đến độ pH = 7.

Chất kết tủa thu được được thu nhận bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn (80mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 353 (M+1)+.

N-(5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(quinolin-6-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)axetamit

Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (20mg, 0,02mmol) vào hỗn hợp chứa *N*-(5-clo-3-(quinolin-6-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)axetamit (80mg, 0,227mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (50mg, 0,24mmol) và Na₂CO₃ (48mg, 0,25mmol) trong đioxan (10mL) và H₂O (1mL) trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong môi trường khí N₂ qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng thu được được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (7mg). MS: 400 (M+1)⁺.

Hợp chất 262: 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(quinolin-6-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-b]pyridin-7-ol



6-clo-3-nitro-N2-(quinolin-6-ylmetyl)pyridin-2,4-điamin

Bổ sung Et₃N (0,5mL) vào hỗn hợp chứa 2,6-điclo-3-nitropyridin-4-amin (624mg, 3mmol) và quinolin-6-ylmetanamin (316mg, 2mmol) trong CH₃CN (10mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất mong muốn (658mg). MS (m/z): 330 (M+1)⁺.

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-nitro-N2-(quinolin-6-ylmetyl) pyridin-2,4-điamin

Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (160mg, 0,2mmol) vào hỗn hợp chứa 6-clo-3-nitro-N2-(quinolin-6-ylmetyl)pyridin-2,4-điamin (658mg, 2mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-

1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (500mg, 2,4mmol) và Na_2CO_3 (424mg, 4mmol) trong đioxan (20mL) và H_2O (2mL) trong môi trường khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong môi trường khí N_2 qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (300mg). MS (m/z): 376 ($\text{M}+1$)⁺.

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-nitro-2-(quinolin-6-ylmetylamino)pyridin-4-ol

Bổ sung HNO_2 (96mg, 1,4mmol) trong H_2O (0,5mL) vào hỗn hợp chứa 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-nitro- N^2 -(quinolin-6-ylmetyl)pyridin-2,4-điamin (260mg, 0,69mmol) trong HBF_4 (5mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C qua đêm, sau đó bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO_3 đến độ pH = 6-7. Hỗn hợp thu được được lọc. Dịch lọc thu được được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (200mg). MS (m/z): 377 ($\text{M}+1$)⁺.

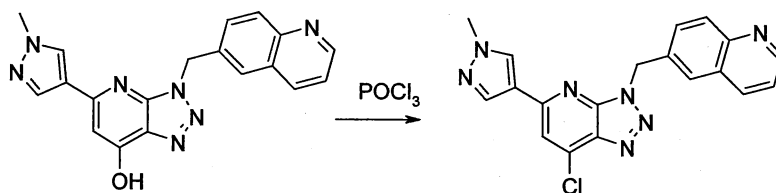
3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(quinolin-6-ylmetylamino) pyridin-4-ol

Bổ sung Pd/C 10% (20mg, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-nitro- N^2 -(quinolin-6-ylmetyl)pyridin-2,4-điamin (200mg, 0,53mmol) trong metanol (10mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H_2 ở áp suất bằng 1atm trong 2 giờ, sau đó lọc. Dịch lọc thu được được cô để thu được hợp chất mong muốn (170mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 347 ($\text{M}+1$)⁺.

5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(quinolin-6-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-ol

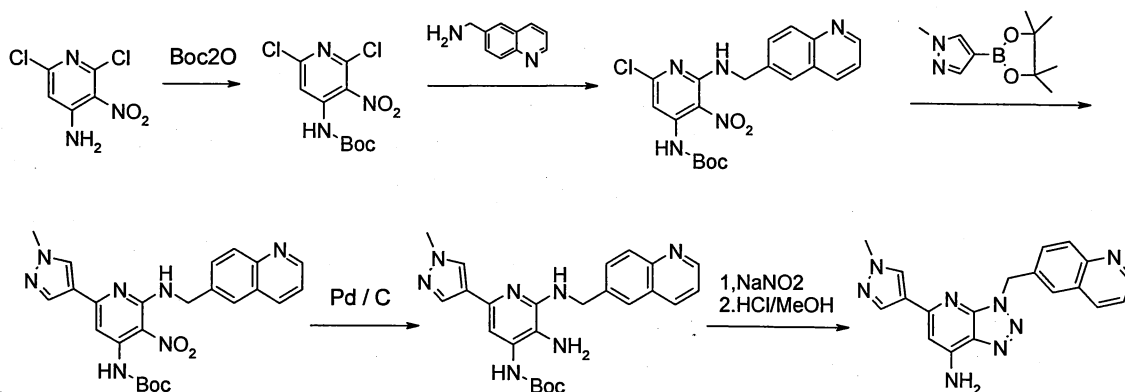
Bổ sung 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(quinolin-6-ylmetylamino)pyridin-4-ol (170mg, 0,49mmol) vào dung dịch chứa axit axetic (3mL) và H_2O (3mL) ở nhiệt độ 0°C , sau đó bổ sung NaNO_2 (69mg, 10mmol) trong H_2O (0,3mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó bazơ hóa bằng dung dịch dung dịch nước NaOH 30% đến độ pH = 6-7 và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (120mg). MS (m/z): 358 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất 263: 6-((7-clo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)quinolin



Hòa tan 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(quinolin-6-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-ol (120mg, 0,336mmol) trong POCl_3 (2ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 1 giờ. Sau được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C , hỗn hợp này được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO_3 đến độ pH = 7, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô trên khan Na_2SO_4 , cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (25mg). MS: 376 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất 264: 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(quinolin-6-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo- [4,5-b]pyridin-7-amin



tert-butyl 2,6-điclo-3-nitropyridin-4-ylcarbamat

Bổ sung DMAP (50mg, 0,4mmol) và $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,0g, 4,6mmol) lần lượt vào dung dịch chứa 2,6-điclo-3-nitropyridin-4-amin (832mg, 4mmol) trong THF (10mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó cô. Phần cần thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel và rửa giải bằng Pet/EtOAc=50/1 để thu được hợp chất mong muốn (1,20g).

tert-butyl 6-clo-3-nitro-2-(quinolin-6-ylmetylamin) pyridin-4-ylcarbamat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 2,6-điclo-3-nitropyridin-4-ylcarbamat (1,2g, 3,9mmol) và quinolin-6-ylmetanamin (616mg, 3,9mmol) trong CH_3CN (15mL) và Et_3N (1mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô. Phần cần thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (1,60g). MS (m/z): 430 ($\text{M}+1$)⁺.

tert-butyl 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-nitro-2-(quinolin-6-ylmethylamino)pyridin-4-ylcarbamate

Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (163mg, 0,2mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 6-clo-3-nitro-2-(quinolin-6-ylmethylamino)pyridin-4-ylcarbamate (860mg, 2mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (416mg, 2mmol) và Na₂CO₃ (424mg, 4mmol) trong dioxan (20mL) và H₂O (2mL) trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong môi trường khí N₂ qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (950mg). MS (m/z): 476 (M+1)⁺.

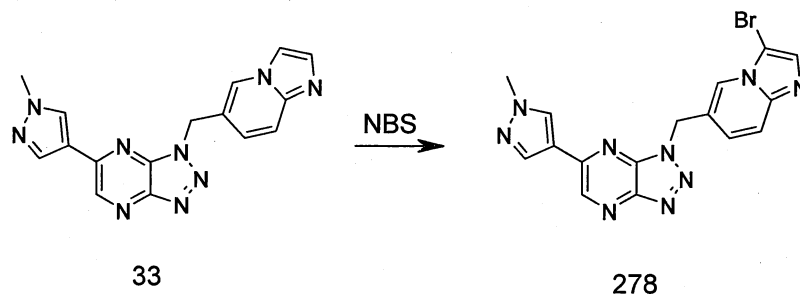
tert-butyl 3-amino-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(quinolin-6-ylmethylamino)pyridin-4-ylcarbamate

Bổ sung Pd/C 10% (95mg, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-nitro-2-(quinolin-6-ylmethylamino)pyridin-4-ylcarbamate (950mg, 2mmol) trong metanol (10mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H₂ ở áp suất bằng 1atm trong 1 giờ, sau đó lọc. Dịch lọc thu được được cô để thu được hợp chất mong muốn (890mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 446 (M+1)⁺.

5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(quinolin-6-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-amine

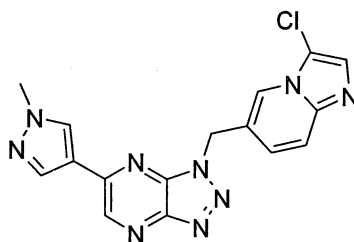
Bổ sung *tert*-butyl 3-amino-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(quinolin-6-ylmethylamino)pyridin-4-ylcarbamate (890mg, 2mmol) vào dung dịch chứa axit axetic (5mL) và nước (5mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung NaNO₂ (300mg, 4mmol) trong H₂O (0,5mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó bazơ hóa bằng NaOH 30% đến độ pH = 8. Hỗn hợp thu được được lọc để thu được chất rắn. Chất rắn này được xử lý bằng TFA (3mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ nữa, trước khi xử lý bằng dung dịch nước Na₂CO₃ để điều chỉnh độ pH đến pH = 8. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (190mg). MS: 358 (M+1)⁺.

Hợp chất 278: 1-((3-bromoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)methyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin



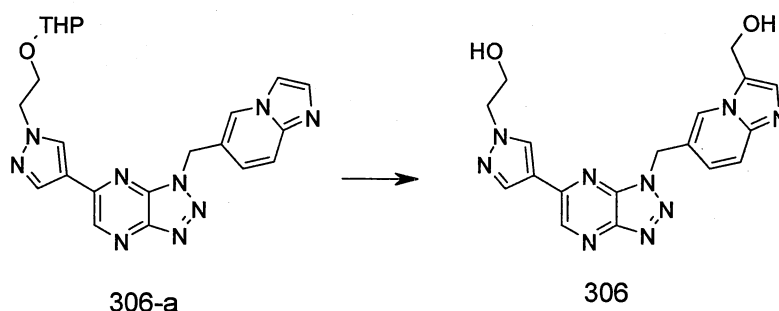
Bổ sung NBS (5,4mg, 0,031mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 33 (10mg, 0,03mmol) trong CHCl_3 (3mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (11mg). MS (m/z): 411,7 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất 300



Hợp chất 300 được tổng hợp bằng NCS theo quy trình tổng hợp hợp chất 278. MS (m/z): 365,9 ($\text{M}+1$)⁺.

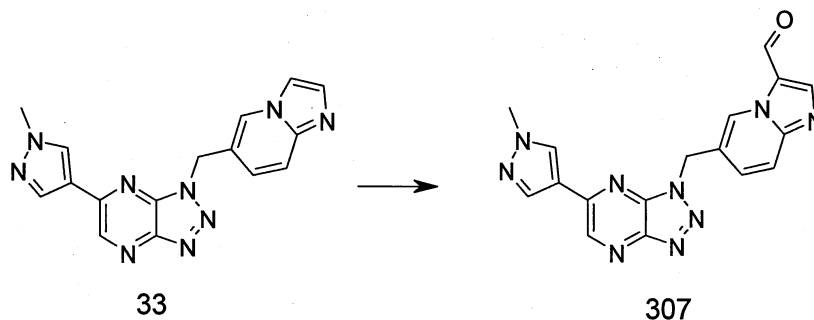
Hợp chất 306: 2-(4-(1-((3-(hydroxymethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)methyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol



Bổ sung natri axetat (39mg, 0,48mmol), sau đó là formaldehyt (0,13mL, 37% trong nước) vào dung dịch chứa hợp chất 306-a (60mg, 0,13mmol) (được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1) trong axit axetic (0,1mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH > 7

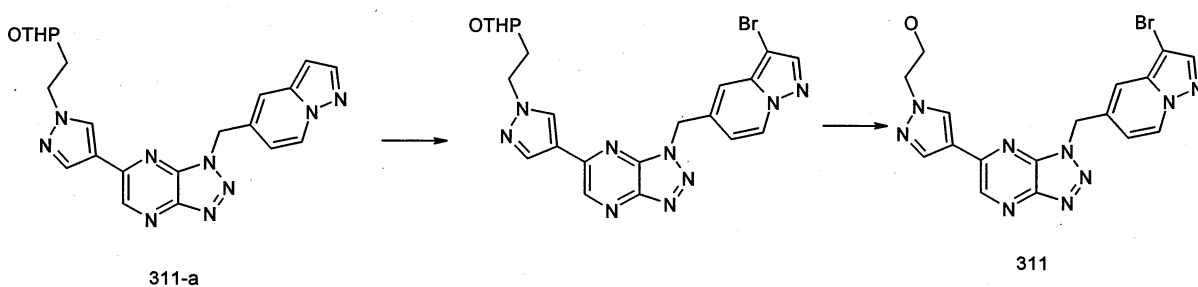
bằng dung dịch dung dịch nước NaOH. Chất kết tủa thu được được thu nhận và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (10mg). MS (m/z): 392,0 (M+H)⁺

Hợp chất 307: 6-((6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbaldehyt



Bổ sung hexametylentetramin (16mg, 0,11mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 33 (33mg, 0,1mmol) trong axit axetic (0,2mL) và nước (0,4mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH>7 bằng dung dịch dung dịch nước NaOH và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (5mg). MS (m/z): 360,0 (M+H)⁺.

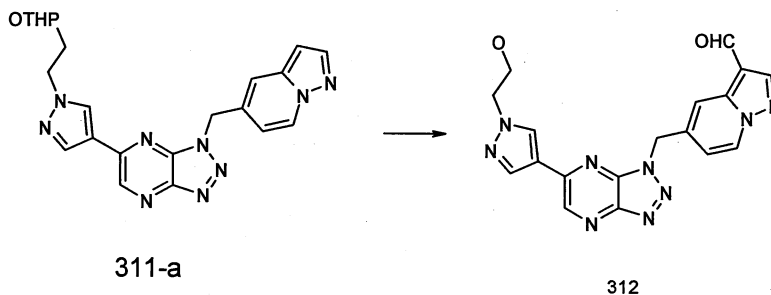
Hợp chất 311: 2-(4-(1-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)methyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol



Bổ sung NBS (4,4mg, 0,025mmol) vào dung dịch chứa 1-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)methyl)-6-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin 311-a (10mg, 0,022mmol) (được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1) trong CHCl₃. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô. Phần cặn thu được được hoà tan trong CHCl₃ (2mL) và MeOH (2mL), sau đó bổ sung HCl 6N trong MeOH. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút, sau đó xử lý bằng NH₃.H₂O để điều chỉnh độ pH đến pH = 8. Hỗn hợp này được

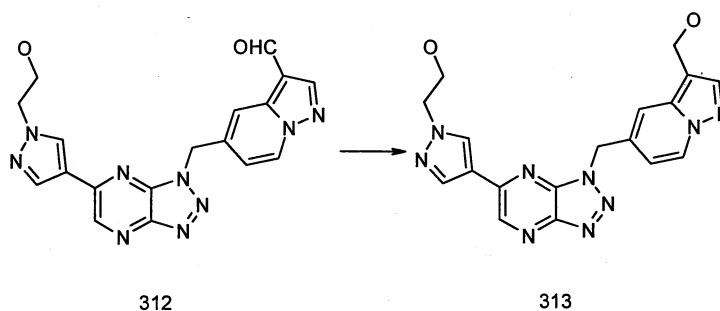
cô và tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn. MS (m/z): 439,9 (M+1)⁺.

Hợp chất 312: 5-((6-(1-(2-Hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt



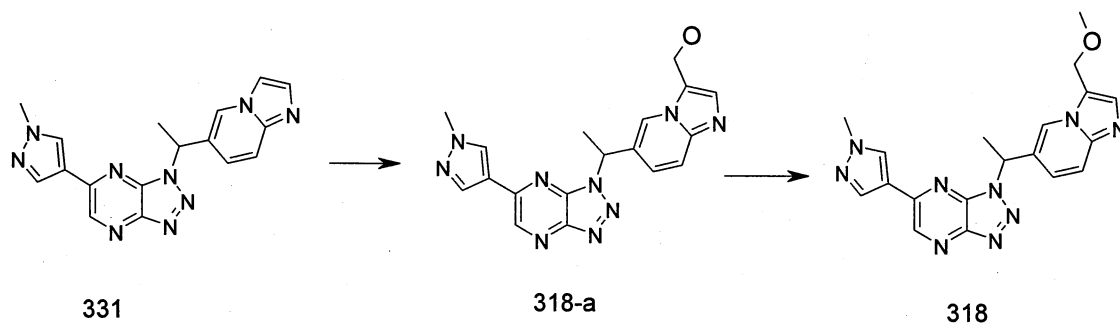
Bổ sung HMTA (79mg, 0,56mmol) vào dung dịch chứa 1-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-6-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin 311-a (125mg, 0,28mmol) trong AcOH/H₂O (2mL/1mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ, sau đó xử lý bằng NH₃.H₂O để điều chỉnh độ pH đến pH = 8. Sau đó, hỗn hợp thu được được cô và tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (67mg). MS (m/z): 389,37 (M+1)⁺.

Hợp chất 313: 2-(4-(1-((3-(hydroxymethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)methyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol



Bổ sung NaBH₄ (4mg, 0,051mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 312 (10mg, 0,025mmol) trong MeOH. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô và tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn.

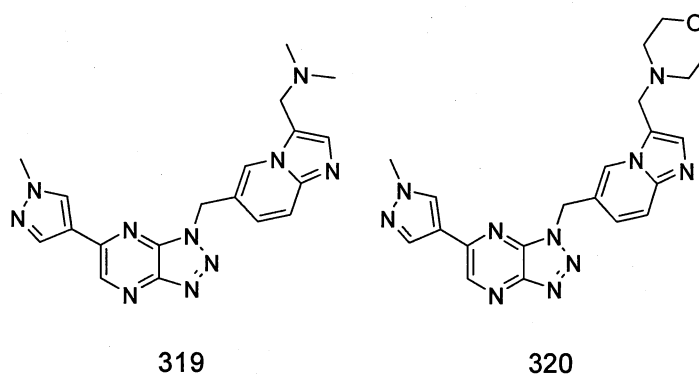
Hợp chất 318: 1-(1-(3-(metoxymethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)etyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin



Hợp chất trung gian 318-a được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 306 bằng cách sử dụng hợp chất 331.

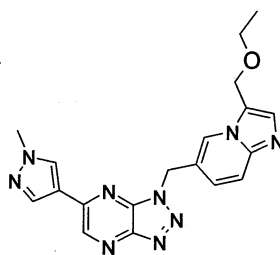
Bổ sung natri hydrua (22mg, 0,53mmol, 60% trong dầu khoáng) vào hỗn hợp chứa (6-(1-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)etyl)H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)metanol 318-a (40mg, 0,11mmol) trong 30mL THF ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó iodometan (60mg, 0,43mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó xử lý bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, sau đó cô. Phần cần thu được được pha loãng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 , cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hợp chất mong muốn (30mg) MS (m/z): 389,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Hợp chất 319 và hợp chất 320



Hợp chất 319 và hợp chất 320 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 327. Hợp chất 319: MS: 388,9($\text{M}+1$)⁺; hợp chất 320 MS: 431($\text{M}+1$)⁺

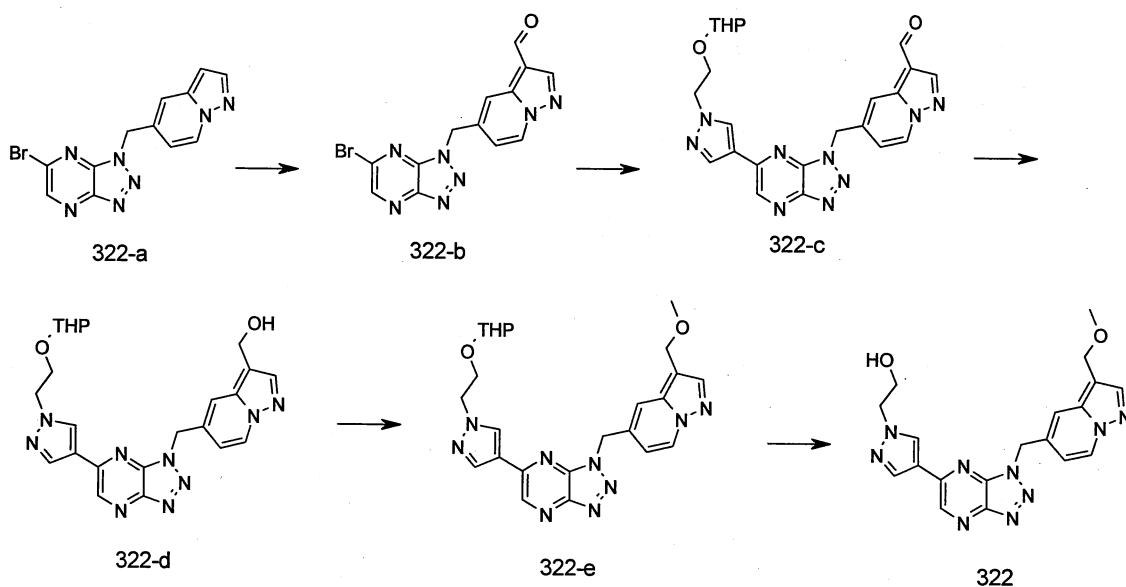
Hợp chất 321



321

Hợp chất 321 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 318 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu là hợp chất 272. MS: 389,9(M+1)⁺.

Hợp chất 322



5-((6-bromo-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyde (322-b)

Hợp chất mong muốn (hợp chất trung gian 322-b) được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 307.

5-((6-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyde (322-c)

Hợp chất mong muốn (hợp chất trung gian 322-c) được tổng hợp từ hợp chất 322-b theo quy trình tổng hợp hợp chất 1.

(5-((6-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)methyl tetrahydro-2H-pyran-2-yl ether (322-d)

Hợp chất mong muốn (hợp chất trung gian 322-d) được tổng hợp từ hợp chất 322-c theo quy trình tổng hợp hợp chất 313. MS (m/z): 476,1 (M+H)⁺.

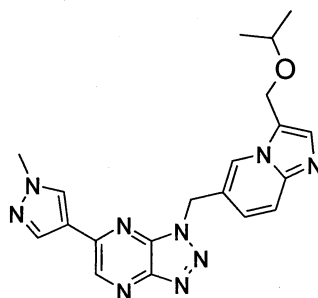
1-((3-(metoxymetyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)metyl)-6-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin (332-e)

Hợp chất mong muốn (hợp chất trung gian 322-e) được tổng hợp từ hợp chất 322-d theo quy trình tổng hợp hợp chất 318.

2-(4-(1-((3-(metoxymetyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)metyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol (hợp chất 322)

Bổ sung dung dịch chứa HCl trong metanol (0,5mL, 5N) vào hỗn hợp chứa hợp chất 322-e (40mg, 0,082mmol) trong metanol (15mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó xử lý bằng amoniac để điều chỉnh độ pH đến pH > 7. Dung dịch thu được được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (15mg).

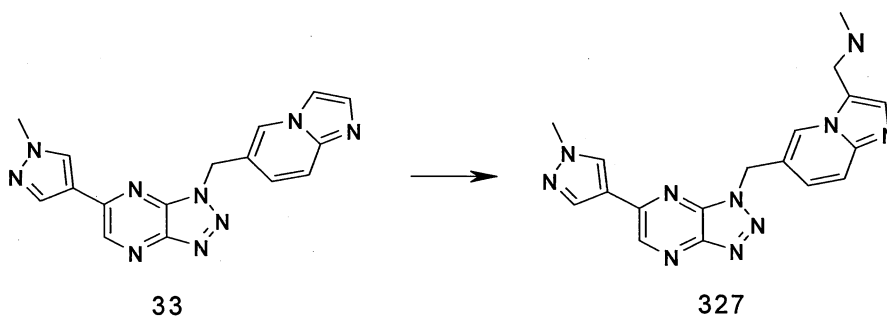
Hợp chất 323



323

Hợp chất 323 được tổng hợp từ hợp chất 272 theo quy trình tổng hợp hợp chất 318. MS: 403,9(M+1)⁺

Hợp chất 327: N-metyl-1-(6-(((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)metyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)metylanamin

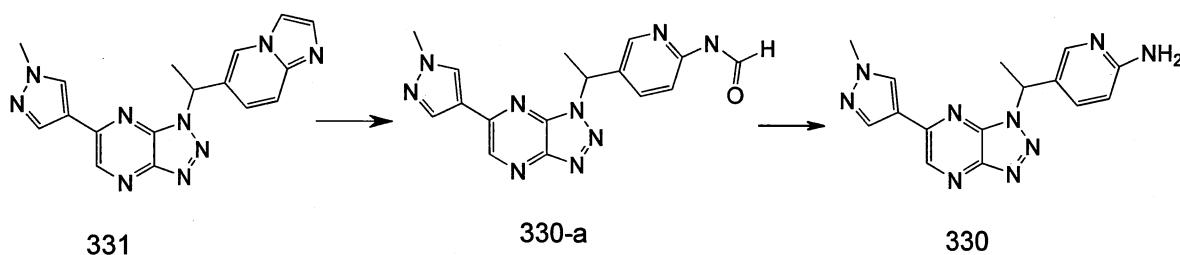


33

327

Bổ sung amoni clorua (61mg, 0,9mmol) và formaldehyt (61mg, 0,75mmol, 37% trong nước) vào hỗn hợp chứa hợp chất 33 (50mg, 0,15mmol) trong axit axetic (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được xử lý bằng amoniac để điều chỉnh độ pH đến pH >7, sau đó cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn (15mg). MS (m/z): 374,8 (M+H)⁺.

Hợp chất 330



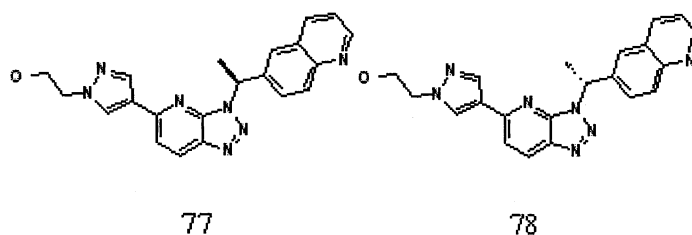
N-(5-(1-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)etyl)pyridin-2-yl)formamit (330-a)

Sục O₃ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60°C đến -70°C trong 30 phút, sau đó sục N₂ trong 10 phút vào dung dịch chứa hợp chất 331 (1,0g) trong CH₂Cl₂ (100mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được xử lý bằng dung dịch Na₂SO₃, và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được chiết bằng CH₂Cl₂. Lóp hữu cơ được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn (300mg). MS (m/z): 322 (M+H)⁺.

5-(1-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-1-yl)etyl)pyridin-2-amin (hợp chất 330)

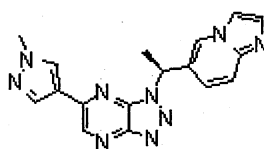
Dung dịch chứa hợp chất 330-a (300mg) trong 10mL HCl/CH₃OH được khuấy qua đêm, sau đó cô và bazơ hóa bằng dung dịch Na₂CO₃. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn, (155mg).

Hợp chất 77 và hợp chất 78

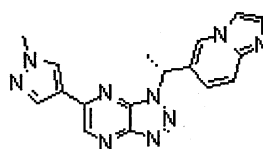


Hợp chất 332 ở dạng raxemic (4mg) được phân tách bằng phương pháp HPLC phân tách đồng phân quang học để thu được các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết bao gồm hợp chất 77 (0,7mg) và hợp chất 78 (1,1mg) (điều kiện HPLC: hệ thống Gilson, cột: Dicel IA 4,6 x 250mm; pha động: n-hexan/i-PrOH/DEA = 70/30/0,1; tốc độ dòng = 1mL/phút; bộ phận phát hiện: UV 254nm). Hợp chất 77 là hợp chất được rửa giải thứ nhất với lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất bằng 98%, MS (m/z): 386 (M+1)⁺. Hợp chất 78 là hợp chất được rửa giải thứ hai với lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất bằng 98%, MS (m/z): 386 (M+1)⁺.

Hợp chất 270 và hợp chất 271



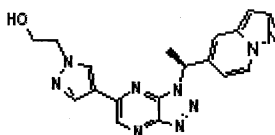
270



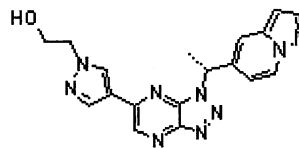
271

Hợp chất 331 ở dạng raxemic (3mg) được phân tách bằng phương pháp HPLC phân tách đồng phân quang học để thu được các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết bao gồm hợp chất 270 (0,9mg) và hợp chất 271 (1,1mg). (điều kiện HPLC: hệ thống Gilson, cột: Dicel IA 20 x 250mm; pha động: EtOH/CH₃CN = 9/1; tốc độ dòng = 8mL/phút; bộ phận phát hiện: UV 254nm). Hợp chất 270 là hợp chất được rửa giải thứ nhất với lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất bằng 98%, MS (m/z): 346 (M+1)⁺. Hợp chất 271 là hợp chất được rửa giải thứ hai với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 93%, MS (m/z): 346 (M+1)⁺.

Hợp chất 314 và hợp chất 315



314

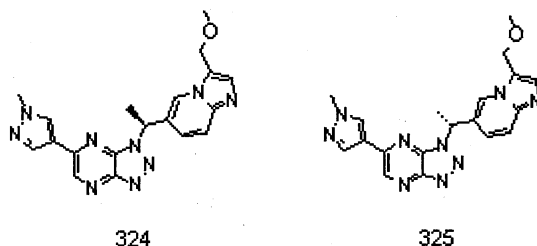


315

Hợp chất 310 ở dạng raxemic (5mg) được phân tách bằng phương pháp HPLC phân tách đồng phân quang học để thu được các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết bao gồm hợp chất 314 (1,0mg) và Hợp chất 315 (1,9mg). (điều kiện HPLC: hệ thống Gilson,

cột: Dicel IA 20 x 250mm; pha động: *n*-Hexane/*i*-PrOH/DEA=6/4/0,1; tốc độ dòng = 8ml/phút; bộ phận phát hiện: 254nm). Hợp chất 314 là hợp chất được rửa giải thứ nhất với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 95%, MS (*m/z*): 376 (*M*+1)⁺. Hợp chất 315 là hợp chất được rửa giải thứ hai với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 80%, MS (*m/z*): 376 (*M*+1)⁺.

Hợp chất 324 và hợp chất 325



Hợp chất 318 ở dạng raxemic (50mg) được phân tách bằng phương pháp HPLC phân tách đồng phân quang học để tạo ra Các hợp chất đồng phân đối ảnh 324 (15mg) và 325 (8mg). (điều kiện HPLC: hệ thống Gilson; cột: Dicel IA, 20 x 250mm IA; pha động: etanol /metanol/DEA = 70/30/0,1; bộ phận phát hiện: UV 254nm). Hợp chất 324 là hợp chất được rửa giải đầu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất bằng 98%, MS (*m/z*): 390 (*M*+1)⁺. Hợp chất 325 là hợp chất được rửa giải thứ hai với lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất bằng 90%, MS (*m/z*): 390 (*M*+1)⁺.

Ví dụ 2: Đánh giá hoạt tính ức chế c-Met kinaza bằng cách sử dụng thử nghiệm Transcreener FP

1. Các chất phản ứng

Kit thử nghiệm TranscreenenTM KINASE: Bellbrook Labs., 3003-10K;

Met tái tổ hợp của người: Invitrogen, PV3143;

Poly E4Y (cơ chất): Sigma, P0275; 5mg/mL, được hoà tan trong H₂O;

Dung dịch đệm thử nghiệm: 67mM HEPES, 0,013% Triton X-100, 27mM MgCl₂, 0,67mM MnCl₂, 1,25mM DTT, độ pH = 7,4;

ATP 10mM: Invitrogene, PV3227;

EDTA 500mM: Invitrogene, 15575-038;

Đĩa 96 giếng màu đen Greiner: Greiner, 675076.

2. Điều chế dung dịch

Pha loãng hợp chất: pha loãng mẫu thử nghiệm ở nồng độ thử nghiệm 5 lần bằng cách sử dụng DMSO 20%.

Điều chế dung dịch gốc enzym/cơ chất: pha loãng c-Met tái tổ hợp của người và Poly E4Y trong dung dịch đệm thử nghiệm đến nồng độ c-Met bằng 0,5 μ g/mL, và nồng độ Poly E4Y bằng 62,5 μ g/mL. Hỗn hợp này được bảo quản trên nước đá cho đến khi sử dụng;

Điều chế dung dịch ATP pha loãng: pha loãng dung dịch gốc ATP 10mM đến nồng độ ATP bằng 25 μ M bằng dung dịch đệm thử nghiệm;

Điều chế dung dịch ADP pha loãng: pha loãng dung dịch gốc ADP 500 μ M đến nồng độ ADP bằng 25 μ M bằng dung dịch đệm thử nghiệm;

Điều chế dung dịch gốc để thiết kế đường chuẩn ATP như sau:

Cột	Dung dịch ADP pha loãng (μ L)	Dung dịch ATP pha loãng (μ L)
1	50	0
2	25	25
3	10	40
4	5	45
5	5	95
6	5	195
7	5	495
8	4	496
9	3	497
10	2	498
11	1	499
12	1	999

3. Phản ứng enzym: trên đĩa phản ứng 96 giếng

Bổ sung mẫu thử nghiệm (5 μ L) hoặc DMSO 20% (5 μ L) hoặc EDTA 500mM (5 μ L);

Bổ sung dung dịch gốc enzym/cơ chất (10 μ L);

Bổ sung dung dịch ATP pha loãng (10 μ L) để bắt đầu phản ứng enzym và trộn trên thiết bị lắc kiểu đĩa;

Bổ sung DMSO 20% (5 μ L), dung dịch đệm thử nghiệm (10 μ L) và dung dịch gốc để thiết kế đường chuẩn ATP (10 μ L) vào các giếng để thiết kế đường chuẩn;

Lắc nhẹ ở nhiệt độ 28°C trong 45 phút.

4. Dừng phản ứng và phát hiện ADP

Điều chế hỗn hợp phát hiện: Theo quy trình được mô tả trong kit thử nghiệm, chất đánh dấu Alexa633, kháng thể ADP và dung dịch đệm dừng phản ứng và phát hiện được bổ sung vào H₂O và trộn kỹ.

Điều chế mẫu đối chứng chỉ chứa chất đánh dấu: Theo quy trình được mô tả trong kit thử nghiệm, chất đánh dấu ADP Alexa633 và dung dịch đệm dừng phản ứng và phát hiện được bổ sung vào H₂O và trộn kỹ.

Điều chế mẫu đối chứng không chứa chất đánh dấu: Theo quy trình được mô tả trong kit thử nghiệm, dung dịch đệm dừng phản ứng và phát hiện được pha loãng bằng H₂O;

Bổ sung hỗn hợp phát hiện (25µL), mẫu đối chứng chỉ chứa chất đánh dấu và mẫu đối chứng không chứa chất đánh dấu tương ứng vào các giếng tương ứng;

Đĩa phản ứng được lắc nhẹ ở nhiệt độ 28°C trong 1 giờ;

Mức độ phân cực huỳnh quang (FP) được đo bằng thiết bị TECAN F500. Bước sóng kích thích: 610nm, bước sóng phát xạ: 670nm.

5. Phân tích dữ liệu

$$\text{Hoạt tính ức chế (\%)} = 100 - \frac{\frac{[\text{ADP}] \text{ của giếng chứa hợp chất thử nghiệm}}{[\text{ADP}] \text{ của giếng chứa mẫu đối chứng dương}} \times 100$$

Trong đó:

[ADP] của giếng chứa hợp chất thử nghiệm là nồng độ ADP của giếng chứa hợp chất thử nghiệm.

[ADP] của giếng chứa mẫu đối chứng dương là nồng độ ADP của giếng chứa DMSO 20%.

Trị số mP được biến đổi thành nồng độ ADP bằng công thức được xác định bằng đường chuẩn. Trị số mP được xác định theo hướng dẫn của BellBrook Labs (www.bellbrooklabs.com).

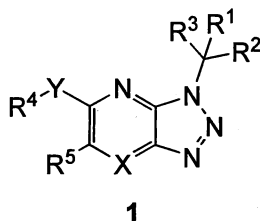
Nồng độ IC_{50} : được tính toán bằng phần mềm XL-Fit 2.0.

Nồng độ IC_{50} của các hợp chất 7, 8, 11, 12, 16, 19, 20, 25, 33, 34, 35, 36, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 56, 57, 77, 127, 128, 129, 153, 156, 158, 161, 163, 169, 190, 192, 193, 195, 197, 198, 203, 207, 210, 212, 220, 222, 223, 224, 225, 227, 228, 229, 230, 254, 265, 269, 270, 278, 279, 280, 300, 301, 303, 308, 309, 314, 318, 325, 328, 332, 1, 13, 14, 15, 21, 24, 26, 27, 46, 51, 52, 54, 58, 59, 61, 62, 63, 65, 70, 72, 76, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 95, 97, 102, 104, 111, 112, 113, 115, 117, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 150, 152, 155, 157, 160, 162, 164, 165, 166, 168, 172, 173, 176, 177, 179, 180, 182, 183, 185, 186, 188, 189, 191, 194, 196, 199, 200, 202, 213, 214, 215, 217, 218, 221, 226, 235, 237, 238, 239, 240, 245, 246, 248, 250, 252, 253, 255, 258, 259, 266, 267, 268, 271, 272, 274, 275, 276, 277, 281, 282, 283, 287, 290, 295, 298, 302, 304, 305, 306, 307, 310, 311, 312, 313, 315, 319, 321, 322, 323, 324, 326, 327, 329, và 331 nằm trong khoảng từ $0,001\mu M$ đến $0,1\mu M$.

Nồng độ IC_{50} của các hợp chất 2, 5, 6, 9, 17, 18, 22, 23, 28, 30, 37, 38, 41, 53, 55, 64, 66, 71, 73, 74, 78, 79, 80, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 101, 103, 105, 107, 108, 109, 110, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 126, 138, 142, 143, 154, 170, 174, 181, 187, 201, 204, 205, 206, 208, 209, 216, 219, 231, 234, 236, 241, 244, 247, 249, 257, 260, 261, 263, 273, 284, 285, 286, 288, 289, 292, 293, 294, 296, 299, 316, 317, và 320 nằm trong khoảng từ $0,1\mu M$ đến $1\mu M$.

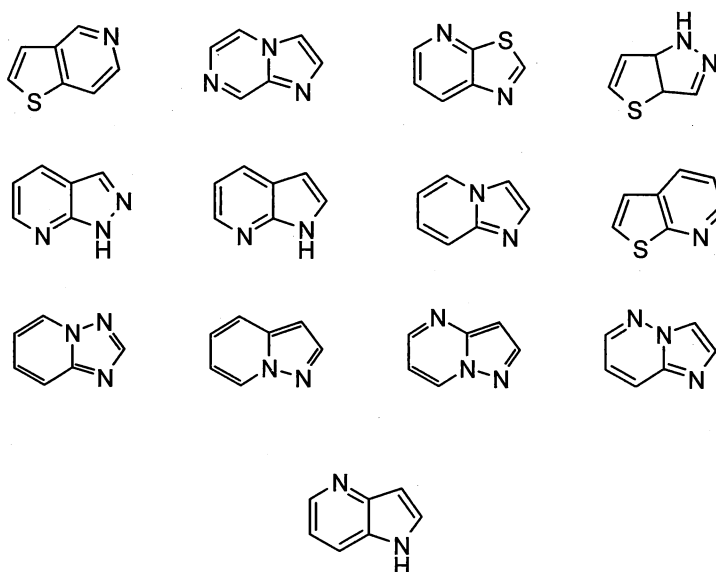
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 1:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là N, Y là không có mặt và R¹ là heteroaryl hai vòng liên hợp được chọn từ:



tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, -CF₃, -CF₂H, xycloalkyl, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, dị vòng, heteroaryl, aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng hydroxy, alkyl mạch ngắn được thế bằng alkoxy mạch ngắn, alkyl mạch ngắn được thế bằng -NR¹³R¹⁴, và alkyl mạch ngắn được thế bằng dị vòng; R² và R³ độc lập được chọn từ hydro, và alkyl, hoặc R² và R³ cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành vòng được chọn từ xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh và dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh;

R⁴ được chọn từ halo, alkyl, xycloalkyl, dị vòng, aryl và heteroaryl, mỗi nhóm này, ngoại trừ halo, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ:

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

xycloalkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroxycloalkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryloxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$;

R^5 được chọn từ hydro, halo, OH, NH_2 , CF_3 , $-CF_2H$, alkyl, alkenyl, và alkynyl;

mỗi n độc lập bằng 0, 1, hoặc 2;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , và R^{14} độc lập được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và dị vòng, mỗi nhóm này, ngoại trừ hydro, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn, hoặc R^{13} và R^{14} cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng tạo thành nhân dị vòng, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, alkyl mạch ngắn, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn và tùy ý còn chứa một hoặc hai dị nguyên tử bổ sung

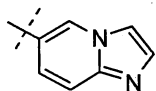
trong nhân dị vòng này, trong đó một hoặc hai dị nguyên tử bổ sung này được chọn từ -O-, -S-, và -N(R¹⁵)-;

R¹⁵ được chọn từ hydro, alkyl mạch ngắn, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹², và -S(O)_nNR¹³R¹⁴;

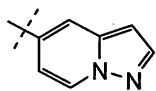
alkyl mạch ngắn là hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon; và

alkoxy mạch ngắn là alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó mạch alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

2. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là



3. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là



4. Hợp chất có công thức 1 theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² và R³ độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₆ alkyl hoặc R² và R³ cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành xycloalkyl có 3 cạnh.

5. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là hydro và R³ được chọn từ hydro và metyl.

6. Hợp chất có công thức 1 theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁵ là hydro.

7. Hợp chất có công thức 1 theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁴ là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², và -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryloxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

8. Hợp chất có công thức 1 theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

9. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 được chọn từ pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, morpholin-4-yl, và 6,7-

đihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

10. Hợp chất có công thức 1 theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

11. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 được chọn từ 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl, isoxazol-

3-yl, isoxazol-5-yl, 1H-pyrol-2-yl, 1H-pyrol-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, và pyridin-4-yl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

alkyl mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxy, alkoxy mạch ngắn, xyano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, và $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

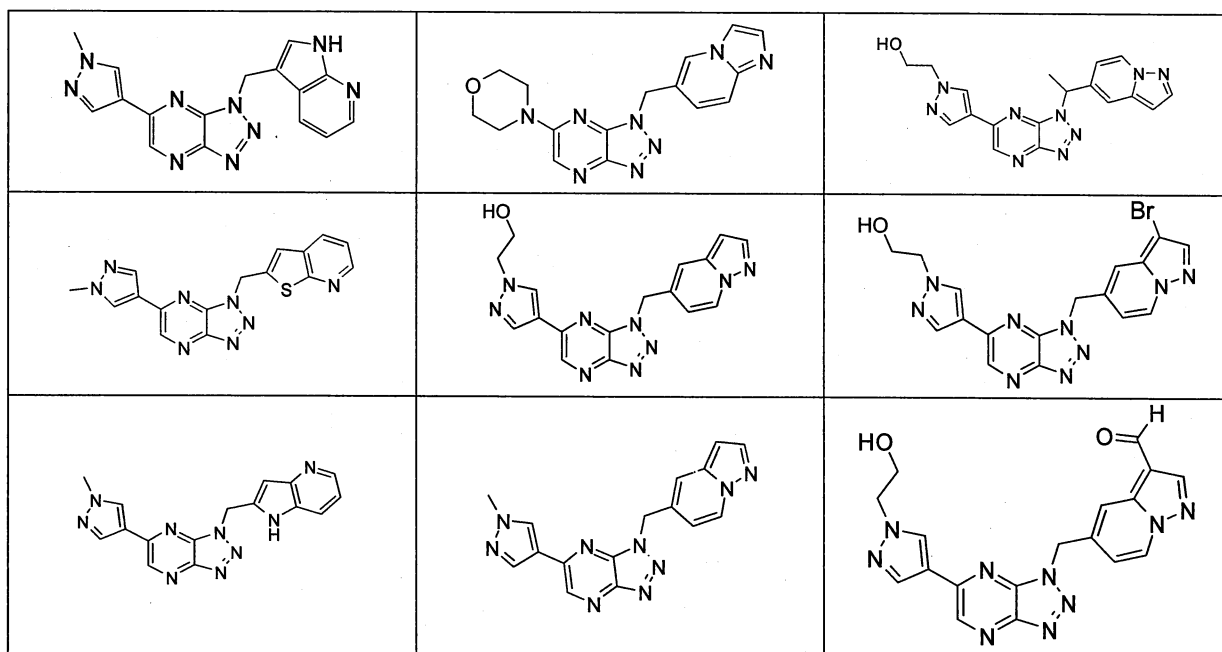
alkoxy mạch ngắn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

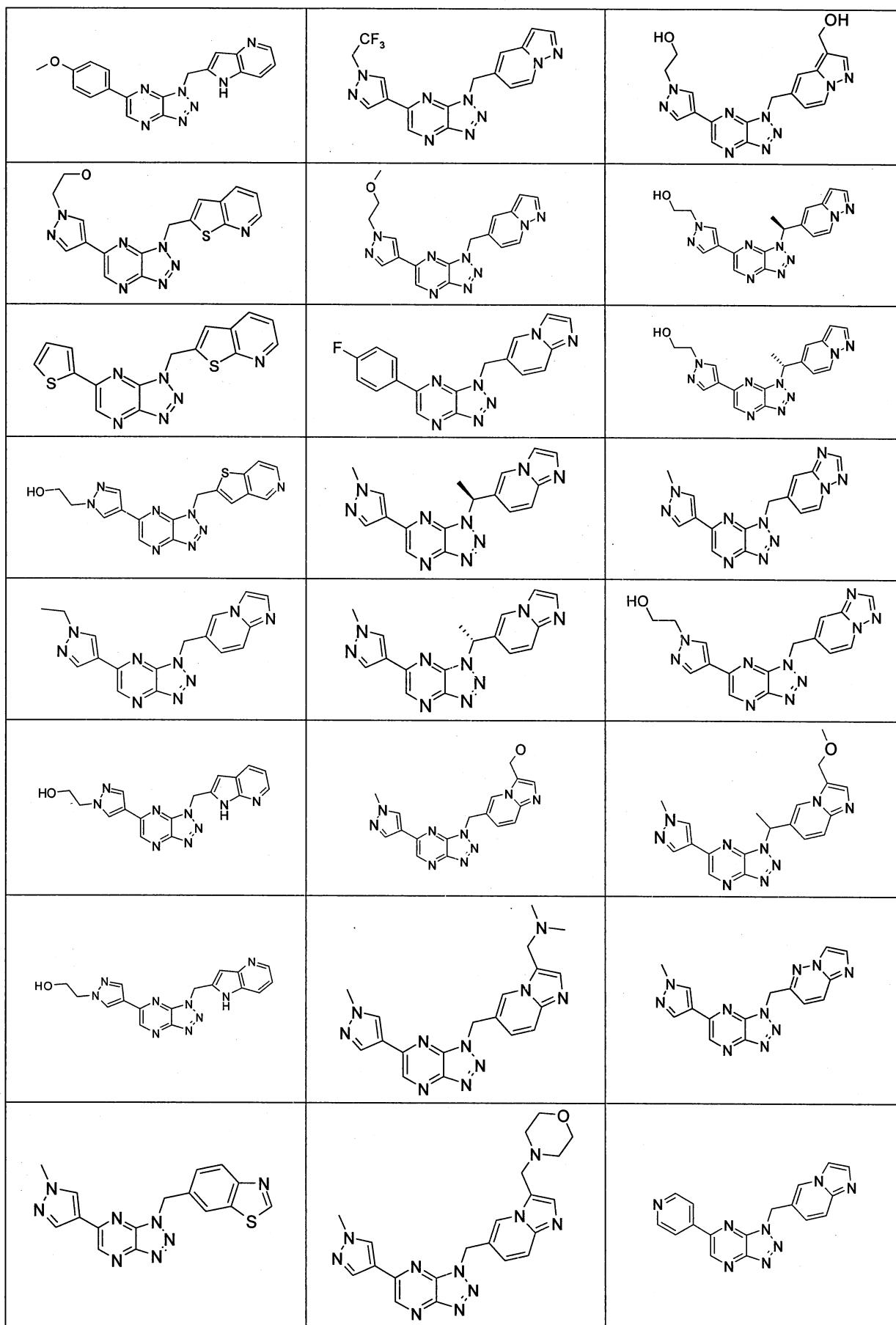
dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl mạch ngắn, halo, hydroxy, và alkoxy mạch ngắn,

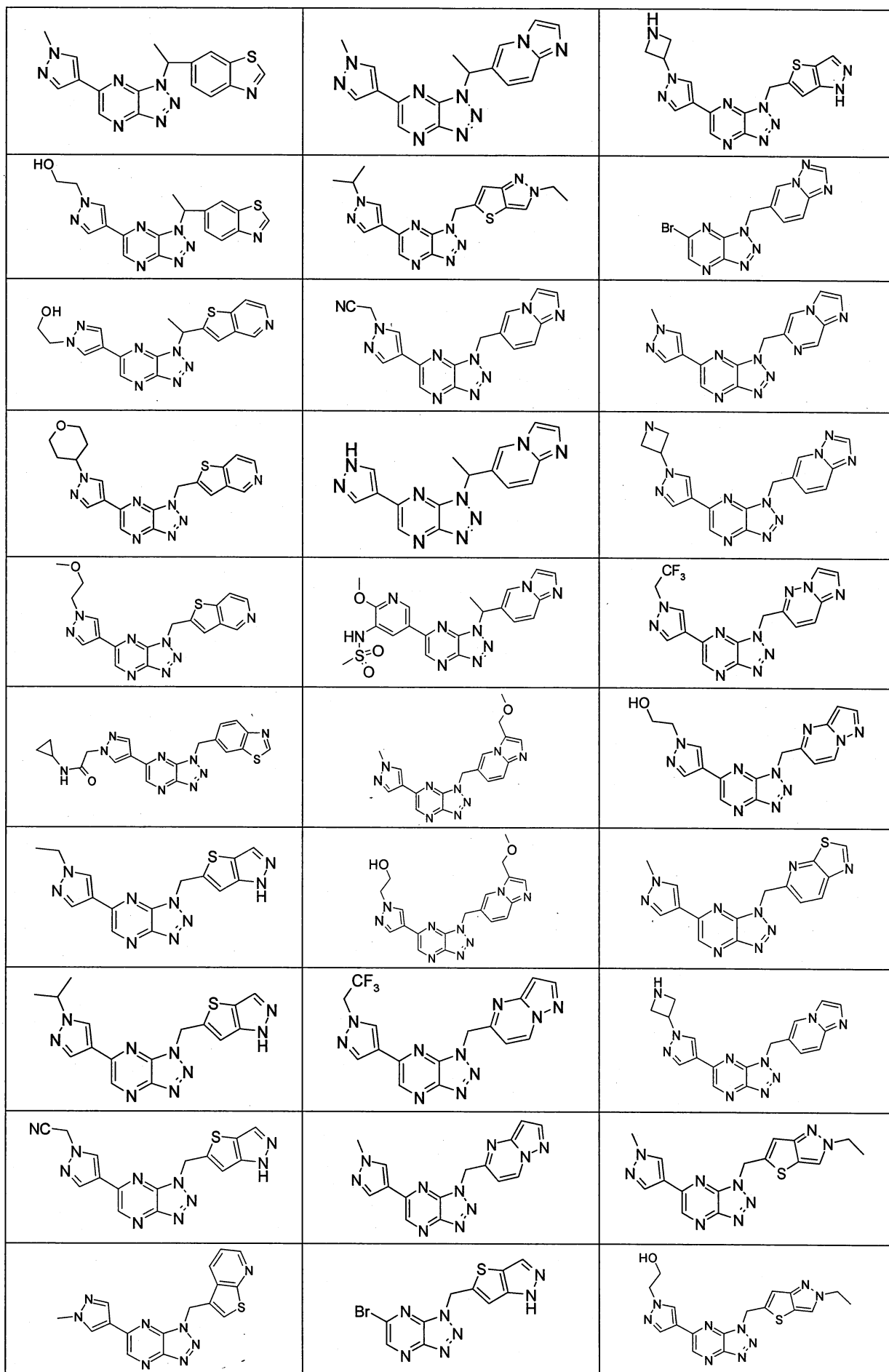
halo, xyano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, và $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

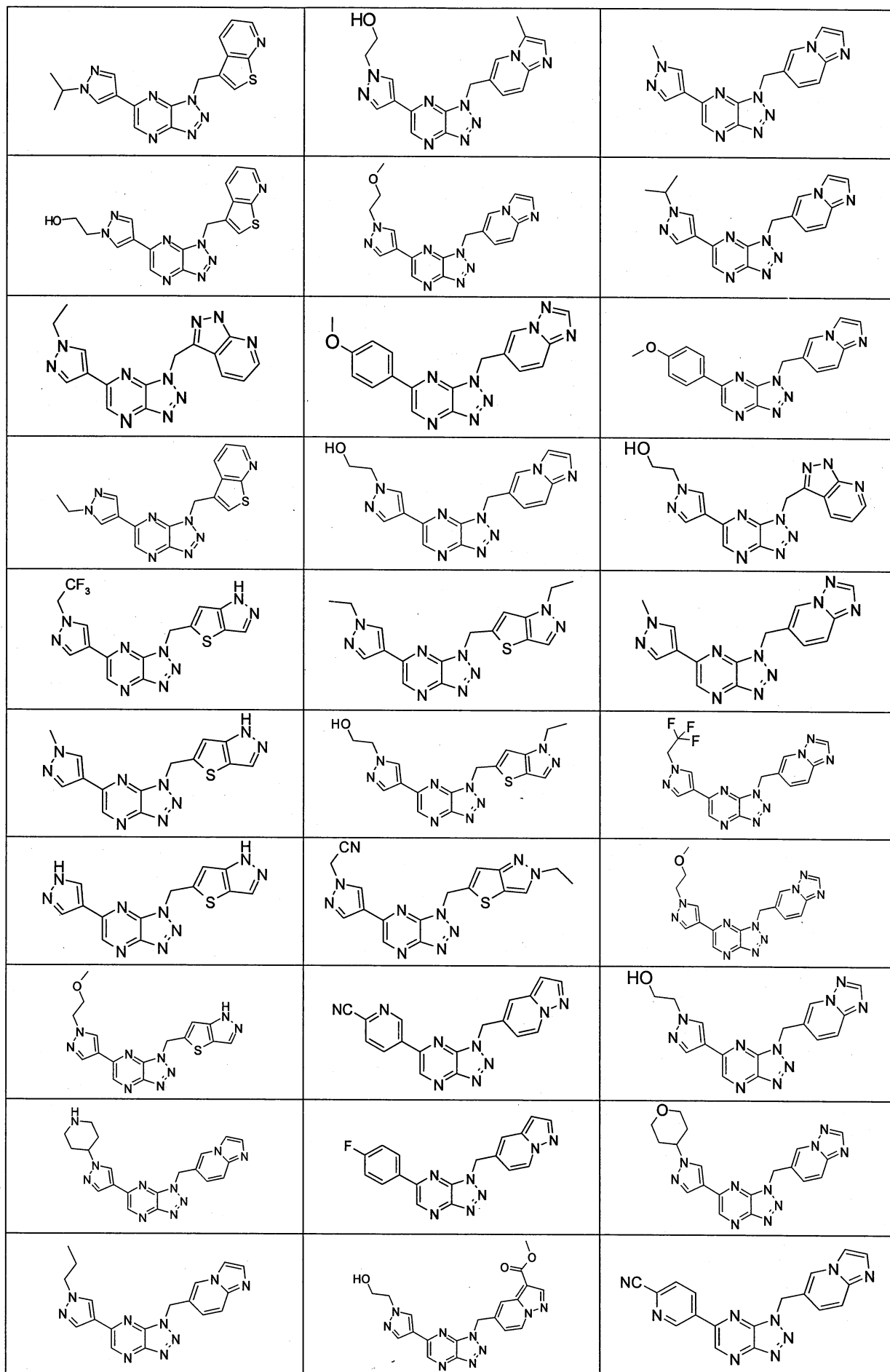
12. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 11 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là 1H-pyrazol-4-yl.

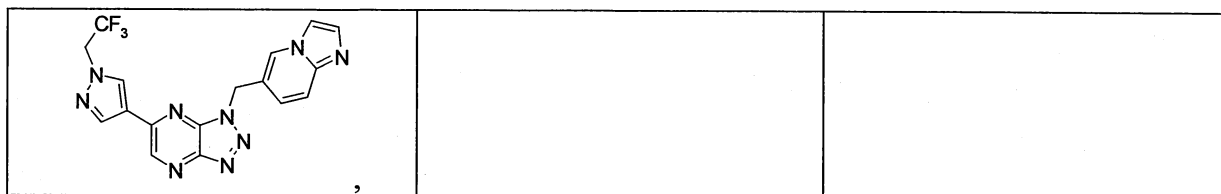
13. Hợp chất có công thức 1, trong đó hợp này được chọn từ các hợp chất sau:





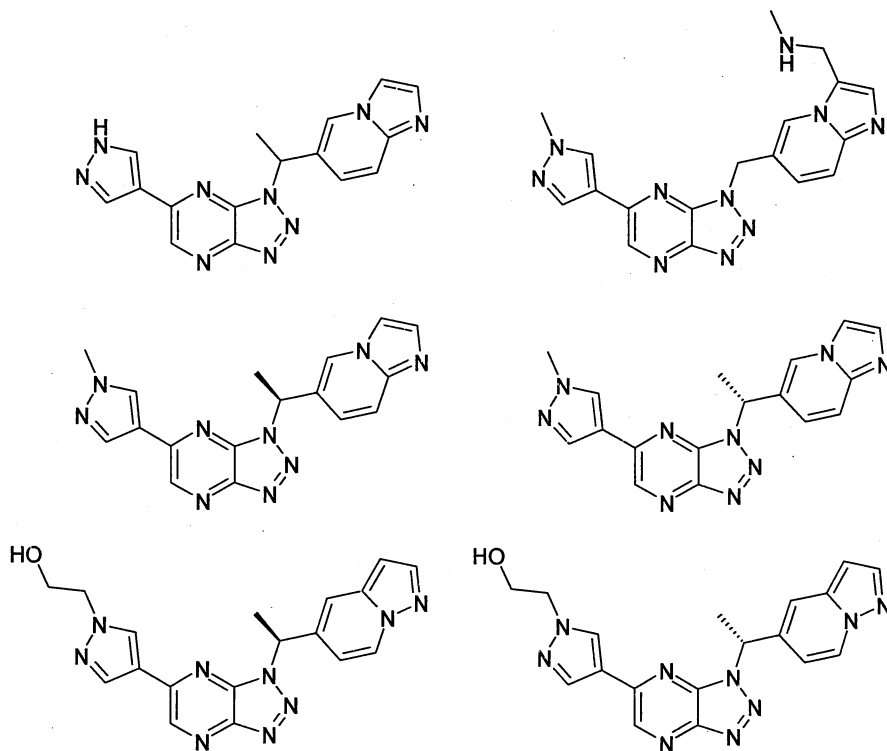






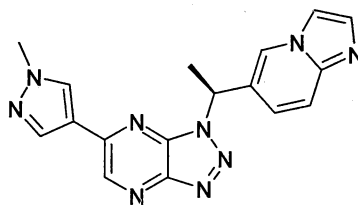
hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:



hoặc muối được dụng của nó.

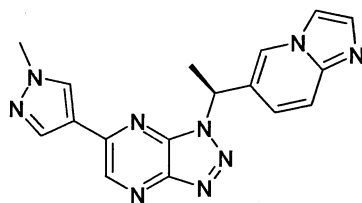
15. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức như sau:



hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất có công thức 1 theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức như sau:

21375



17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó và chất mang dược dụng.